

Les titres décrits dans le présent prospectus provisoire ne sont offerts que là où l'autorité compétente a accordé son visa; ils ne peuvent être proposés que par des personnes dûment inscrites. Aucune commission des valeurs mobilières ni aucune autorité similaire au Canada ne s'est prononcée sur la qualité des titres offerts dans le présent prospectus; toute personne qui donne à entendre le contraire commet une infraction. Les titres offerts aux présentes n'ont pas été ni ne seront inscrits en vertu de la loi des États-Unis intitulée Securities Act of 1933, dans sa version modifiée, et sous réserve de certaines exceptions, ne peuvent être offerts, vendus ou livrés, directement ou indirectement, aux États-Unis d'Amérique ou dans leurs territoires ou possessions. Voir «Mode de placement».

Nouvelle émission

Le 11 avril 2000



A L T A R E X

ALTAREX CORP.

6 028 799 \$

5 687 546 actions ordinaires

émisibles à l'exercice de 5 687 546 bons de souscription spéciaux

AltaRex Corp. (la « société » ou « AltaRex ») fait par les présentes viser le placement de 5 687 546 actions ordinaires de la société (« actions ordinaires »), qui sont émises sans contrepartie supplémentaire à l'exercice (ou à l'exercice réputé) de 5 687 546 bons de souscription spéciaux déjà émis (les « bons de souscription spéciaux ») et placés par la société le 29 février 2000 (le « placement »). Les bons de souscription spéciaux ont été vendus au prix de 1,06 \$ le bon de souscription spécial aux termes d'une convention de placement pour compte intervenue en date du 29 février 2000 (la « convention de placement pour compte ») entre la société et Financière Banque Nationale Inc. (le « placeur pour compte »). Les bons de souscription spéciaux ont été créés aux termes d'une convention relative aux bons de souscription spéciaux intervenue en date du 29 février 2000 (la « convention relative aux bons de souscription spéciaux ») entre la société et Compagnie Montréal Trust du Canada, en qualité de fiduciaire. Chaque bon de souscription spécial habilite son porteur à acquérir une action ordinaire, sans coût supplémentaire, à tout moment avant 17 h (heure de Toronto) à la première à survenir des éventualités suivantes : i) la date qui tombe cinq jours ouvrables après la date à laquelle un visa portant sur le prospectus définitif autorisant le placement des actions ordinaires délivré par la dernière des autorités de réglementation des valeurs mobilières des provinces d'Alberta, de Québec et d'Ontario (les « territoires visés par le placement ») est obtenu par la société (la « date d'obtention du visa »); ou ii) le 1^{er} mars 2001 (la « date d'expiration »). Les bons de souscription spéciaux qui n'auront pas été levés avant 17 h (heure de Toronto) à la date d'expiration seront réputés avoir été levés à ce moment sans autre mesure de la part du porteur. Voir « Mode de placement ».

Si la date d'obtention du visa n'est pas survenue avant 17 h (heure de Toronto) le 28 juin 2000 (la « date limite d'obtention du visa »), les porteurs de bons de souscription spéciaux résidant dans chacun des territoires visés par le placement où un visa portant sur le prospectus définitif autorisant l'émission des actions ordinaires n'est pas reçu (ou, dans le cas où un visa ne serait pas obtenu de l'autorité de réglementation des valeurs mobilières de la province d'Ontario, les porteurs de bons de souscription spéciaux où qu'ils se trouvent) auront le droit de recevoir à l'exercice ou à l'exercice réputé de chaque bon de souscription spécial, 1,1 action ordinaire au lieu de l'action ordinaire qu'ils devaient par ailleurs recevoir, sans avoir à payer de contrepartie supplémentaire. Voir « Mode de placement ».

Prix : 1,06 \$ le bon de souscription spécial

	<u>Prix d'offre</u>	<u>Rémunération du placeur pour compte</u>	<u>Produit net revenant à la société</u>
Par bon de souscription spécial	1,06 \$ ⁽¹⁾	0,0742 \$ ⁽²⁾	0,9858 \$ ⁽³⁾
Placement total	6 028 798,76 \$	422 015,92 \$	5 606 782,85 \$

Nota :

- ⁽¹⁾ Le prix de vente des bons de souscription spéciaux a été établi par voie de négociation entre la société et le placeur pour compte.
- ⁽²⁾ La rémunération du placeur pour compte correspondait à 7 % du produit brut tiré du placement des bons de souscription spéciaux. Aucune commission ou rémunération n'est payable au placeur pour compte par la société relativement au placement des actions ordinaires à l'exercice des bons de souscription spéciaux. Voir « Mode de placement ».
- ⁽³⁾ Avant déduction des frais liés au placement des bons de souscription spéciaux et au présent prospectus, qui sont évalués à 178 000 \$.

Un investissement dans les actions ordinaires émissibles à l'exercice des bons de souscription spéciaux comporte beaucoup de risques, devrait être considéré comme hautement spéculatif, compte tenu du stade et de la nature des activités de la société et ne devrait être considéré que par les personnes en mesure d'absorber la perte totale de leur mises de fonds. Le prix d'émission de 1,06 \$ l'action ordinaire émissible à l'exercice des bons de souscription spéciaux dépasse de 0,87 \$ l'actif corporel net au 31 décembre 1999, compte tenu de l'émission des 5 687 546 actions ordinaires à l'exercice des bons de souscription spéciaux, soit un facteur de dilution de 82,1 %. Rien ne garantit que le programme de recherche de la société mènera à la création d'un produit commercialement viable. Rien ne garantit que la société sera en mesure de créer des marchés pour ses produits, et la société entre en concurrence avec d'autres entreprises qui ont de plus grandes ressources financières et techniques. Les opérations futures de la société sont tributaires de sa capacité à obtenir le financement nécessaire pour réaliser le programme de recherche et développement de ses produits pharmaceutiques et finalement de sa capacité à fabriquer, distribuer et vendre des produits commercialement viables afin de rentabiliser son exploitation. Voir « Facteurs de risque », « Dilution » et « États financiers ».

Les actions ordinaires sont inscrites à la cote de la Bourse de Toronto sous le symbole boursier « AXO ». Le 11 février 2000, dernier jour de Bourse avant la fixation du prix par bon de souscription spécial, le cours de clôture des actions ordinaires à la Bourse de Toronto (tel qu'il est publié par cette Bourse) était de 1,20 \$. Le 28 février 2000, dernier jour de Bourse avant l'émission des bons de souscription spéciaux, le cours de clôture des actions ordinaires à la Bourse de Toronto (tel qu'il est publié par cette Bourse) était de 1,40 \$. Voir « Variations du cours et volume des opérations sur les actions ordinaires ».

Des certificats définitifs attestant les actions ordinaires émissibles à l'exercice des bons de souscription spéciaux seront disponibles à des fins de livraison à l'exercice ou à l'exercice réputé des bons de souscription spéciaux.

Certaines questions d'ordre juridique relativement aux titres à placer aux termes du présent prospectus seront examinées pour le compte de la société par McCarthy Tétrault, de Toronto et, pour celui du placeur pour compte par Fogler, Rubinoff LLP, de Toronto.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	1	DESCRIPTION DU CAPITAL-ACTIONS	59
LE PLACEMENT	1	POLITIQUE DE DIVIDENDES	60
APERÇU	2	PLACEMENTS ANTÉRIEURS	60
INFORMATIONS FINANCIÈRES CHOISIES.....	4	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	60
FACTEURS DE RISQUE.....	5	VARIATION DU COURS ET VOLUME DES	
ALTAREX CORP.....	15	OPÉRATIONS SUR LES ACTIONS	
ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ.....	15	ORDINAIRES	61
STRUCTURE DU CAPITAL CONSOLIDÉE.....	44	DIRIGEANTS ET AUTRES PERSONNES	
DILUTION	44	INTÉRESSÉS DANS DES OPÉRATIONS	
ANALYSE PAR LA DIRECTION DE LA		IMPORTANTES	62
SITUATION FINANCIÈRE ET DES		CONTRATS IMPORTANTS	62
RÉSULTATS D'EXPLOITATION.....	45	ACTIONS BLOQUÉES	62
MODE DE PLACEMENT	50	QUESTIONS D'ORDRE JURIDIQUE.....	63
EMPLOI DU PRODUIT.....	51	POURSUITES JUDICIAIRES	63
DIRECTION.....	51	AUTRES.....	63
RÉMUNÉRATION DE LA HAUTE DIRECTION.....	54	VÉRIFICATEURS, AGENT DES TRANSFERTS	
TABLEAU SYNOPTIQUE DE LA		ET AGENT CHARGÉ DE LA TENUE	
RÉMUNÉRATION.....	54	DES REGISTRES	63
OPTIONS D'ACHAT D'ACTIONS.....	55	PROMOTEURS	63
OCTROI D'OPTIONS AU COURS DU DERNIER		DROITS DE RÉOLUTION ET SANCTIONS	
EXERCICE FINANCIER TERMINÉ.....	55	CIVILES	64
TOTAL DES OPTIONS LEVÉES AU COURS DU		DROIT CONTRACTUEL D'ACTION EN	
DERNIER EXERCICE FINANCIER		RÉSOLUTION.....	64
TERMINÉ ET VALEUR DES OPTIONS		GLOSSAIRE.....	65
EN FIN D'EXERCICE.....	56	ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS	F-1
CONTRATS DE TRAVAIL	56	ATTESTATION D'ALTAREX CORP.....	A-1
RÉMUNÉRATION DES ADMINISTRATEURS.....	56	ATTESTATION DU PLACEUR POUR	
PRÊTS AUX ADMINISTRATEURS ET AUX		COMPTE.....	A-2
MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION.....	57		
OPTIONS D'ACHAT D'ACTIONS	57		
RÉGIME D'OPTIONS D'ACHAT D'ACTIONS.....	57		
OPTIONS D'ACHAT DE TITRES DE LA SOCIÉTÉ			
OU DE SES FILIALES	58		

SOMMAIRE

Le texte qui suit n'est qu'un résumé et est présenté sous réserve des renseignements plus détaillés et des états financiers, y compris les notes y afférentes, qui figurent ailleurs dans le présent prospectus. Dans le présent prospectus, sauf indication contraire, tous les montants en dollars sont libellés en dollars canadiens. Le présent prospectus comprend des noms de produits et marques de commerce de la société et d'autres entreprises. Certains termes utilisés dans le présent prospectus sont définis dans le glossaire, à partir de la page 65 des présentes.

LE PLACEMENT

Bons de souscription spéciaux : Un nombre total de 5 687 546 bons de souscription spéciaux ont été placés par la société le 29 février 2000 aux termes de dispenses de prospectus en vertu des lois applicables en matière de valeurs mobilières, au prix de 1,06 \$ le bon de souscription spécial, moyennant une contrepartie globale de 6028 798,76 \$. Depuis la date du placement, aucun bon de souscription spécial n'a été exercé. Voir « Mode de placement ».

Détails de l'exercice : Chaque bon de souscription spécial habilite son porteur à acquérir une action ordinaire, sans coût supplémentaire, à tout moment avant la date d'expiration. Les bons de souscription spéciaux qui n'auront pas été levés avant 17 h (heure de Toronto) à la date d'expiration seront réputés avoir été levés à ce moment sans autre mesure de la part du porteur. Voir « Mode de placement ».

Si la date d'obtention du visa n'est pas survenue avant la date limite d'obtention du visa, les porteurs de bons de souscription spéciaux résidant dans chacun des territoires visés par le placement où un visa à l'égard du prospectus définitif autorisant l'émission des actions ordinaires n'est pas reçu (ou dans le cas où un visa ne serait pas obtenu de l'autorité de réglementation en valeurs mobilières dans la province d'Ontario, les porteurs de bons de souscription spéciaux où qu'ils se trouvent) auront le droit de recevoir à l'exercice ou à l'exercice réputé de chaque bon de souscription spécial 1,1 action ordinaire au lieu de l'action ordinaire qu'ils auraient par ailleurs eu le droit de recevoir sans versement de contrepartie supplémentaire. Voir « Mode de placement ».

Emploi du produit : Le produit net estimatif tiré de la vente des bons de souscription spéciaux, déduction faite de la rémunération du placeur pour compte à l'égard des bons de souscription spéciaux et des frais estimatifs du placement d'environ 600 000 \$, se chiffrera à 5,428 millions de dollars. La société entend utiliser le produit net tiré de la vente des bons de souscription spéciaux de la façon suivante :

Coûts des anticorps et des essais cliniques de l'anticorps monoclonal OvaRex {	5,100 millions \$
Besoins en fonds de roulement	<u>0,328 million \$</u>
Total	<u>5,428 millions \$</u>

Les montants mentionnés ci-dessus font état des coûts estimatifs des anticorps et des essais cliniques de l'anticorps monoclonal OvaRex { du deuxième trimestre de 2000 jusqu'au quatrième trimestre de 2000. Voir « Analyse par la direction de la situation financière et des résultats d'exploitation – Situation de trésorerie et sources de financement ».

AltaRex Corp.

Aperçu

AltaRex Corp. (la « société » ou « AltaRex »), société régie par la loi intitulée *Business Corporations Act* (Alberta), est une société axée sur la recherche, le développement et la commercialisation de produits immunothérapeutiques uniques à base d'anticorps, initialement pour le traitement du cancer. L'immunothérapie est un traitement de maladies qui consiste à stimuler ou à rehausser la réponse immunitaire contre la maladie. Les produits immunothérapeutiques sont des médicaments qui exercent leur action en modifiant le système immunitaire pour lutter contre la maladie. Les produits immunothérapeutiques de la société se fondent sur sa plate-forme technologique exclusive et unique, l'immunothérapie à base d'anticorps ou technologie AIT **Z**. Par suite des recherches et des essais précliniques et cliniques effectués jusqu'à ce jour, AltaRex est d'avis que la technologie AIT **Z** augmente la capacité du système immunitaire humain de produire sa propre réponse anti-tumorale. L'anticorps monoclonal de cellules murines OvaRex { pour le traitement du cancer ovarien, principal produit de la société reposant sur la technologie AIT **Z**, fait actuellement l'objet de deux essais de la phase II au su et de deux essais en double insu contrôlés contre placebo. Un troisième essai contrôlé devrait être entrepris au cours du deuxième trimestre du présent exercice. Un deuxième anticorps monoclonal reposant sur la technologie AIT **Z**, l'anticorps monoclonal Brevarex { pour le myélome multiple, a terminé une étude de sécurité de la phase I sans toxicité apparente. Des essais avancés de la phase II visant Brevarex { et un autre anticorps monoclonal reposant sur la technologie AIT **Z**, l'AR54 pour le cancer ovarien, devraient être entrepris en 2001. D'après les premiers résultats de recherche, la société est aussi d'avis que sa plate-forme de technologie AIT **Z** pourrait être élargie au traitement de maladies infectieuses et auto-immunes. La société a déposé sept demandes de brevets pour sa technologie AIT **Z** aux États-Unis. Six de ces demandes font ou feront l'objet de demandes de brevets internationaux. Le bureau australien des brevets a délivré à la société un brevet couvrant de façon générale sa plate-forme de technologie AIT **Z**. De plus, le bureau américain des brevets et des marques de commerce a fait parvenir à la société un avis d'acceptation de ses revendications à l'égard d'une demande distincte de brevet couvrant la technique faisant appel aux rayons ultra-violet pour modifier les anticorps tout en stimulant la production de certaines réponses immunitaires bénéfiques, une partie de sa plate-forme de technologie AIT **Z**.

Les produits d'AltaRex sont des anticorps monoclonaux de cellules murines modifiées développés par les scientifiques de la société ou dont la société a obtenu la licence, et sont administrés à des patients atteints de cancer à faibles doses par infusion intraveineuse. La société est d'avis que ses anticorps monoclonaux AIT **Z** peuvent être utilisés comme compléments et/ou suppléments aux traitements traditionnels du cancer. La société est également d'avis que ses anticorps monoclonaux AIT **Z** provoqueront une réponse immunitaire capable de tuer les cellules cancéreuses sans influencer sur les cellules saines.

L'anticorps monoclonal OvaRex {, principal produit de la société, vise un antigène tumoral appelé CA125, qui s'exprime de façon excédentaire chez plus de 80 % des patientes atteintes du cancer ovarien (Bast, *et al*, International Journal of Gynecological Pathology, 1983). La société est d'avis qu'administré aux patientes à faibles doses par infusion intraveineuse, l'anticorps monoclonal OvaRex { agit en provoquant ou en amplifiant, par des mécanismes multiples, la réponse immunitaire de l'organisme au cancer ovarien. Au cours du premier trimestre de 1997, la société a entrepris au Canada un essai clinique nord-américain potentiellement essentiel de l'anticorps monoclonal OvaRex {, le principal événement cible étant le temps écoulé avant que la maladie ne continue sa progression. On a commencé à administrer le médicament à des patientes aux États-Unis au cours de cet essai au deuxième trimestre de 1998. L'inscription (345 patientes en janvier 2000) à l'égard de cet essai en double insu contrôlé contre placebo est terminée, et celui-ci devrait se terminer en juillet 2001 en ce qui a trait à la principale analyse. Un deuxième essai de l'anticorps monoclonal OvaRex { en double insu contrôlé contre placebo, de

moindre envergure, ciblant les patientes dont la maladie est plus avancée, a commencé en décembre 1998, le principal événement cible étant également le temps écoulé avant que la maladie ne continue sa progression. Cet essai devrait compter sur l'inscription d'environ 55 patientes (54 étant inscrites au 31 mars 2000), principalement aux États-Unis, et devrait également se terminer en 2001 en ce qui a trait à la principale analyse. Un autre essai clinique potentiellement essentiel de l'OvaRex { visant environ 150 patientes atteintes du cancer ovarien devrait commencer au cours du deuxième trimestre de 2000, le principal événement cible étant également le temps écoulé avant que la maladie ne continue sa progression. Cet essai devrait se terminer en 2002 en ce qui a trait à la principale analyse.

La société a obtenu de la Food and Drug Administration des États-Unis (« FDA ») le statut de médicament orphelin et d'examen accéléré relativement à l'anticorps monoclonal OvaRex { . Des essais cliniques examinés en vertu des dispositions de la loi intitulée *FDA Modernization Act of 1997* (« Loi de 1997 ») relativement à des mesures d'efficacité de substitution, ainsi qu'à la réalisation d'études de comparabilité appropriées de nouveaux anticorps monoclonaux OvaRex { à partir de cultures de cellules, constituent la pierre angulaire de la stratégie de la société en ce qui a trait à l'approbation des organismes de réglementation américains. Les essais contrôlés de la société ont chacun comme principal événement cible le temps écoulé avant que la maladie ne continue sa progression et des événements cibles secondaires, dont la survie et la qualité de vie, qui peuvent tous servir à des fins d'approbation des organismes de réglementation. Les résultats initiaux des essais cliniques terminés et en cours indiquent que l'anticorps monoclonal OvaRex { est généralement sûr et bien toléré. Ces résultats font également état d'une preuve préliminaire d'activité clinique chez un certain nombre de patientes. Par exemple, dans une analyse rétrospective de 60 patientes traitées à l'OvaRex { (contre 247 patientes témoins) et atteintes de cancer ovarien récidivant, 40 % avaient survécu pendant cinq ans comparativement à 11 % chez les patientes traitées uniquement par chimiothérapie. Le temps moyen de survie était de 59 mois pour les patientes recevant l'anticorps monoclonal OvaRex { comparativement à 30 mois pour les patientes témoins, ce qui constitue un écart hautement significatif. De plus, dans un essai de la phase II au su de 13 patientes atteintes de cancer ovarien récidivant traitées à l'anticorps monoclonal OvaRex { réalisé à Vancouver, en Colombie-Britannique, les résultats à ce jour indiquent une prolongation du temps écoulé avant que la maladie ne continue sa progression et une prolongation du temps de survie.

Dans divers essais cliniques menés par la société et des tiers, l'anticorps monoclonal OvaRex { et d'autres anticorps AIT **Z** ont mis en évidence une réaction immunitaire spécifique à la tumeur d'une patiente. On croit que la nature étrangère (murine) de l'anticorps stimule la réaction immunitaire sans la toxicité habituellement liée à la thérapie traditionnelle à forte dose d'anticorps monoclonaux de cellules murines. Ces mêmes études indiquent que la réaction des anticorps humains anti-souris attendue et non spécifique est en fait un indicateur utile de l'activité thérapeutique plutôt que de la toxicité. La société attribue l'association d'une réaction des anticorps humains anti-souris et d'un avantage clinique à l'administration à faible dose de l'anticorps AIT **Z** qui vise les antigènes circulant dans le sang et liés à une tumeur. Les complexes d'anticorps et d'antigènes en résultant sont traités, et la totalité de l'antigène est présentée au système immunitaire, ce qui déclenche des réactions immunitaires (humorales et cellulaires) à une tumeur que le système immunitaire ne reconnaissait pas auparavant ou qu'il tolérait. La société estime donc qu'elle a une preuve clinique du mécanisme AIT **Z** tel qu'il est décrit dans les demandes de brevets de la société.

AltaRex développe également d'autres produits immunothérapeutiques à base d'anticorps à partir de sa technologie AIT **Z** pour le traitement de tumeurs exprimant les antigènes tumoraux MUC1 (anticorps monoclonal BrevaRex { pour le myélome multiple), TAG 72 (anticorps monoclonal AR54 pour le cancer ovarien), PSA (anticorps monoclonal ProstaRex { pour le cancer de la prostate) et CA19.9 (anticorps monoclonal GivaRex { pour le cancer gastrointestinal). La société a entrepris un essai clinique de la phase I sur l'anticorps monoclonal BrevaRex { en décembre 1998, essai qui a pris fin sans toxicité apparente. La société s'attend à faire les essais de la phase II de ses anticorps BrevaRex { et AR54 en 2001.

Informations financières choisies

Les informations financières choisies suivantes sont tirées des états financiers consolidés de Altarex qui figurent ailleurs dans le présent prospectus.

	Exercices terminés les 31 décembre		
	1999	1998	1997
Données tirées de l'état des résultats			
Produits	687 710 \$	1 013 742 \$	1 619 836 \$
Charges			
Frais de recherche et de développement	12 828 617	9 433 681	4 733 918
Frais généraux et administratifs	6 802 546	4 695 990	1 563 555
Frais de règlement	5 074 714	—	—
Perte nette	<u>(24 018 167)\$</u>	<u>(13 115 929)\$</u>	<u>(4 677 637)\$</u>
Perte nette par action ordinaire	<u>(0,58)\$</u>	<u>(0,79)\$</u>	<u>(0,29)\$</u>
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires	<u>41 389 736</u>	<u>16 503 764</u>	<u>15 894 880</u>
	Aux 31 décembre		
	1999	1998	
Données tirées du bilan			
Espèces et quasi-espèces	2 328 641 \$	8 581 688 \$	
Placements à court terme	4 878 039	4 241 732	
Fonds de roulement	5 057 620	10 997 161	
Total de l'actif	8 567 429	15 159 774	
Capitaux propres	6 217 956	12 646 840	

Facteurs de risque

L'acquisition d'actions ordinaires offertes aux présentes comporte certains risques et tout placement dans les actions ordinaires devrait être considéré comme très spéculatif. Voir «Facteurs de risque» pour obtenir une description de certains des risques dont il faudrait tenir compte pour évaluer un placement dans les actions ordinaires, y compris ce qui suit : i) les besoins de trésorerie; ii) le succès non garanti du développement ou de l'acceptation des produits par le marché; iii) la dépendance envers les relations stratégiques; iv) l'expiration ou la résiliation possible du contrat de licence visant l'anticorps monoclonal B43; v) l'incertitude liée aux essais précliniques et cliniques; vi) l'absence de revenus provenant des produits; les antécédents de pertes; vii) la dépendance envers du personnel clé; viii) la réglementation; aucune garantie d'approbation des produits; ix) la concurrence; x) les droits de propriété intellectuelle et la protection conférée par les brevets; xi) la fabrication et la commercialisation; xii) la responsabilité de produits et l'assurance; et xiii) l'instabilité du cours des actions.

FACTEURS DE RISQUE

Les épargnants devraient examiner attentivement les risques et incertitudes décrits ci-après avant de prendre une décision d'investissement. Le présent placement comporte beaucoup de risques et ne devrait être considéré que par les personnes en mesure d'absorber la perte totale de leur mise de fonds. Ces risques et incertitudes ne sont pas les seuls auxquels la société doit faire face. D'autres risques et incertitudes dont la société n'a pas actuellement connaissance ou qu'elle juge actuellement peu importants pourraient aussi avoir un effet défavorable sur les opérations commerciales de la société. Si l'un ou l'autre des risques suivants se matérialisait, cela pourrait avoir un effet défavorable important sur les activités de la société, sa situation financière et ses résultats d'exploitation. Dans ce cas, le cours des actions ordinaires chuterait probablement, et l'épargnant pourrait perdre la totalité ou une partie de son investissement. Les épargnants doivent se fier sur la direction de la société et ceux qui ne sont pas prêts à le faire devraient s'abstenir de faire un investissement.

Risques liés aux activités de la société

Besoins de trésorerie

Au 31 décembre 1999, la société détenait 7,2 millions de dollars en espèces, quasi-espèces et placements à court terme. La société estime que ses fonds disponibles, y compris le produit net tiré de la vente des bons de souscription spéciaux et les intérêts créditeurs s'y rattachant, devraient être suffisants pour financer ses opérations et ses besoins de trésorerie jusqu'à la fin du quatrième trimestre de 2000. Les besoins futurs de trésorerie de la société seront tributaires de nombreux facteurs, notamment les progrès scientifiques continus réalisés à l'égard de son programme de découverte et de développement des produits, les progrès de son évaluation préclinique et clinique des produits éventuels, le temps et les frais liés au dépôt, à la défense et à la protection de ses brevets et les coûts liés à l'obtention de l'approbation des organismes de réglementation.

Afin de combler ces besoins de trésorerie, la société envisage de réaliser d'autres opérations pour réunir des capitaux et de conclure des relations stratégiques avec des entreprises pharmaceutiques ou de grandes entreprises biotechnologiques. Ces activités donneront probablement lieu à l'émission d'autres titres de participation de la société. La société a déposé à la commission des valeurs mobilières de l'Ontario un prospectus provisoire visant un placement proposé d'actions ordinaires. La taille et le prix de tout placement d'actions ordinaires seront établis d'après la situation du marché. Ces actions seront offertes au public au terme d'un placement pour compte, et rien ne garantit que la société réalisera ce placement en totalité ou en partie. Rien ne garantit que du financement supplémentaire sera disponible ou, s'il l'est, qu'il sera disponible à des conditions acceptables. S'il n'y a pas suffisamment de fonds disponibles, la société pourrait devoir réduire de façon importante ou éliminer des dépenses relatives à la recherche et au développement, aux essais, à la production et à la commercialisation de ses produits proposés, ou obtenir des fonds au moyen d'ententes avec des partenaires commerciaux qui exigeront que la société leur cède des droits sur certaines de ses technologies ou certains de ses produits. Rien ne garantit que la société parviendra à réunir d'autres capitaux si ses ressources en capital sont épuisées. La capacité de la société d'obtenir du financement à l'avenir dépendra en partie de la situation des marchés financiers ainsi que du rendement commercial de la société. Rien ne garantit que la société réussira à conclure des ententes de financement supplémentaires, au besoin, ou que ce financement supplémentaire sera disponible à des conditions que la société juge satisfaisantes.

Succès non garanti du développement ou de l'acceptation des produits par le marché

Les perspectives des sociétés dans l'industrie biotechnologique sont généralement jugées incertaines vu la nature de l'industrie et, par conséquent, les placements dans des sociétés biotechnologiques devraient être considérés comme très spéculatifs. La réalisation du potentiel à long terme de la société sera tributaire du succès du développement et de la commercialisation des produits actuellement en développement. Rien ne garantit que ces produits seront développés ou qu'ils obtiendront l'approbation des organismes de réglementation. Les nouveaux produits de la société sont actuellement aux stades de la recherche et développement, les stades les plus risqués pour une société dans l'industrie biotechnologique. Rien ne garantit que les programmes de recherche et développement de la société permettront de créer des produits viables sur le plan commercial. Pour devenir rentable, la société, seule ou avec d'autres, doit développer, lancer et commercialiser avec succès ses produits. Pour obtenir l'approbation des organismes de réglementation à l'égard des produits développés et pour atteindre le succès commercial, les essais cliniques chez les humains doivent démontrer que les produits sont sans danger pour les humains et qu'ils sont efficaces. Si les résultats d'une étude particulière à l'égard d'un programme étaient insatisfaisants, la société pourrait renoncer à son engagement envers ce programme. Rien ne garantit que tout essai futur sur des animaux ou des humains, s'il y a lieu, donneront des résultats favorables.

Rien ne garantit que tout produit développé avec succès par la société et dont la mise en marché est approuvée sera accepté par le marché. Les produits de la société, s'ils sont développés avec succès, feront concurrence à un certain nombre de médicaments ou de traitements traditionnels fabriqués et mis en marché par d'importantes sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques ainsi qu'à de nouveaux produits actuellement en développement par ces sociétés et d'autres. Le degré d'acceptation du marché pour tout produit développé par la société dépendra de l'efficacité et de l'innocuité des produits éventuels, de leur avantage possible par rapport aux autres traitements ainsi que des politiques de remboursement du gouvernement et des tiers payeurs. Rien ne garantit que les médecins, les patients et la collectivité médicale en général accepteront et utiliseront tout produit qui peut être développé par la société, et l'absence d'acceptation du marché aurait un effet défavorable important sur les activités, la situation financière et les résultats d'exploitation de la société.

Dépendance envers les relations stratégiques

Le succès futur de la société dépend de l'établissement et du maintien de relations stratégiques. La société n'est actuellement partie à aucune relation stratégique relativement à l'un ou l'autre de ses produits, y compris l'anticorps monoclonal OvaRex **1**. La société compte chercher à établir des relations stratégiques avec des partenaires stratégiques pour participer au dernier stade de développement clinique de produits et en assurer le financement et/ou commercialiser un ou des produits. Sinon, la société pourrait choisir de commercialiser elle-même un ou des produits AIT **2**.

Si la société ne parvient pas à conclure de telles alliances stratégiques à des conditions qui lui sont favorables ou si ces partenaires stratégiques ne parviennent pas à terminer efficacement les essais cliniques, l'approbation de ses produits par les organismes de réglementation pourrait être retardée, et un tel retard pourrait avoir des effets défavorables importants sur les résultats d'exploitation et les activités de la société. La société a également l'intention de compter sur des partenaires stratégiques pour commercialiser ses produits. Si la société ne parvient pas à conclure de telles alliances stratégiques ou si ces partenaires stratégiques ne parviennent pas à commercialiser efficacement ces produits, la société pourrait perdre la possibilité de commercialiser avec succès ses produits. Rien ne garantit que la société sera en mesure de conclure ces alliances stratégiques à des conditions qu'elle juge acceptables. De même, si la société décide de commercialiser elle-même un ou des produits AIT **2**, rien ne garantit que la société sera en mesure de développer ces produits ou de les commercialiser.

La société ne fabrique pas ses propres anticorps, mais elle a conclu et cherchera à conclure des ententes avec des tiers pour la fabrication de ses anticorps. Aux termes de la convention d'alliance avec Draximage dont il est fait mention ci-après à la rubrique « Activités – Draximage Inc. », Draximage Inc. remplira et finalisera les ampoules de l'anticorps monoclonal OvaRex { aux fins des essais cliniques et pourra avoir certains droits éventuels relativement à la fabrication et/ou à la commercialisation de l'anticorps monoclonal OvaRex { à des fins commerciales. En outre, la société collabore avec d'autres distributeurs pour remplir et finaliser les ampoules de l'anticorps monoclonal OvaRex {. La société a conclu une entente avec Lonza Biologics plc pour accroître la fabrication de produits provenant de la culture cellulaire à l'échelle de la commercialisation. De même, la société collabore avec Lonza et d'autres fabricants pour entreprendre la mise à l'échelle des procédés des anticorps monoclonaux BrevaRex { et AR54 provenant de la culture cellulaire et pour remplir et finaliser les ampoules des anticorps monoclonaux BrevaRex { et AR54. Si ces fournisseurs ne parviennent pas à respecter les conditions de la convention, la société pourrait subir des coûts et des risques importants.

La production à l'échelle de matières provenant de la culture cellulaire permettra à la société d'aller plus loin dans le processus d'approbation réglementaire et de commercialisation de l'anticorps monoclonal OvaRex {. Cette approbation réglementaire et cette commercialisation sont tributaires de la capacité de la société de réaliser cette production.

La société compte également sur un certain nombre d'alliances et de partenariats pour développer ses produits. Rien ne garantit que ces alliances et partenariats se poursuivront ou donneront des résultats positifs.

Expiration ou résiliation possible du contrat de licence visant l'anticorps monoclonal B43

L'anticorps monoclonal OvaRex { de la société intègre une technologie dont la licence a été obtenue de Biomira, Inc. en 1995. En 1999, la société et Biomira se sont affrontées dans un litige relativement à la propriété de certains droits de propriété intellectuelle et à des violations présumées de certaines obligations aux termes du contrat de licence de Biomira et à des questions connexes. La société et Biomira ont réglé le litige en septembre 1999 et ont conclu un contrat de licence modifié et refondu relativement à la technologie B43 (le « contrat modifié »).

Aux termes du contrat modifié, la société a contracté certaines obligations, notamment l'obligation de faire de son mieux pour commercialiser la technologie B43, certaines obligations d'information et le paiement de redevances sur les ventes de produits reposant sur l'anticorps monoclonal OvaRex {. Aux termes du contrat modifié, chacune des parties a le droit de le résilier sur préavis écrit de 45 jours si l'autre partie fait défaut d'exécuter, d'observer ou de respecter l'une ou l'autre de ses obligations aux termes du contrat modifié et omet de corriger le défaut dans le délai de 45 jours. Même si la société est d'avis qu'elle respecte actuellement toutes les conditions du contrat modifié et si elle a l'intention de continuer de les respecter, rien ne garantit que la société sera en mesure de continuer à respecter ses obligations aux termes du contrat modifié. Si les droits de la société aux termes du contrat modifié étaient résiliés par Biomira, cette résiliation aurait un effet défavorable sur les activités de la société, ses résultats d'exploitation, sa situation financière et sa capacité de commercialiser et de développer des produits commercialement viables utilisant la technologie B43.

Incertitude liée aux essais précliniques et cliniques

La société n'a pas achevé les essais cliniques nécessaires pour confirmer l'efficacité de sa technologie AIT Z. Par conséquent, même si les résultats préliminaires des essais effectués avec son produit d'anticorps monoclonal OvaRex { sont encourageants, rien ne garantit que les produits de la

société démontreront au cours du traitement de patients atteints du cancer un avantage thérapeutique suffisant pour mener à l'obtention de l'approbation des organismes de réglementation.

Avant que les organismes de réglementation ne donnent leur approbation pour la vente commerciale de tout nouveau produit éventuel de la société, ces produits doivent faire l'objet d'essais précliniques et cliniques approfondis pour prouver leur innocuité et efficacité pour les humains. Les résultats des essais précliniques et cliniques initiaux des produits en cours de développement par la société ou les analyses provisoires d'essais cliniques ne sont pas nécessairement révélateurs des résultats qui seront obtenus d'essais précliniques et cliniques ultérieurs ou plus poussés. De plus, rien ne garantit que les essais cliniques des produits en développement seront terminés ou démontreront l'innocuité et l'efficacité de ces produits ou à un niveau nécessaire pour obtenir l'approbation des organismes de réglementation. Des sociétés dans l'industrie de la biotechnologie ont subi des échecs importants lors d'essais cliniques avancés, même après avoir obtenu des résultats prometteurs au cours d'essais antérieurs. L'incapacité de démontrer de façon adéquate l'innocuité et l'efficacité d'un produit thérapeutique en cours de développement pourrait retarder ou empêcher l'approbation de ce produit par les organismes de réglementation.

Le taux d'achèvement des essais cliniques dépend, entre autres choses, de l'inscription des patients. L'augmentation du nombre de patients participants est tributaire de nombreux facteurs, y compris le nombre total de patients, la proximité de l'emplacement des essais cliniques, les critères d'admissibilité relatifs à l'étude et l'existence d'essais cliniques concurrentiels. Des retards dans l'inscription prévue des patients aux essais cliniques actuels ou futurs de la société peuvent entraîner une augmentation des coûts et/ou retarder le programme.

Absence de revenus provenant des produits; antécédents de pertes

Jusqu'à maintenant, la société n'a comptabilisé aucun revenu provenant de la vente de produits biopharmaceutiques, et rien ne garantit qu'elle ne subira pas de pertes supplémentaires importantes dans un proche avenir ou qu'elle sera rentable dans l'avenir. La société avait accumulé des pertes nettes d'environ 44,2 millions de dollars au 31 décembre 1999. La société prévoit qu'elle continuera à subir d'importantes pertes d'exploitation au fur et à mesure du développement, des essais cliniques et de la commercialisation de ses produits. Les montants et le moment des dépenses dépendront des progrès réalisés en recherche et développement, des résultats des essais précliniques et des essais cliniques, du niveau des pertes d'exploitation, de la signature de conventions de développement et de licence avec des partenaires stratégiques, du développement de produits supplémentaires de la société, de l'approbation de la FDA, de la Direction générale de la protection de la santé (« DGPS ») au Canada et de l'EMA (Agence européenne pour l'évaluation des médicaments) et d'autres processus réglementaires ainsi que d'autres facteurs, dont bon nombre sont indépendants de la volonté de la société.

La société ne prévoit pas tirer de revenus provenant des ventes commerciales de ses nouveaux produits avant plusieurs années, le cas échéant. La société prévoit continuer de subir des pertes importantes jusqu'à ce que les paiements d'alliances stratégiques, les ventes de produits et les paiements de redevances produisent suffisamment de revenus pour financer ses activités continues. La capacité de la société d'atteindre un niveau de rentabilité au cours des prochaines années dépend notamment du succès des efforts de développement de produits et de l'obtention de l'approbation des organismes de réglementation à l'égard de ses principaux produits cliniques. Pour développer ses produits, la société devra consacrer des ressources importantes au développement de produits nécessitant beaucoup de temps pour répondre aux exigences du marché et des organismes de réglementation et à la création d'alliances stratégiques pour la production. Rien ne garantit que la société produira des revenus ou deviendra rentable.

La société détient deux conventions de licence qui prévoient le paiement de redevances en fonction des ventes de l'anticorps monoclonal OvaRex { . Si elle parvient à commercialiser l'anticorps monoclonal OvaRex { , la société devra verser des redevances sur les revenus bruts qu'elle touchera de la vente de ce produit. Rien ne garantit que la société produira suffisamment de revenus par la vente de l'anticorps monoclonal OvaRex { pour devenir rentable.

Selon son plan d'exploitation actuel, la société prévoit que ses réserves actuelles de liquidités, y compris le produit net tiré de la vente des bons de souscription spéciaux, sont suffisantes pour combler ses besoins de liquidités prévus jusqu'au quatrième trimestre de 2000. Après cela, la société a l'intention de compter sur les sommes s'il en est, provenant des revenus tirés de l'octroi de licences, des conventions de collaboration et d'autres activités visant à réunir des capitaux, qui dépendront grandement du succès du développement et de la commercialisation des produits cliniques de la société. Rien ne garantit que ces produits pourront être développés ou commercialisés avec succès ou que les niveaux prévus de dépenses s'avéreront exacts.

Personnel clé

La société dépend énormément des membres de sa haute direction, de son personnel scientifique, de ses consultants et de son personnel de gestion. La perte de leurs services pourrait entraîner des retards importants ou empêcher la société d'atteindre ses objectifs scientifiques ou commerciaux. La concurrence parmi les sociétés biotechnologiques et biopharmaceutiques pour des employés compétents est intense, et le succès de la société est tributaire de sa capacité d'attirer et de conserver des employés compétents. Rien ne garantit que la société sera en mesure d'attirer et de conserver ces personnes à l'heure actuelle et à l'avenir à des conditions acceptables, et, si elle n'y parvient pas, cet échec pourrait avoir un effet défavorable important sur les activités, la situation financière et les résultats d'exploitation de la société.

Réglementation; aucune garantie d'approbation des produits

La FDA, la DGPS, l'EMA et des organismes comparables de pays étrangers imposent des exigences importantes aux sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques avant la mise en marché de produits thérapeutiques. Ces exigences comprennent des essais en laboratoire et des essais cliniques longs et détaillés, des activités d'échantillonnage et d'autres procédures longues et coûteuses qui supposent le déploiement de ressources importantes. Pour répondre à ces exigences, il faut généralement un certain nombre d'années principalement en fonction du type, de la complexité et de la nouveauté du produit pharmaceutique.

Toute approbation future de la FDA, de la DGPS et de l'EMA ou d'autres organismes gouvernementaux d'un produit développé par la société peut comporter des limites quant aux utilisations indiquées pour lesquelles ce produit peut être mis en marché. Les produits approuvés peuvent être soumis à des tests supplémentaires et à des programmes de surveillance comme peuvent l'exiger les organismes de réglementation. De plus, l'approbation de commercialiser un produit peut être retirée ou limitée parce qu'il ne respecte pas les normes de réglementation ou que des problèmes imprévus sont survenus à la suite de la commercialisation initiale.

La réglementation gouvernementale peut avoir comme incidence de retarder la commercialisation des produits de la société pour une très longue période, d'imposer des exigences coûteuses à l'égard des activités de la société ou d'avantager d'autres sociétés qui font concurrence à la société. Des résultats cliniques négatifs pourraient avoir un effet défavorable sur le processus et le moment de l'autorisation réglementaire. Le fait que les organismes de réglementation retardent leur décision ou refusent de donner leur approbation pourrait avoir un effet défavorable sur la commercialisation des produits de la société et les liquidités et les ressources en capital de la société. De plus, des mesures législatives ou administratives

futures peuvent entraîner l'adoption de règlements gouvernementaux défavorables pour la société. On ne peut prévoir la portée de toute réglementation gouvernementale défavorable découlant de mesures législatives ou administratives futures.

Jusqu'à présent, la société a soumis des demandes relatives à une drogue nouvelle de recherche (DNR) à la DGPS et à la FDA pour les produits d'anticorps monoclonal OvaRex { et BrevaRex { , mais n'a pas soumis cette documentation pour d'autres produits actuellement en développement. Rien ne garantit que la société obtiendra l'approbation des organismes de réglementation pour commercialiser les anticorps monoclonaux OvaRex { et BrevaRex { ou qu'elle sera en mesure de déposer les demandes d'approbation auprès des organismes de réglementation pour ses produits futurs.

La société a élaboré conjointement avec la FDA un plan clinique pour étudier la comparabilité de l'anticorps monoclonal OvaRex { provenant de la culture cellulaire avec sa matière actuelle provenant de l'ascite. L'élaboration d'un plan ou d'un programme de développement clinique conjointement avec des organismes de réglementation ne donne aucune garantie que ce plan ou ce programme sera suffisant pour obtenir l'approbation d'un produit par les organismes de réglementation lors de la présentation d'une demande d'agrément. Le caractère insuffisant d'un programme pourrait retarder ou empêcher l'approbation de ce produit par les organismes de réglementation.

Concurrence

La concurrence technologique dans l'industrie pharmaceutique est intense. Il existe un bon nombre de sociétés et d'institutions publiques et privées, y compris des sociétés pharmaceutiques, des sociétés de produits chimiques, des sociétés biotechnologiques spécialisées ainsi que des organismes gouvernementaux et des institutions universitaires ou de recherche qui développent des produits biotechnologiques et pharmaceutiques synthétiques utilisés pour des applications thérapeutiques chez les humains, y compris les applications visées par la société. La société peut devoir faire concurrence à ces sociétés et institutions pour développer des produits visant à traiter des conditions analogues. Bon nombre de ces concurrents disposent de ressources beaucoup plus grandes que celles de la société. Rien ne garantit que les produits développés par des tiers ne rendront pas les produits ou les technologies de la société non concurrentiels ou qu'ils n'auront pas d'effet défavorable sur l'engagement des collaborateurs commerciaux de la société envers les programmes de la société.

L'industrie pharmaceutique est de plus caractérisée par des efforts de recherche intenses et une évolution technologique rapide. La concurrence devrait augmenter au fur et à mesure que des progrès technologiques sont réalisés et que les applications commerciales pour les produits biopharmaceutiques augmentent. Les concurrents de la société peuvent utiliser des technologies ou des méthodes différentes pour développer des produits semblables à ceux que la société cherche à développer ou peuvent développer de nouveaux produits ou procédés ou des produits ou procédés améliorés qui peuvent être plus efficaces, moins coûteux, plus sécuritaires et plus facilement disponibles avant que la société n'obtienne l'approbation de ses produits. Rien ne garantit que les produits de la société obtiendront du succès ou que la recherche et développement ne rendra pas les produits de la société désuets ou trop coûteux.

Droits de propriété intellectuelle et protection conférée par les brevets

En raison du temps et des dépenses nécessaires pour développer de nouveaux produits, obtenir l'approbation des organismes de réglementation et les mettre en marché, l'industrie pharmaceutique a par le passé accordé beaucoup d'importance à l'obtention et au maintien de la protection conférée par les brevets et les secrets commerciaux pour les nouvelles technologies, les nouveaux produits et les nouveaux procédés jugés importants.

La protection par brevets accordée aux sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques est incertaine et comporte bon nombre de questions juridiques, scientifiques et factuelles complexes. Il n'y a aucune loi ni politique claire visant l'étendue des revendications permises dans de tels cas ou le degré de protection accordée aux termes des brevets. Ces questions se compliquent davantage dans ce domaine par suite de l'abondance de publications et de travaux antérieurs, y compris des publications faites par la société. Donc, même si la société estime que ses informations exclusives sont protégées dans la pleine mesure possible, rien ne garantit que i) des brevets supplémentaires seront délivrés à la société dans un ou tous les territoires pertinents, ii) des litiges ne seront pas intentés pour contester la protection conférée à la société par les brevets ou que de telles contestations ne seront pas accueillies, iii) les procédés ou produits de la société ne violent pas ni ne violeront les brevets de tiers, ou iv) la portée des brevets qui peuvent être délivrés à la société empêchera efficacement les tiers de développer des produits analogues et concurrentiels. Il n'est pas possible de prévoir dans quelle mesure les litiges en matière de brevets nuiront aux efforts de la société pour développer, fabriquer ou commercialiser ses produits. Le coût des poursuites visant à maintenir la validité et à empêcher la violation de brevets délivrés à la société peut être important.

Les produits développés par la société comprennent aussi de la technologie et des procédés qui ne seront pas protégés par des brevets et qui peuvent être copiés ou améliorés par des concurrents. Par conséquent, la société peut être vulnérable face aux concurrents qui développent une technologie concurrente, que ce soit de façon indépendante ou après avoir obtenu accès aux produits exclusifs et aux secrets commerciaux de la société. En outre, la société peut être tenue d'obtenir des licences aux termes de brevets ou d'autres droits exclusifs de tiers. Rien ne garantit que les licences nécessaires aux termes de ces brevets ou droits exclusifs seront offertes à des conditions jugées acceptables par la société. Si la société n'obtient pas de telles licences, elle pourrait connaître des retards dans le lancement d'un ou de plusieurs de ses produits sur le marché pendant la période où elle tente de les faire breveter ou pourrait constater que le développement, la fabrication ou la vente des produits exigeant de telles licences pourrait être interdit.

Rien ne garantit que les demandes de brevets de la société seront accordées, ni que ces brevets permettront d'obtenir une protection juridique contre les concurrents, ni qu'ils procureront une protection significative des droits de propriété intellectuelle ou un avantage concurrentiel. De plus, rien ne garantit que les brevets de la société ne seront pas déclarés invalides ou inapplicables par un tribunal, violés ou contournés par d'autres parties ni que d'autres parties n'obtiendront pas de brevets à l'égard desquels la société devrait obtenir une licence ou qu'elle devrait contourner. Les concurrents ou les concurrents éventuels peuvent avoir déposé des demandes de brevets ou obtenu des brevets et peuvent obtenir des brevets et droits de propriété intellectuelle supplémentaires concernant les produits ou les procédés qui font concurrence à ceux de la société.

Fabrication et commercialisation

La société possède une expérience limitée dans la fabrication de produits biopharmaceutiques. La société a l'intention de compter principalement sur des fabricants à contrat pour produire des anticorps et autres composantes de ses produits aux fins de la recherche et développement, des essais précliniques et des essais cliniques. Les produits de la société n'ont jamais été fabriqués à l'échelle commerciale, et rien ne garantit que ces produits peuvent être fabriqués à un coût ou dans les quantités nécessaires pour qu'ils soient viables sur le plan commercial. Rien ne garantit que des fabricants seront capables de répondre aux besoins de la société à l'égard du moment, de la quantité ou de la qualité. Si la société est incapable d'obtenir par contrat un approvisionnement suffisant des produits et substances nécessaires à des conditions acceptables ou si elle fait face à des retards ou des difficultés dans sa relation avec les fabricants, les essais précliniques et cliniques de la société pourraient être retardés, ce qui retarderait le dépôt des produits aux fins de l'approbation des organismes de réglementation ou du lancement sur le

marché et des ventes subséquentes de ces produits. De tels délais peuvent avoir un effet défavorable important sur les activités, la situation financière et les résultats d'exploitation de la société. De plus, les fabricants à contrat auxquels la société peut avoir recours doivent continuellement respecter les bonnes pratiques de fabrication actuelles (BPFa) instaurées par la FDA par l'entremise de son programme d'inspection des installations. Si les installations de ces fabricants échouent un contrôle préalable de l'usine, la FDA ne donnera pas son approbation à la mise en marché des produits de la société.

La société n'a aucune expérience en matière de vente, de commercialisation ou de distribution. La société a l'intention de compter sur ses partenaires stratégiques actuels et futurs pour mettre en marché ses produits; toutefois, rien ne garantit que ses partenaires commerciaux disposent d'un personnel de vente et de systèmes de distribution efficaces. Si la société est incapable d'établir ou de maintenir de telles relations et doit mettre en marché l'un ou l'autre de ses produits directement, la société devra chercher du personnel de vente et de commercialisation ayant l'expertise technique et les capacités de distribution nécessaires. Rien ne garantit que la société sera en mesure d'établir ou de maintenir de telles relations avec des tierces parties ou de créer un service de vente et de distribution à l'interne. Dans la mesure où la société dépend de ses partenaires stratégiques ou de tierces parties pour commercialiser et distribuer ses produits, tout revenu que touchera la société dépendra des efforts de ses partenaires stratégiques ou tierces parties, et rien ne garantit que ces efforts porteront fruit.

Responsabilité de produits et assurance

L'essai, la commercialisation, la vente et l'utilisation des produits en développement de la société peuvent comporter des risques de responsabilité de produits. Ce risque existe dans le cadre des essais cliniques chez les humains même à l'égard des produits dont la vente à l'échelle commerciale a été approuvée par les organismes de réglementation. Rien ne garantit que la société peut éviter les risques importants de responsabilité de produits. La société est actuellement titulaire d'une assurance responsabilité de produits pour ses produits biopharmaceutiques et prévoit qu'elle devra souscrire de l'assurance supplémentaire au fur et à mesure de son expansion. Rien ne garantit qu'elle pourra obtenir des niveaux convenables d'assurance responsabilité de produits avant la vente de ses produits biopharmaceutiques. L'incapacité d'obtenir de l'assurance à des conditions économiquement satisfaisantes ou de se protéger d'une autre façon contre les réclamations éventuelles en responsabilité de produits pourrait gêner ou empêcher la commercialisation des produits développés par la société. L'obligation de payer des réclamations en responsabilité de produits ou de rappeler un produit pourrait avoir un effet défavorable important sur les activités, la situation financière et les perspectives futures de la société.

Risques liés au présent placement et aux statuts de la société

Instabilité du cours des actions

Les cours des titres des sociétés biotechnologiques en général et des actions ordinaires en particulier sont volatiles. Des facteurs tels que des annonces (faites publiquement ou lors de conférences scientifiques) d'innovations technologiques, de nouveaux produits commerciaux, de brevets, le développement de droits exclusifs par la société ou des tiers, des résultats d'essais cliniques, des mesures réglementaires, des publications, des résultats financiers trimestriels ou des préoccupations du public sur l'innocuité des produits biotechnologiques, des ventes futures d'actions ordinaires par la société ou par ses actionnaires actuels et d'autres facteurs pourraient avoir un effet important sur le cours des actions ordinaires de la société.

Propriété des actions ordinaires de la société

Après le présent placement, les membres de la haute direction de la société, ses administrateurs et certains des actionnaires existants qui détiennent chacun plus de 10 % des actions ordinaires en circulation, et les membres de leurs groupes respectifs, seront globalement propriétaires véritables d'environ 28 % des actions ordinaires en circulation. Ces actionnaires, s'ils votent ensemble, seront en mesure d'exercer une influence notable sur les affaires que les actionnaires de la société sont tenus d'approuver, y compris l'élection des administrateurs et l'approbation d'opérations importantes touchant la société. Par suite de cette concentration de propriété, il pourrait être plus difficile pour un tiers d'acquiescer le contrôle de la société en décourageant, par exemple, une proposition d'acquisition imprévue ou une course aux procurations, ce qui pourrait avoir comme effet de priver les actionnaires de la société d'une prime de contrôle qu'ils auraient par ailleurs pu toucher relativement à l'acquisition de la société.

Les ventes futures d'actions ordinaires sur le marché public pourraient faire chuter le cours des actions de la société et faire diminuer la valeur de l'investissement d'un épargnant

Le cours des actions ordinaires de la société pourrait chuter si les actionnaires existants de la société vendent d'importantes quantités de leurs actions ordinaires, y compris des actions émises à la levée d'options en circulation, sur le marché public après le présent placement. Par suite de ces ventes, il pourrait également être plus difficile pour la société de vendre des titres de participation à l'avenir aux moments et aux prix que la société juge opportuns.

Le conseil d'administration de la société peut émettre, sans l'approbation des actionnaires, d'autres actions ordinaires et des actions privilégiées qui pourraient être assorties de droits et de privilèges supérieurs à ceux se rattachant aux actions ordinaires, lesquelles émissions pourraient retarder ou empêcher un changement de contrôle

Le conseil d'administration de la société peut émettre un nombre illimité d'actions ordinaires et un nombre illimité d'actions privilégiées, émissibles en une ou plusieurs séries, sans vote ni mesure de la part des actionnaires de la société. Si la société émet des actions ordinaires supplémentaires ou des actions privilégiées, le pourcentage de propriété des actionnaires existants pourrait être réduit et dilué. De plus, le conseil d'administration de la société peut déterminer le prix, les droits, privilèges, conditions et restrictions, y compris les droits de vote, les droits aux dividendes et les droits de conversion, des actions privilégiées et décider à qui elles doivent être émises. Après le présent placement, il n'y aura pas d'actions privilégiées en circulation, et la société n'a pas actuellement l'intention d'émettre des actions privilégiées. Cependant, les droits des porteurs d'actions privilégiées qui pourraient être émises à l'avenir pourraient avoir priorité de rang sur les droits des porteurs des actions ordinaires, ce qui pourrait empêcher les porteurs d'actions ordinaires de recevoir des dividendes, les produits d'une liquidation ou d'autres avantages. L'émission d'actions privilégiées, bien qu'elle accorde la souplesse souhaitable relativement à des acquisitions possibles et à d'autres fins générales, pourrait entraîner qu'il serait plus difficile pour un tiers d'acquiescer le contrôle de la société en décourageant, par exemple, une proposition d'acquisition imprévue ou une course aux procurations, ce qui pourrait avoir comme effet de priver les actionnaires de la société d'une prime de contrôle qu'ils auraient par ailleurs pu toucher relativement à l'acquisition de la société. Voir « Description du capital-actions ».

ALTAREX CORP.

Structure de l'entreprise

AltaRex Corp. («AltaRex» ou la «société») est une société fusionnée aux termes des lois de la province d'Alberta. Le 27 juin 1997, la société a déposé des statuts de modification afin que les assemblées des actionnaires puissent avoir lieu au Canada et aux États-Unis. Le siège social d'AltaRex est situé à Campus Tower, bureau 300, 8625 – 112 Street, Edmonton (Alberta) T6G 2E1. Les bureaux de la direction d'AltaRex sont situés au 303 Wyman Street, bureau 125, Waltham (Massachusetts) 02451.

AltaRex US, Corp. («AltaRex US»), seule filiale de la société, a été constituée aux termes des lois du Delaware et est détenue en propriété exclusive par la société. AltaRex US, dont les bureaux sont situés à Waltham, au Massachusetts, s'occupe de l'administration, du développement des affaires, des essais cliniques, de la réglementation, du développement, de la fabrication et des relations avec les investisseurs pour la société.

Historique

AltaRex a été fondée en novembre 1995 par le D^r Antoine Noujaim et une équipe de collaborateurs pour lancer une entreprise axée sur la découverte et le développement d'immunothérapies anticancéreuses. Avant la création d'AltaRex, le D^r Noujaim était le président de Biomira Research Inc. («Biomira Research»), filiale en propriété exclusive de Biomira Inc. («Biomira»). La société croit qu'en 1995, Biomira a décidé de cesser le financement des activités de Biomira Research. Le D^r Noujaim et d'autres collaborateurs étaient d'avis que le projet de recherche sur l'anticorps B43 entrepris par Biomira Research, connu sous le nom de OvaRex { MAb Program («programme de l'anticorps monoclonal OvaRex { »), avait le potentiel de devenir un produit commercial. Par conséquent, en novembre 1995, AltaRex a fait l'acquisition de certains éléments du programme de l'anticorps monoclonal OvaRex { ainsi que du nom commercial et de la marque de commerce de l'anticorps monoclonal OvaRex { de Biomira et de Biomira Research et a conclu un contrat de licence exclusif avec Biomira aux termes duquel elle a fait l'acquisition du droit exclusif à l'échelle internationale d'utiliser, de développer, de fabriquer et de commercialiser des produits (pour des applications thérapeutiques par induction d'anti-idiotypes) à base de l'anticorps B43. Voir «Activités d'AltaRex – Alliances stratégiques et contrats de licence – Contrat de licence de Biomira» et «Poursuites judiciaires».

ACTIVITÉS DE LA SOCIÉTÉ

Certains termes utilisés dans le présent prospectus sont définis dans le glossaire qui commence à la page 65 des présentes.

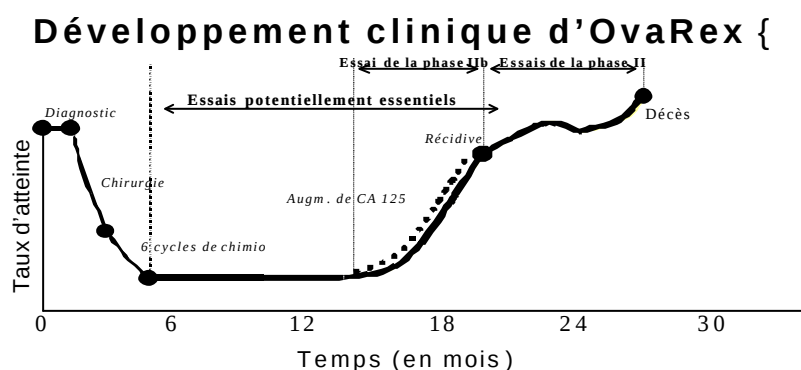
Aperçu

AltaRex est une société axée sur la recherche, le développement et la commercialisation de produits immunothérapeutiques uniques à base d'anticorps, initialement pour le traitement du cancer. L'immunothérapie est un traitement de maladies qui consiste à stimuler ou à rehausser la réponse immunitaire contre la maladie. Les produits immunothérapeutiques sont des médicaments qui exercent leur action en modifiant le système immunitaire pour lutter contre la maladie. Les produits immunothérapeutiques de la société se fondent sur sa plate-forme technologique exclusive et unique, l'immunothérapie à base d'anticorps ou technologie AIT **Z**. Par suite des recherches et des essais précliniques et cliniques effectués jusqu'à ce jour, AltaRex est d'avis que la technologie AIT **Z** augmente

la capacité du système immunitaire humain de produire sa propre réponse anti-tumorale. L'anticorps monoclonal de cellules murines OvaRex { pour le traitement du cancer ovarien, principal produit de la société reposant sur la technologie AIT **Z**, fait actuellement l'objet de deux essais de la phase II au su et de deux essais en double insu contrôlés contre placebo. Un troisième essai contrôlé d'OvaRex { devrait être entrepris au cours du deuxième trimestre du présent exercice. Un deuxième anticorps monoclonal reposant sur la technologie AIT **Z**, l'anticorps monoclonal BrevaRex { pour le myélome multiple, a terminé une étude de sécurité de la phase I sans toxicité apparente. Des essais avancés de la phase II visant BrevaRex { et un autre anticorps monoclonal reposant sur la technologie AIT **Z**, l'AR54 pour le cancer ovarien, devraient être entrepris en 2001. D'après les premiers résultats de recherche, la société est aussi d'avis que sa plate-forme de technologie AIT **Z** pourrait être élargie au traitement de maladies infectieuses et auto-immunes. La société a déposé sept demandes de brevets pour sa technologie AIT **Z** aux États-Unis. Six de ces demandes font ou feront l'objet de demandes de brevets internationaux. Le bureau australien des brevets a délivré à la société un brevet couvrant de façon générale sa plate-forme de technologie AIT **Z**. De plus, le bureau américain des brevets et des marques de commerce a fait parvenir à la société un avis d'acceptation de ses revendications à l'égard d'une demande distincte de brevet couvrant la technique faisant appel aux rayons ultra-violet pour modifier les anticorps tout en stimulant la production de certaines réponses immunitaires bénéfiques, une partie de sa plate-forme de technologie AIT **Z**.

Les produits d'AltaRex sont des anticorps monoclonaux de cellules murines modifiées développés par les scientifiques de la société ou dont la société a obtenu la licence, et sont administrés à des patients atteints de cancer à faibles doses par infusion intraveineuse. D'après la recherche et les études cliniques faites à ce jour, la société est d'avis que ses anticorps monoclonaux AIT **Z** peuvent être utilisés comme compléments et/ou suppléments aux traitements traditionnels du cancer. De même, la société est également d'avis que ses anticorps monoclonaux AIT **Z** provoqueront une réponse immunitaire capable de tuer les cellules cancéreuses sans influencer sur les cellules saines.

L'anticorps monoclonal OvaRex {, principal produit de la société, vise un antigène tumoral appelé CA125, qui s'exprime de façon excédentaire chez plus de 80 % des patientes atteintes du cancer ovarien. D'après la recherche et les études cliniques faites à ce jour, la société est d'avis qu'administré aux patientes à faibles doses par infusion intraveineuse, l'anticorps monoclonal OvaRex { agit en provoquant ou en amplifiant, par des mécanismes multiples, la réponse immunitaire de l'organisme au cancer ovarien. La société a entrepris diverses études techniques pour évaluer l'efficacité de l'anticorps monoclonal OvaRex { au sein de différentes populations de patientes atteintes du cancer ovarien comme l'indique le diagramme suivant.



Au cours du premier trimestre de 1997, la société a entrepris au Canada un essai clinique nord-américain potentiellement essentiel, le principal événement cible étant le temps écoulé avant que la

maladie ne continue sa progression. On a commencé à administrer le médicament à des patientes aux États-Unis au cours de cet essai au deuxième trimestre de 1998. L'inscription (345 patientes) à l'égard de cet essai en double insu contrôlé contre placebo est terminée, et celui-ci devrait se terminer en juillet 2001 en ce qui a trait à la principale analyse. Un deuxième essai de l'anticorps monoclonal OvaRex { en double insu contrôlé contre placebo, de moindre envergure, ciblant les patientes dont la maladie est plus avancée, a commencé en décembre 1998, le principal événement cible étant également le temps écoulé avant que la maladie ne continue sa progression. L'inscription (55 patientes au 31 mars 2000) est aussi terminée à l'égard de cet essai, principalement aux États-Unis, et celui-ci devrait également se terminer en 2001 en ce qui a trait à la principale analyse. Un autre essai clinique potentiellement essentiel de l'OvaRex { visant environ 150 patientes atteintes du cancer ovarien devrait commencer au cours du deuxième trimestre de 2000, le principal événement cible étant également le temps écoulé avant que la maladie ne continue sa progression. Cet essai devrait se terminer en 2002 en ce qui a trait à la principale analyse.

La société a obtenu de la Food and Drug Administration des États-Unis (« FDA ») le statut de médicament orphelin et d'examen accéléré relativement à l'anticorps monoclonal OvaRex { . Des essais cliniques examinés en vertu des dispositions de la loi intitulée *FDA Modernization Act of 1997* (« Loi de 1997 ») relativement à des mesures d'efficacité de substitution, ainsi qu'à la réalisation d'études de comparabilité appropriées de nouveaux anticorps monoclonaux OvaRex { à partir de cultures de cellules, constituent la pierre angulaire de la stratégie de la société en ce qui a trait à l'approbation des organismes de réglementation américains. Les essais contrôlés de la société ont chacun comme principal événement cible le temps écoulé avant que la maladie ne continue sa progression et des événements cibles secondaires, dont la survie et la qualité de vie, qui peuvent tous servir à des fins d'approbation des organismes de réglementation. L'ensemble du programme clinique se résume comme suit :

Développement de l'anticorps monoclonal OvaRex {

Indication	Événement cible	Patientes	Achèvement
Essai principal	TR ⁽¹⁾ Survie	345	2001 2002
Essai contrôlé de la phase III au su (nouveau)	Comparabilité TR Survie EMEA	150	2001-2003
Essai à l'appui de la phase II-IIb	TR Survie	55	2001 2002
Essai de la phase II au su	TP ⁽²⁾ Survie Immunologie	13	2000 2000 / 1 2000
Essai de la phase II au su	Immunologie	5	2000
Rétrospective	Innocuité	200+	Achévé
(1) Temps écoulé avant que la maladie ne récidive	(2) Temps écoulé avant que la maladie ne continue sa progression	NOMBRE TOTAL DE PATIENTES TRAITÉES À L'OVAREX { ~500	

Les résultats initiaux des essais cliniques terminés et en cours indiquent que l'anticorps monoclonal OvaRex { est généralement sûr et bien toléré. Ces résultats font également état d'une preuve préliminaire d'activité clinique chez un certain nombre de patientes. Par exemple, dans une analyse

rétrospective de 60 patientes traitées à l'OvaRex { (contre 247 patientes témoins) et atteintes de cancer ovarien récidivant, 40 % avaient survécu pendant cinq ans comparativement à 11 % chez les patientes traitées uniquement par chimiothérapie. Le temps moyen de survie était de 59 mois pour les patientes recevant l'anticorps monoclonal OvaRex { comparativement à 30 mois pour les patientes témoins, ce qui constitue un écart hautement significatif. De plus, dans un essai de la phase II au su de 13 patientes traitées à l'anticorps monoclonal OvaRex { réalisé à Vancouver, en Colombie-Britannique, et atteintes de cancer ovarien récidivant, les résultats au 1^{er} mars 2000 indiquent une prolongation du temps écoulé avant que la maladie ne continue sa progression et une prolongation du temps de survie.

Dans divers essais cliniques menés par la société et des tiers, l'anticorps monoclonal OvaRex { et d'autres anticorps AIT **Z** ont mis en évidence une réaction immunitaire spécifique à la tumeur d'une patiente. On croit que la nature étrangère (murine) de l'anticorps stimule la réaction immunitaire sans la toxicité habituellement liée à la thérapie traditionnelle à forte dose d'anticorps monoclonaux de cellules murines. Ces mêmes études indiquent que la réaction des anticorps humains anti-souris attendue et non spécifique est en fait un indicateur utile de l'activité thérapeutique plutôt que de la toxicité. La société attribue l'association d'une réaction des anticorps humains anti-souris et d'un avantage clinique à l'administration à faible dose de l'anticorps AIT **Z** qui vise les antigènes circulant dans le sang et liés à une tumeur. Les complexes d'anticorps et d'antigènes en résultant sont traités, et la totalité de l'antigène est présentée au système immunitaire, ce qui déclenche des réactions immunitaires (humorales et cellulaires) à une tumeur que le système immunitaire ne reconnaissait pas auparavant ou qu'il tolérait. La société estime donc qu'elle a une preuve clinique du mécanisme AIT **Z** tel qu'il est décrit dans les demandes de brevets de la société.

AltaRex développe également d'autres produits immunothérapeutiques à base d'anticorps à partir de sa technologie AIT **Z** pour le traitement de tumeurs exprimant les antigènes tumoraux MUC1 (anticorps monoclonal BrevaRex { pour le myélome multiple), TAG 72 (anticorps monoclonal AR54 pour le cancer ovarien), PSA (anticorps monoclonal ProstaRex { pour le cancer de la prostate) et CA19.9 (anticorps monoclonal GivaRex { pour le cancer gastrointestinal). La société a entrepris un essai clinique de la phase I sur l'anticorps monoclonal BrevaRex { en décembre 1998, essai qui a pris fin sans toxicité apparente. La société s'attend à faire les essais de la phase II de ses anticorps BrevaRex { et AR54 en 2001.

Stratégie de l'entreprise

La stratégie de la société mise sur son expertise en matière de développement d'anticorps pour produire des produits immunothérapeutiques à base d'anticorps brevetés et uniques fondés sur sa plateforme technologique de l'AIT **Z** à des fins de commercialisation par des partenaires ou par elle-même. Voici les éléments clés de la stratégie de la société :

- mettre l'accent exclusivement sur des anticorps destinés à l'immunothérapie;
- avoir accès à des données générales sur des recherches et des gènes provenant de partenaires, d'établissements universitaires et de publications scientifiques;
- utiliser la technologie AIT **Z** et la technologie exclusive connexe de la société afin de produire des réponses immunitaires très spécifiques à des anticorps monoclonaux associés à des antigènes tumoraux et à d'autres antigènes liés à des maladies;

- coordonner d'autres recherches de découverte et précliniques et procéder à des essais précliniques et cliniques afin de permettre à la société d'obtenir l'approbation des organismes de réglementation relativement aux produits; et
- réaliser la valeur de la société par l'entremise de partenariats et/ou de coentreprises stratégiques, ou commercialiser des produits dans certains créneaux aux États-Unis et au Canada.

La société est d'avis que cette stratégie lui permettra de commercialiser des produits immunothérapeutiques à base d'anticorps brevetés pour traiter divers types de cancer et d'autres maladies, y compris des maladies auto-immunes et infectieuses.

Marché des produits thérapeutiques anticancéreux

Le cancer est une maladie qui se caractérise par la prolifération anarchique de cellules anormales. Cette maladie serait attribuable à divers facteurs tels que la prédisposition génétique et des causes externes (produits chimiques, radiations) et internes (état du système immunitaire, hormones).

Globalement, les coûts annuels attribuables au cancer aux États-Unis sont évalués à 107 milliards de dollars US, dont 37 milliards de dollars US de frais médicaux directs, 11 milliards de dollars US de coûts attribuables à la morbidité (perte de productivité) et 59 milliards de dollars US de coûts attribuables aux cas de mortalité. Le marché mondial des produits pharmaceutiques anticancéreux représentait 11,7 milliards de dollars US en 1997 et devrait atteindre 14,7 milliards de dollars US d'ici l'an 2000. (SCRIP Reports – The Complete Guide to Cancer – Second Edition, 1998). L'Amérique du Nord (principalement les États-Unis) représente 47 % du marché des médicaments anticancéreux à l'échelle internationale.

La majorité des patients cancéreux sont âgés de plus de 65 ans, et l'on s'attend, à mesure que la population vieillit, à ce que le traitement du cancer devienne la plus importante charge en matière de soins de santé aux États-Unis et dans les autres pays industrialisés (Frost and Sullivan, World Cancer Therapeutic Markets, août 1996).

Approches du traitement du cancer

Les approches traditionnelles du traitement du cancer se sont fondées sur une combinaison de chirurgie, de radiation et de chimiothérapie. Malgré les ressources croissantes déployées pour développer de nouveaux traitements du cancer, les taux de survie des patients cancéreux ne se sont pas améliorés de façon importante au cours des 15 dernières années (American Cancer Society, 1998 Cancer Facts & Figures). Cette incapacité constante d'améliorer de façon importante la survie ou la qualité de vie des patients cancéreux crée un besoin impérieux de nouvelles stratégies médicales.

Le marché potentiel des traitements à base d'anticorps du cancer au stade avancé de la maladie a pris une expansion rapide, comme le démontre l'acceptation du Rituxan[®] (rituximab) pour le traitement du lymphome non hodgkinien proposé par IDEC Pharmaceuticals Corp. et l'approbation récente par la FDA du Herceptin[®] (trastuzumab) proposé par Genentech Inc. pour le traitement de certains cancers du sein.

Approches immunothérapeutiques du cancer

L'approche immunologique du traitement du cancer repose sur le principe que le système immunitaire humain est capable de reconnaître et d'éliminer les cellules cancéreuses. Chez les patients cancéreux, le système immunitaire a omis, pour des raisons inconnues, de répondre à la présence de cellules cancéreuses. Les approches immunothérapeutiques cherchent à stimuler et à augmenter la réponse anticancéreuse du système immunitaire du patient.

L'approche immunothérapeutique offre des avantages intrinsèques comparativement aux traitements traditionnels actuels qui sont souvent de nature radicale et comportent de fortes toxicités, ce qui compromet la qualité de vie du patient. En outre, les tumeurs traitées de façon traditionnelle réapparaissent souvent sous des formes plus agressives et résistantes au traitement. L'immunothérapie, qui peut être utilisée en association avec des traitements traditionnels ou comme traitement unique, peut être beaucoup moins toxique que la chimiothérapie et peut donc améliorer la qualité de vie du patient.

Il y a actuellement quatre approches immunologiques généralement acceptées du traitement du cancer. Elles peuvent être classées comme dépendantes ou indépendantes des antigènes tumoraux. La principale différence entre les approches immunothérapeutiques est la méthode de stimulation du système immunitaire et la nature des réponses immunitaires subséquentes.

Approches immunologiques indépendantes

Immunothérapie adoptive

Cette forme de traitement consiste à séparer et à stimuler les lymphocytes T, pour ensuite les exposer à des immunostimulants *in vitro* afin d'augmenter la réponse du système immunitaire aux cellules tumorales. Les cellules traitées sont alors développées en quantité et réinjectées aux patients. Chaque patient sert donc de donneur et de receveur de ses propres lymphocytes T. Bien que des efforts soient déployés pour rendre ce traitement plus efficace, il demeure qu'il est difficile à appliquer de façon élargie étant donné le caractère individuel du traitement.

Immunothérapie non spécifique

En général, on peut décrire cette approche comme une méthode pour stimuler le système immunitaire de façon non spécifique afin de détruire la tumeur. Il s'agit principalement d'utiliser des cytokines; toutefois, bien que les cytokines soient efficaces dans le cas de certaines indications, les effets secondaires ont limité leur utilisation.

Approches immunologiques dépendantes des antigènes tumoraux

Les antigènes tumoraux sont situés à la surface des cellules cancéreuses, circulent dans le sang ou le sérum du patient et sont associés à la présence de certains types de cancer. Les antigènes ont des lieux ou épitopes de fixation simple ou multiple. Il existe deux types d'immunothérapie des antigènes tumoraux, soit l'immunisation passive et l'immunisation active spécifique.

Immunisation passive

Cette approche consiste à administrer certaines molécules immunes, telles que les anticorps, chez les patients qui ne les produisent pas eux-mêmes. Ces anticorps sont généralement administrés en forte quantité et, bien qu'ils visent les cellules cancéreuses, ils peuvent aussi être conçus pour agir sur d'autres types de cellules et des molécules qui sont nécessaires à la croissance tumorale. Par exemple, des

anticorps peuvent être conçus pour affecter l'irrigation sanguine de la tumeur, inhibant ainsi le développement de la tumeur. D'autres anticorps peuvent agir directement sur la tumeur en activant un système cellulaire pour attaquer la tumeur après que l'anticorps s'y est fixé. Selon l'hypothèse sous-jacente à cette approche, l'anticorps reconnaîtra un antigène propre au cancer qui ne s'exprime pas dans les cellules normales et s'y fixera. Malheureusement, certains antigènes cancéreux se retrouvent aussi sur les cellules normales, lesquelles pourraient être attaquées en même temps.

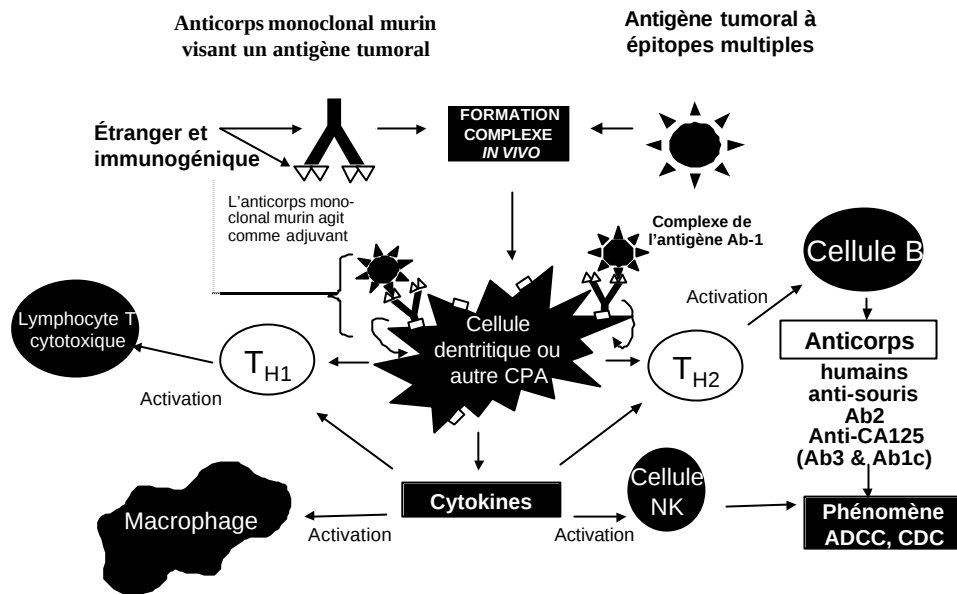
Immunisation active spécifique

Les vaccins qui reposent sur cette approche thérapeutique comportent habituellement l'immunisation des patients avec des cellules tumorales irradiées exprimant un antigène spécifique ou en associant l'antigène lui-même à une molécule porteuse appropriée et en l'administrant avec un adjuvant. Des variantes modernes de cette technique comprennent le traitement par anticorps anti-idiotypes, qui consiste à produire et à choisir un imitateur d'antigène sous la forme d'un anticorps qui est administré de la façon décrite ci-dessus. Bien que cette technologie soit prometteuse, le développement d'un vaccin efficace dépend fortement de la pré-sélection précise de l'antigène ou de l'imitateur d'antigène.

Immunothérapie à base d'anticorps d'AltaRex (AIT **Z**)

La société est d'avis que son approche de l'immunothérapie par l'AIT **Z** est fondamentalement différente des approches immunothérapeutiques traditionnelles susmentionnées. La technologie AIT **Z** consiste à développer un anticorps murin visant précisément un antigène tumoral. Cet anticorps est ensuite modifié par une technique exclusive et, après le traitement qui convient, est injecté par infusion intraveineuse à un patient. Diverses voies immunologiques sont alors empruntées, ce qui entraîne la formation d'un complexe entre l'anticorps et les propres antigènes tumoraux qui circulent dans l'organisme du patient. L'antigène tumoral devrait alors provoquer une réponse immunitaire. Des études mécanistes ont démontré l'induction du réseau ou cascade anti-idiotype et, plus particulièrement, une nouvelle conformation de la présentation de l'antigène tumoral et des réponses humorales et cellulaires aux épitopes multiples de l'antigène tumoral. La société est d'avis qu'il en découle une réponse immunitaire ayant des caractéristiques uniques qui mobilise les voies cellulaires et humorales contre l'antigène et les cellules tumorales et qui est provoquée par un anticorps monoclonal murin modifié spécifique à l'antigène tumoral. Le schéma qui suit illustre le mécanisme de la technologie AIT **Z** de la société.

Mécanisme de l'AIT^z



Technologie AIT^z de la société

Aperçu

Le développement de la technologie AIT^z et des produits connexes de la société a été facilité par les progrès réalisés dans le domaine de l'oncologie qui ont démontré l'existence de composants cellulaires appelés antigènes tumoraux.

La société utilise la technologie AIT^z pour produire, sélectionner, modifier et administrer des anticorps monoclonaux murins uniques qui peuvent se fixer de façon sélective à des antigènes tumoraux qui sont largement associés à certains types de cancer. La société a découvert que la fixation sélective des anticorps monoclonaux aux antigènes tumoraux peut provoquer des réponses immunitaires anti-tumorales spécifiques chez un patient cancéreux.

La société est d'avis qu'elle a développé une méthode pour isoler des groupes d'antigènes tumoraux associés à des cancers spécifiques. La société développe des anticorps monoclonaux murins ayant une forte spécificité à un antigène tumoral donné. La société a démontré que l'anticorps B43, principal composant de l'anticorps monoclonal OvaRex[®], a une forte spécificité à l'antigène tumoral CA125, antigène qui s'exprime de façon excédentaire chez plus de 80 % des patientes atteintes du cancer ovarien. La société a aussi développé des anticorps monoclonaux murins ayant une forte spécificité aux antigènes tumoraux associés à sept des dix formes de cancer les plus mortelles aux États-Unis.

La société est d'avis que son approche de l'immunothérapie par la technologie AIT^z peut procurer les avantages suivants par rapport aux approches traditionnelles de l'immunothérapie :

- l'approche de l'induction immunothérapeutique de l'AIT^z utilise un anticorps (murin) étranger associé à un épitope simple d'un antigène tumoral épitopique multiple qui amène le système immunitaire à augmenter sa propre réponse anti-tumorale généralisée aux

épitopes multiples de l'antigène tumoral. La technologie mobilise une réponse immunitaire qui n'est pas restreinte par la sélection de fragments d'idiotype ou de vaccin;

- l'approche immunothérapeutique de l'AIT **Z** a démontré la stimulation d'une réponse immunitaire tant humorale que cellulaire;
- l'approche immunothérapeutique de l'AIT **Z** utilise une infusion intraveineuse d'anticorps à faible dose, ce qui réduit au minimum les risques de toxicité et diminue le coût du traitement; et
- l'utilisation d'un anticorps monoclonal murin entraîne une forte réponse immunitaire que des anticorps chimères ou humanisés ne pourraient provoquer.

La technologie AIT **Z** fait l'objet de sept demandes de brevets déposées par la société aux États-Unis, dont six ont été déposées dans différents pays du monde. Le bureau australien des brevets a délivré à la société un brevet intitulé « Method and Composition for Reconfirming Multi-Epitopic Antigens to Initiate an Immune Response », lequel couvre de façon générale la plate-forme de technologie AIT **Z**. De plus, le bureau américain des brevets et des marques de commerce a fait parvenir à la société un avis d'acceptation de ses revendications à l'égard d'une demande distincte de brevet couvrant une technique faisant appel aux rayons ultra-violets pour modifier les anticorps tout en stimulant la production de certaines réponses immunitaires bénéfiques, soit la technique employée, parmi d'autres produits de la société, pour l'anticorps monoclonal OvaRex **{**. Le principal produit de la société, l'anticorps monoclonal OvaRex **{**, est fondé sur un anticorps monoclonal murin dont elle a obtenu la licence de Biomira. AltaRex peut obtenir la licence (comme elle l'a fait pour l'AR54) ou développer (comme elle l'a fait pour les anticorps monoclonaux BrevaRex **{**, GivaRex **{** et ProstaRex **{**) d'autres anticorps monoclonaux pour créer d'autres produits de l'AIT **Z**.

Mécanisme d'action de la technologie AIT **Z**

Le mécanisme d'action de la technologie AIT **Z** de la société se fonde sur la capacité, selon la société, du système immunitaire humain de produire une réponse immunitaire tumorale spécifique à des anticorps monoclonaux associés à des antigènes tumoraux spécifiques. La société est d'avis que certains anticorps monoclonaux murins peuvent, une fois administrés à un patient cancéreux, provoquer une réponse tant humorale que cellulaire du système immunitaire du patient.

Le processus de la technologie AIT **Z** compte quatre étapes principales :

Première étape – Identification de l'antigène tumoral

AltaRex a isolé des antigènes spécifiques qui sont largement associés à des types de cancer particuliers. Jusqu'à ce jour, des antigènes tumoraux ont été identifiés et isolés dans des cancers ovariens, prostatiques, pulmonaires, pancréatiques et colorectaux ainsi que les cancers du sein et de l'estomac.

Deuxième étape – Développement de l'anticorps monoclonal

Grâce à des techniques traditionnelles, AltaRex utilise les antigènes identifiés pour développer un anticorps monoclonal murin.

Troisième étape – Modification de l'anticorps monoclonal

À l'aide de la technologie exclusive de la société, les anticorps développés à la deuxième étape sont modifiés pour augmenter le degré auquel l'anticorps est capable de provoquer une réponse immunitaire. On crée ainsi un anticorps monoclonal murin modifié qui est prêt à l'utilisation.

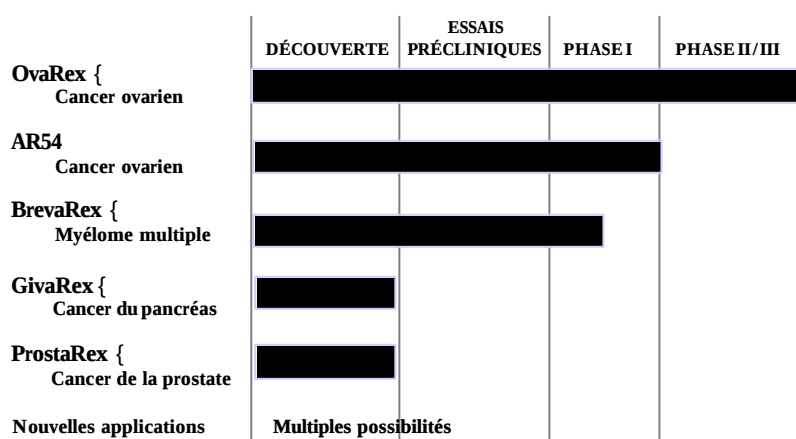
Quatrième étape – Commencement de la réponse par induction de l'AIT z

La société est d'avis que l'administration d'un anticorps monoclonal murin modifié au patient amorce une cascade caractérisée par au moins trois événements importants. Le caractère unique de la technologie AIT **z** peut être attribuable, en partie, à ces trois différents mécanismes au moyen desquels l'anticorps peut exercer son influence sur les cellules tumorales. L'analyse détaillée du réseau ou cascade anti-idiotype par la société a permis d'expliquer ces mécanismes. Premièrement, l'anticorps monoclonal modifié déclenche la production d'un réseau ou cascade anti-idiotype d'anticorps. Deuxièmement, l'immunogénicité de l'anticorps entraîne une réponse immunitaire cellulaire. Enfin, et surtout, l'administration de l'anticorps entraîne la formation d'un complexe d'anticorps associés à l'antigène tumoral dans le sang et une nouvelle présentation de l'antigène tumoral au système immunitaire provoquant ainsi une réponse épitopique multiple à l'antigène tumoral. Cette cascade d'événements entraîne une réponse humorale et cellulaire spécifique à la tumeur capable de tuer des cellules cancéreuses.

Produits de la société

AltaRex a choisi cinq antigènes tumoraux pour le développement initial de produits thérapeutiques. Le premier et le plus avancé de ces produits candidats est l'anticorps monoclonal OvaRex { pour le traitement des tumeurs exprimant l'antigène CA 125. D'autres produits en cours de développement comprennent l'anticorps monoclonal AR54 (pour des tumeurs exprimant l'antigène TAG 72), l'anticorps monoclonal BrevaRex { (pour des tumeurs exprimant l'antigène MUC-1), l'anticorps monoclonal ProstaRex { (pour des tumeurs exprimant l'antigène PSA) et l'anticorps monoclonal GivaRex { (pour des tumeurs exprimant l'antigène CA 19.9). Le tableau suivant fait état de l'avancement actuel du développement des produits de la société.

Produit fondé sur l'AIT **z**



Aperçu de l'anticorps monoclonal OvaRex {

Aux États-Unis, au Canada et en Europe, le cancer ovarien cause plus de décès que toute autre forme de cancer des organes de reproduction féminins. On estime qu'aux États-Unis, environ 23 000 nouveaux cas de cancer ovarien seront diagnostiqués et environ 14 000 femmes décéderont des suites de cette maladie chaque année (American Cancer Society, 2000 Cancer Facts & Figures).

Quoique la détection précoce du cancer ovarien soit maintenant associée à des chances accrues de traitement curatif, les chiffres de survie n'ont pas changé considérablement au cours des 15 dernières années. Cela est en partie attribuable à un manque de méthodes diagnostiques ou de marqueurs efficaces pour les essais de routine qui pourraient augmenter le nombre de patientes diagnostiquées au début de leur maladie. Par conséquent, chez environ les trois quarts des patientes diagnostiquées, la tumeur a déjà atteint un stade avancé (stade III ou IV), ce qui rend le traitement plus difficile. De ces patientes atteintes d'un cancer au stade III et IV, plus de 80 % expriment la tumeur associée à l'antigène CA 125. Les patientes chez qui est diagnostiqué un cancer ovarien avancé ont habituellement un temps de survie de moins de deux ans (Hoskins *et al.*, Journal of Clinical Oncology, octobre 1992).

Avant 1995, Biomira Research avait entrepris un programme de recherche sur l'anticorps monoclonal OvaRex {. En novembre 1995, la société a fait l'acquisition de certains éléments d'actif de Biomira et obtenu la licence de certaines technologies, y compris l'anticorps B43, qui est utilisé dans l'anticorps monoclonal OvaRex {. Aux termes du contrat de licence conclu avec Biomira, la société détient une licence lui permettant, notamment, d'utiliser l'anticorps B43 pour développer les produits et applications de la thérapie par induction anti-idiotype.

L'anticorps monoclonal OvaRex { utilise un anticorps monoclonal murin ayant une forte spécificité à l'antigène tumoral (CA 125) exprimé de façon excédentaire chez la majorité des patientes atteintes du cancer ovarien. La société est d'avis que le produit agit comme un agent immunothérapeutique en provoquant ou en amplifiant la réponse immunitaire de l'organisme au cancer ovarien. Cette réponse est caractérisée par une cascade d'événements comprenant la production d'anticorps et de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques dans l'organisme qui visent les cellules tumorales. La société est d'avis que cette combinaison d'une réponse immunitaire tant humorale que cellulaire est responsable de l'amélioration observée des résultats cliniques chez les patientes recevant l'anticorps monoclonal OvaRex {.

Stratégie visant l'approbation par les organismes de réglementation de l'anticorps monoclonal OvaRex {

AltaRex a obtenu de la FDA à l'égard de l'anticorps monoclonal OvaRex { pour le traitement du cancer ovarien le statut de médicament orphelin qui peut entraîner une exclusivité du marché d'une durée de sept ans pourvu que la société continue de respecter certaines conditions fixées par la FDA. Voir «Processus d'approbation des organismes de réglementation – Statut de médicament orphelin».

En général, la FDA approuve la commercialisation d'un médicament fondé sur des essais adéquats et bien contrôlés. La FDA possède également des règlements prévus pour accélérer le développement, l'évaluation et la commercialisation d'un nouveau médicament utilisé pour le traitement de maladies graves pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement satisfaisant. Dans des circonstances appropriées, la FDA peut, à son gré, approuver la commercialisation d'un médicament fondé sur une seule série d'essais adéquats et bien contrôlés, si ces essais sont appuyés par des informations provenant d'autres études adéquates et bien contrôlées connexes ou s'il s'agit d'une seule série d'essais décentralisés. Le statut d'examen accéléré dans le cas d'un produit rend la société admissible à un certain nombre de programmes, y compris une rencontre avec la FDA pour discuter du protocole de recherche et

la possibilité d'obtenir l'approbation de la mise en marché du produit immédiatement après la conclusion des essais cliniques de la phase II. Aux termes de la Loi de 1997, une société obtenant le statut d'examen accéléré de la FDA peut obtenir une approbation fondée sur un événement cible de substitution qui est raisonnablement susceptible de procurer un avantage clinique. Pour obtenir cette approbation, le promoteur peut être tenu d'effectuer des essais appropriés après l'approbation et de présenter tous les documents promotionnels liés au produit faisant l'objet d'un examen accéléré à divers moments.

La société a reçu une lettre de la FDA datée du 17 décembre 1998 indiquant que sa demande relative au statut d'examen accéléré a été examinée et, sous réserve que la société continue de respecter certains critères, la FDA a désigné l'anticorps monoclonal OvaRex { comme un produit faisant partie du programme de développement accéléré (relativement à l'effet de l'anticorps monoclonal OvaRex { qui retarde les rechutes des patientes atteintes d'un cancer ovarien de stade III ou IV qui ont subi les traitements, la chirurgie et la chimiothérapie standards et qui ne présentent que très peu de signes ou aucun signe de la maladie).

Dans le cadre de la stratégie de la société visant l'approbation des organismes de réglementation, elle a effectué ou effectuera trois essais contrôlés fondés sur l'événement cible de substitution du temps écoulé avant que la maladie ne récidive. La société a également entrepris des essais cliniques de la phase II au su aux États-Unis et au Canada chez des patientes atteintes du cancer ovarien qui ont déjà subi une rechute. La société compte traiter 500 patientes ou plus avec l'anticorps monoclonal OvaRex { (ou un produit d'imagerie radiomarquée précédent) avant de présenter une demande d'approbation à la FDA et à d'autres organismes de réglementation. La société collabore également avec Lonza Biologics pour mettre à l'échelle l'anticorps monoclonal OvaRex { provenant de la culture cellulaire qui est sensée être comparée, dans le cadre d'essais appropriés à cet effet, à la matière actuelle provenant de l'ascite de la société. Grâce à la mise à l'échelle de la production de ces matières provenant de la culture cellulaire, la société pourra demander l'approbation des organismes de réglementation pour mettre en marché l'anticorps monoclonal OvaRex {. Voir «Facteurs de risque – Dépendance envers les relations stratégiques».

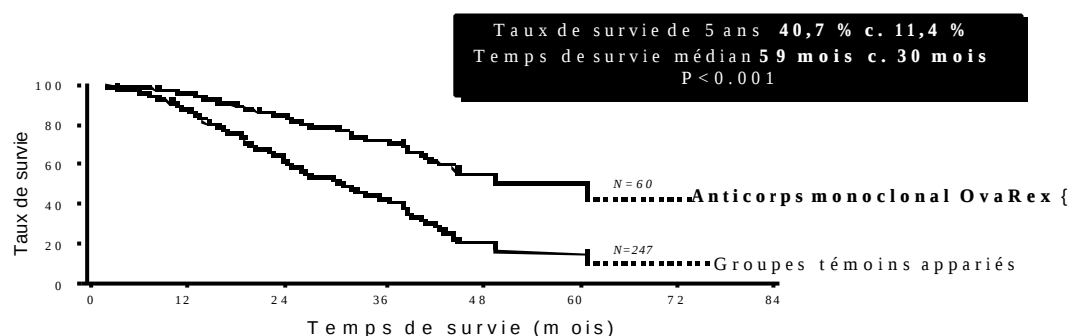
Expérience clinique de l'anticorps monoclonal OvaRex {

Une première formulation de l'anticorps monoclonal OvaRex { a été administrée à plus de 200 patientes à des fins d'imagerie. Des patientes ayant reçu l'anticorps d'imagerie, environ 50 % ont été évaluées à des fins de réponse immunologique à l'anticorps monoclonal OvaRex {. Les principaux chercheurs ont observé qu'après l'administration de l'anticorps d'imagerie, notamment chez les patientes qui ont reçu plusieurs doses, les patientes ont développé une réponse clinique au traitement qui semble avoir prolongé de façon inhabituelle le temps de survie.

Une analyse statistique rétrospective subséquente, préparée initialement par un statisticien indépendant de l'université de Dortmund en Allemagne, a identifié un effet statistiquement significatif du traitement sur le temps de survie des patientes ayant reçu la première formulation de l'anticorps monoclonal OvaRex { comparativement à un groupe témoin historique traité au moyen de la chimiothérapie traditionnelle. Une analyse indépendante supplémentaire effectuée par un statisticien de l'University of Western Ontario, au Canada, a donné des résultats presque identiques. Le graphique qui suit fait état des courbes de survie rajustées. Dans cette analyse statistique de type Cox (décrite ci-après), la durée de survie médiane était de 30 mois pour le groupe traité au moyen de la chimiothérapie traditionnelle et de 59 mois pour le groupe ayant reçu la première formulation de l'anticorps monoclonal OvaRex {. De plus, les taux de survie de cinq ans déterminés par cette analyse s'élevaient à 11,4 % pour le groupe traité au moyen de la chimiothérapie et de 40,7 % pour le groupe ayant reçu la première formulation de l'anticorps monoclonal OvaRex {.

L'analyse statistique de type Cox est une méthode statistique de comparaison de deux populations différentes à l'égard de la durée de survie des patientes qui ont reçu un médicament par rapport à celles qui n'en ont pas reçu, tout en tenant compte de l'effet d'autres paramètres qui peuvent également influencer sur la survie.

Analyse comparative de type Cox de l'anticorps monoclonal OvaRex {



Essais cliniques actuels sur l'anticorps monoclonal OvaRex {

Vu les résultats encourageants obtenus dans le cadre de l'analyse rétrospective réalisée au début des essais et un faisceau substantiel d'arguments appuyant l'analyse rétrospective fondée sur la recherche en laboratoire immunologique, la société a entrepris un essai clinique nord-américain décentralisé prospectif en double insu contrôlé contre placebo chez des patientes atteintes du cancer ovarien pour évaluer l'utilité clinique de l'anticorps monoclonal OvaRex {. Au Canada, la société a obtenu l'approbation de la DGPS le 1^{er} octobre 1996 pour procéder à un essai clinique de la phase IIb. L'inscription des patientes a commencé dans un certain nombre de grands centres de traitement du cancer au Canada au début de 1997. Aux États-Unis, la société a obtenu le statut de médicament orphelin à l'égard de l'anticorps monoclonal OvaRex { le 26 novembre 1996 et l'approbation de la FDA le 23 mai 1997 pour procéder à un essai clinique de la phase IIb aux États-Unis. La première patiente a été traitée en avril 1998. En 1998, la FDA a approuvé le regroupement des essais cliniques canadiens et américains en un seul essai potentiellement essentiel contrôlé contre placebo auquel participaient 345 patientes inscrites au 31 janvier 2000. Cet essai devrait être terminé en juillet 2001 à l'égard du principal événement cible.

La société procède également à un deuxième essai en double insu contrôlé contre placebo de moindre envergure aux États-Unis chez des patientes atteintes d'un cancer ovarien à un stade plus avancé de la maladie que dans l'essai initial. En novembre 1998, la société s'est vu imposer la période d'attente de 30 jours aux termes de la FDA Investigational New Drug Application et, en décembre 1998, la société a commencé à recruter des centres pour cet essai clinique décentralisé. Au 31 mars 2000, l'inscription à l'égard de cet essai était terminée (55 patientes s'étant inscrites), principalement aux États-Unis. Cet essai devrait être terminé à l'égard du principal événement cible en 2001.

La société entreprendra un deuxième essai potentiellement essentiel au cours du deuxième trimestre du présent exercice. L'essai devrait comporter l'inscription de 150 patientes, le groupe de comparaison du premier essai potentiellement essentiel devant servir de groupe témoin contemporain, et

devrait être terminé en 2002 à l'égard du principal événement cible du temps écoulé avant que la maladie ne récidive.

La société procède également au Canada et aux États-Unis à des essais cliniques de la phase II ouverts supplémentaires chez des patientes atteintes du cancer ovarien qui ont subi une rechute. L'inscription est complète avec 13 patientes inscrites aux essais cliniques de la phase II ouverts en cours à Vancouver.

Anticorps monoclonal BrevaRex {

La société développe un produit immunothérapeutique anti-cancéreux fondé sur la technologie AIT **Z** pour le traitement des cancers exprimant l'antigène MUC-1, y compris le myélome multiple, le cancer du poumon et le cancer de la prostate. Ce marqueur de tumeur, aussi appelé CA 15.3, est transformé chez tous les patients atteints du myélome multiple (Treon et al., Blood, 1999).

Le myélome multiple est une maladie rarement curable que l'on considérerait auparavant comme un cancer des os. Il s'agit en fait d'une tumeur hématologique associée à la leucémie et au lymphome. Il est responsable d'environ 10 % de tous les cancers hématologiques. On estime qu'environ 14 000 nouveaux cas seront diagnostiqués aux États-Unis en 2000 et qu'environ 11 000 de ces personnes décéderont des suites de cette maladie (American Cancer Society, 2000 Cancer Facts & Figures). On note au cours des 30 dernières années une augmentation stable de l'incidence de la maladie. Même si le myélome multiple répond à la chimiothérapie, le temps de survie médian étant de trois à quatre ans, la plupart des patients ne sont pas guéris et succombent éventuellement à leur maladie.

Les cellules du myélome multiple expriment des antigènes tumoraux qui sont des cibles idéales pour l'immunothérapie. L'un de ces antigènes est la protéine noyau MUC-1. La capacité d'un anticorps de se fixer à l'antigène MUC-1 dépend largement de l'étendue de la «mutation» de l'antigène. Contrairement au cancer du sein et à certains autres cancers plus communs, l'antigène MUC-1 chez les patients atteints du myélome multiple est grandement transformé dans pratiquement tous les cas. Le traitement à base d'anticorps visant le peptide noyau est ainsi plus accessible.

En raison de la combinaison de l'antigène MUC-1 et de la nature de la maladie en question (c'est-à-dire une population discrète pour qui il n'existe actuellement aucune mesure curative), le myélome multiple convient parfaitement à la stratégie de développement d'AltaRex. La société présentera une demande de statut de médicament orphelin relativement à l'anticorps monoclonal BrevaRex { et devrait pouvoir demander le statut d'examen accéléré.

La société a présenté une demande relative à une drogue nouvelle de recherche (DNR) à la fin d'octobre 1998 pour entreprendre des essais cliniques de la phase I sur l'anticorps monoclonal BrevaRex {. Au cours de ces essais, la société a vérifié l'innocuité et les marqueurs de substitution de l'effet immunologique. Jusqu'à présent, la société a terminé le traitement sans toxicité apparente. La société compte également entreprendre des essais sur l'innocuité et l'efficacité chez des patients atteints du myélome multiple en 2001.

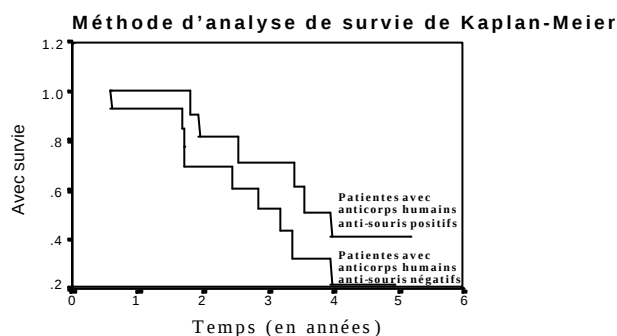
Anticorps monoclonal AR54

La société a récemment obtenu en licence un anticorps monoclonal (AR54) réagissant à l'antigène tumoral TAG 72 des National Institutes of Health, qui sera développé avec la technologie exclusive de l'AIT **Z** de la société pour le traitement du cancer ovarien et d'autres formes de cancer. Cet anticorps a fait l'objet d'études approfondies en tant qu'élément de diagnostic radiomarqué, dont récemment à l'Université de Miami et dans plusieurs centres en Europe. Cette expérience passée

accélérera grandement le développement clinique, et la société est d'avis qu'après la production d'un anticorps conformément au BPFa et la caractérisation préclinique, l'évaluation clinique pourrait commencer au niveau de la phase II en 2001.

À la dernière assemblée annuelle de la Society of Gynecological Oncologists le 8 février 2000, le D^r Michael Method a présenté une analyse de données encourageantes appuyant l'emploi de l'AR54 pour traiter le cancer ovarien, intitulée « Clinical Course of Advanced Stage Ovarian Cancer Patients Following Stimulation of HAMA using Radiolabeled MoAb B72.2 prior to Reassessment Laparotomy ». Les données provenaient d'une étude clinique au su visant une thérapie de consolidation chez 25 patientes atteintes du cancer ovarien (provenant de la même population de patientes que l'un des essais en double insu contrôlés contre placebo de l'anticorps monoclonal OvaRex{ avec une seule dose d'anticorps radiomarqués). Le D^r Method a déclaré que les 11 patientes (44 %) qui avaient développé une réponse aux anticorps humains anti-souris avaient un temps de survie général prolongé.

Analyse de l'anticorps monoclonal B72.3 (AR54) par le D^r Method



* Patientes auxquelles une dose a été administrée lors de la laparotomie de réévaluation des résultats positifs

M. Method et al

Autres indications et produits de la technologie AIT z

En plus du cancer ovarien et du myélome multiple, les anticorps monoclonaux OvaRex{, Brevarex{ et AR54 peuvent s'appliquer à d'autres tumeurs exprimant les antigènes visés. Les anticorps monoclonaux OvaRex{ et AR54 pourraient notamment servir à traiter le cancer de l'utérus, le cancer du sein et le cancer bronchopulmonaire «non à petites cellules», et l'anticorps monoclonal Brevarex{ pourrait notamment servir à traiter le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer bronchopulmonaire «non à petites cellules». La société est d'avis qu'un partenaire stratégique pourrait être intéressé à poursuivre les essais sur ces maladies cibles potentiellement plus lucratives, mais plus difficiles à étudier. Comme l'illustre le tableau ci-dessous, certains types de cancer peuvent exprimer de multiples antigènes tumoraux visés par les produits de la société.

Plate-forme d'anticorps AIT^{MD} et expression des antigènes par les tumeurs

Cancer	Incidence	Produit				
		OvaRex ^{mc} CA125	BrevaRex ^{mc} MUC1	AR 54 TAG 72	GivaRex ^{mc} CA19.9	ProstaRex ^{mc} PSA
ovarien	23 000	97%	65%	53%	-	-
de l'utérus	37 400	87%	-	100%	-	-
du sein	183 000	14%	95%	27%	-	-
broncopulmonaire	164 000	33%	70%	52%	-	-
à myélome multiple	14 000	-	100%	-	-	-
du pancréas	28 000	67%	-	38%	92%	-
de l'estomac	22 000	-	-	55%	60%	-
colorectal	130 000	-	-	67%	58%	-
de la prostate	180 000	-	-	-	-	85%

Nota :

⁽¹⁾ Les données du tableau ci-dessus proviennent des sources suivantes : American Cancer Society, 2000 Cancer Facts & Figures; Montz, F.J. CA125, dans *Serological Cancer Markers* (sous la direction de S. Sell), Humana Press, Totowa, 1992, pp. 417-427; Kenemans, P. et al. CA125 dans *Gynecological Pathology – a review*, Eur. J. Obst. Gyn. Reprod. Biol. 49, 115-124, 1993; Hayes, D.F. et al. Clinical Applications of CA15-3, dans *Serological Cancer Markers* (sous la direction de S. Sell), Humana Press, Totowa, 1992, pp. 281-307; Treon, S.P. et al. L'épitope antigénique CA27.29 du MUC1 s'exprime sur les cellules de myélome, circule à des niveaux élevés et présente une relation avec l'activité de la maladie chez de multiples patients myélomateux. *Blood*, 2000, à l'impression; Schlom, J. et al. TAG-72 as a Tumor Marker, dans *Serological Cancer Markers* (sous la direction de S. Sell), Humana Press, Totowa, 1992, pp. 387-416; Thor, A. et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 76, 995-1006, 1986; Gero, E.J., et al., *J. Clin. Lab. Anal.* 3, 360-369, 1989; Lamerz, R. CA19-9, GICA (Gastrointestinal Cancer Antigen), dans *Serological Cancer Markers* (sous la direction de S. Sell), Humana Press, Totowa, 1992, pp. 309-339; Ming Chu T. Prostate-Specific Antigen dans *Serological Cancer Markers* (sous la direction de S. Sell), Humana Press, Totowa, 1992, pp. 99-115; Stenman, U.H. et al., *Cancer Res.* 51, 222-226, 1991; Christensson, A. et al., *J. Urol.* 150, 100-105, 1993.

La société a entrepris d'autres recherches exploratoires et les premiers travaux précliniques sur deux autres anticorps spécifiques aux antigènes tumoraux PSA et CA 19.9 relativement à deux autres produits possibles, soit l'anticorps monoclonal ProstaRex^{mc} et l'anticorps monoclonal GivaRex^{mc}, respectivement. En outre, la stratégie de la société vise en partie à continuer de procéder à des activités de recherche à des fins de découverte, notamment la possibilité d'accès à des données génomiques relativement à d'autres antigènes tumoraux dans le cadre d'une collaboration externe, et de développer de nouvelles technologies relativement à des produits immunothérapeutiques à base d'anticorps pour traiter des maladies en plus du cancer.

Thérapies anticancéreuses

Aperçu

Le cancer est une maladie qui se caractérise par la prolifération anarchique de cellules anormales. Cette maladie serait attribuable à divers facteurs tels que la prédisposition génétique et des causes externes (produits chimiques, radiations) et internes (état du système immunitaire, hormones). Les épidémiologistes estiment que cette maladie est responsable du décès d'environ 6 millions d'individus par année dans le monde, environ 555 000 de ces décès se produisant aux États-Unis. On estime que 40 % de tous les Américains seront éventuellement frappés par cette maladie. La majorité des pays industrialisés font état de statistiques semblables (*Scientific American*, septembre 1996).

Le marché mondial des thérapies anticancéreuses totalise environ 6,5 milliards de dollars US et devrait passer à 14,7 milliards de dollars US d'ici à l'an 2002. La majorité des patients cancéreux sont âgés de plus de 65 ans, et on s'attend, à mesure que le vieillissement de la population se poursuit, à ce que le traitement du cancer devienne la plus importante charge en matière de soins de santé aux États-Unis, au Canada et dans les autres pays industrialisés (Frosst and Sullivan, World Cancer Therapeutic Markets, août 1996).

À ce jour, les approches traditionnelles du traitement du cancer se fondent sur une combinaison de chirurgie, de radiation et de chimiothérapie. Malgré les ressources croissantes déployées pour développer de nouvelles thérapies anticancéreuses, les taux de survie des patients cancéreux ne se sont pas améliorés de façon importante au cours des 15 dernières années (American Cancer Society, 1995 Cancer Facts & Figures). En outre, l'incidence du cancer augmente chaque année, par suite surtout du vieillissement de la population en général et de l'exposition accrue à des substances cancérigènes dans l'environnement (Frosst and Sullivan, World Cancer Therapeutic Markets, août 1996).

Cancer ovarien

Aux États-Unis, au Canada et en Europe, le cancer ovarien cause plus de décès que toute autre forme de cancer des organes de reproduction féminins. On estime qu'aux États-Unis, environ 23 000 nouveaux cas de cancer ovarien seront diagnostiqués, environ 14 000 femmes décéderont par suite de cette maladie chaque année (American Cancer Society, 2000 Cancer Facts & Figures).

Quoique la détection précoce de la tumeur soit maintenant associée à une probabilité accrue de traitement curatif, les chiffres de survie n'ont pas changé considérablement au cours des 15 dernières années. Cela est en partie attribuable à un manque de méthodes diagnostiques ou de marqueurs efficaces pour les essais de routine qui pourraient augmenter le nombre de patientes diagnostiquées en début de maladie. Par conséquent, chez la plupart des patientes diagnostiquées, la tumeur a déjà atteint un stade avancé (stade III ou IV), ce qui rend les approches thérapeutiques plus difficiles. Les taux de survie à cinq ans chez les femmes atteintes de cancer ovarien régional (stade III) et distant (stade IV) sont respectivement de 79 % et de 28 % (American Cancer Society, 2000 Cancer Facts & Figures). Les patientes chez qui est diagnostiqué un cancer ovarien avancé ont habituellement un temps de survie de moins de deux ans (Hoskins *et al.*, Journal of Clinical Oncology, octobre 1992).

L'approche thérapeutique pour les patients dont la tumeur a progressé jusqu'à un stade avancé est la chirurgie combinée à la chimiothérapie adjuvante, ce qui améliore le pronostic du patient, surtout si la tumeur restante est de moins de deux centimètres de diamètre. Même si le taux de patients dont le cancer à un stade avancé entre en rémission clinique est élevé, 90 % de ceux-ci verront le cancer récidiver, la durée médiane de récurrence étant de 18 mois (Hoskins *et al.*, Journal of Clinical Oncology, October 1992).

Les patientes chez qui les tumeurs résiduelles sont d'un diamètre supérieur à 2 cm ou qui restent atteintes d'une maladie évolutive ou dont la situation ne change pas après la chimiothérapie en première ligne sont d'un pronostic particulièrement mauvais. Ces personnes ont habituellement besoin de chimiothérapie supplémentaire dans les quelques semaines ou quelques mois qui suivent. Toutefois, la chimiothérapie en deuxième ligne souffre d'un manque d'agents thérapeutiques convenables puisque les tumeurs deviennent généralement chimiorésistantes en raison de leur hétérogénéité inhérente et de leur adaptation au traitement en première ligne précédent.

Au cours des dernières années, de nouveaux agents chimiothérapeutiques utilisés soit comme traitement unique soit en association avec d'autres agents thérapeutiques ont démontré une hausse du temps de survie allant jusqu'à 50 %. Toutefois, malgré leur effet positif apparent sur le temps de survie,

ces agents comportent en général une forte toxicité et des effets secondaires importants qui diminuent la qualité de vie de la patiente.

Étant donné les rigueurs de traitements chimiothérapeutiques répétés et compte tenu des faibles taux de réponse et des effets modestes sur le temps de survie, la qualité de vie des patientes est devenue une préoccupation majeure. Cela est de plus en plus vrai puisque le cancer ovarien touche un nombre considérable de femmes âgées et post-ménopausées.

Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez la femme. En Amérique du Nord, le cancer du sein représente près de 18 % des décès attribuables au cancer chez les femmes; à ce chapitre, il n'est dépassé que par le cancer du poumon qui a connu une recrudescence depuis 1985. En 2000, environ 183 000 nouveaux cas de cancer du sein devraient être détectés aux États-Unis uniquement, environ 41 000 femmes devant en décéder au cours de l'année (American Cancer Society, 2000 Cancer Facts & Figures).

Le cancer du sein est habituellement considéré comme une tumeur à accroissement lent. Cependant, certaines patientes souffrent d'une forme plus agressive de la maladie et ne répondent pas bien à une intervention. Cette maladie a tendance à produire des métastases dans des foyers éloignés de l'organisme, à commencer par les ganglions lymphatiques proches pour ensuite se déplacer vers d'autres foyers tels que les os, le foie et le cerveau.

Les chances de survie sont excellentes en début de maladie et faibles lorsque la maladie est à un stade avancé. L'utilisation de dépistage agressif faisant appel à des technologies telles que la mammographie numérique semble jouer un rôle important pour ce qui est de réduire les décès précoces attribuables à cette maladie. Pour le traitement du cancer du sein, la chirurgie, que ce soit l'exérèse locale d'une tumeur du sein ou la mastectomie, est habituellement associée à la radiothérapie, à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie. La chimiothérapie d'association est la forme usuelle de traitement. Le taux de survie à cinq ans est de 96 % chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé, de 77 % chez les patientes atteintes d'un cancer régional et de 21 % chez les femmes ayant des métastases éloignées (American Cancer Society, 2000 Cancer Facts & Figures).

Cancers gastro-intestinaux

Les cancers du tractus gastro-intestinal comprennent trois grandes formes de cancer : le cancer colo-rectal, le cancer de l'estomac et le cancer du pancréas. Aux États-Unis, en 2000, les nouveaux cas de ces trois formes de cancer sont évalués respectivement à 130 000, 22 000 et 28 000. En outre, on estime que 56 000, 13 000 et 28 000 Américains décéderont respectivement en 2000 de chacune de ces trois formes de cancer (American Cancer Society, 2000 Cancer Facts & Figures).

Le cancer colo-rectal représente le groupe le plus important, environ 72 %, de tous les nouveaux cas de cancer gastro-intestinal. Au moment du diagnostic, environ 75 % des patients atteints du cancer du côlon souffrent d'une maladie locale ou régionale et 25 % ont des métastases (Rubin (ed), Clinical Oncology, 7th Edition, 1993). La principale méthode de traitement du cancer colo-rectal est la chirurgie, souvent associée à de la radiothérapie ultérieure. Environ 61 % des patients qui subissent une chirurgie pour un cancer du côlon loco-régional développent une récurrence de la maladie. La plupart des récurrences (70 %) se produisent dans un délai de deux ans et presque toutes (90 %) dans un délai de cinq ans (Rubin (ed), Clinical Oncology, 7th Edition, (1993). Il a été démontré que la chimiothérapie adjuvante augmente les chances de survie chez les patients atteints du cancer du côlon loco-régional (Dukes' C). Le taux de survie à cinq ans du cancer colorectal diagnostiqué en début de maladie est d'environ 90 %, et

d'environ 65 % pour la maladie régionale, et de moins de 8 % pour les métastases (American Cancer Society, 2000 Cancer Facts & Figures).

Cancer de la prostate

Aux États-Unis, le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès la plus courante attribuable au cancer chez les hommes. En 2000, on estime qu'il y aura environ 180 000 nouveaux cas et 32 000 décès par cancer de la prostate aux États-Unis. 58 % de tous les cas sont découverts alors qu'ils sont encore localisés. Le taux de survie relative à cinq ans des patients dont la tumeur est diagnostiquée à ce stade est de 100 %. Dans l'ensemble, 67 % des hommes chez qui un cancer de la prostate a été diagnostiqué survivent pendant 10 ans et 50 % survivent pendant 15 ans (American Cancer Society, 2000 Facts & Figures).

En dépit de ces chiffres impressionnants à l'égard de la survie, le nombre de décès attribuables au cancer de la prostate augmentera avec le temps au sein d'une population vieillissante. Il faut notamment souligner que les risques sont beaucoup plus grands chez les patients à un stade avancé de la maladie puisque la thérapie actuelle destinée à cette population est très limitée.

Processus d'approbation des organismes de réglementation

Obligations réglementaires

La réglementation établie par les autorités publiques au Canada et aux États-Unis, ainsi que leurs homologues d'autres pays, est un facteur important dans la conduite des activités de recherche, de développement, de fabrication et de commercialisation éventuelle relativement aux produits proposés par la société. Au Canada, ces activités sont régies par la *Loi sur les aliments et drogues* (Canada) et les règles et règlements pris en vertu de cette loi, dont l'application relève du Programme des produits thérapeutiques de la DGPS. Les médicaments et produits biologiques sont soumis à une réglementation rigoureuse de la FDA aux États-Unis et de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) en Europe. Au Canada, aux États-Unis et en Europe, le processus réglementaire comporte essentiellement les mêmes étapes quoique les délais et les résultats puissent être différents.

Le processus réglementaire pour le développement et l'approbation de nouveaux médicaments comprend la réalisation d'essais précliniques et cliniques. La durée de ces essais et le nombre de sujets nécessaires pour satisfaire aux exigences des différentes autorités peuvent varier en fonction notamment de la maladie visée, de la gravité des effets secondaires, de l'existence de tout traitement actuel ou traditionnel, de la taille de la population visée et de la nature du traitement proposé.

Évaluation préclinique

L'évaluation préclinique vise essentiellement à déterminer l'innocuité, la pharmacocinétique et l'efficacité d'un nouveau médicament chez les animaux avant de l'administrer à des humains. Les données recueillies au cours des essais précliniques doivent être présentées, sous forme d'une demande relative à une DNR, à l'autorité compétente du pays où les essais cliniques sont réalisés. Aux États-Unis, à moins d'avis contraire, les essais cliniques peuvent commencer 30 jours après la présentation d'une demande relative à une DNR, alors qu'au Canada, ce délai est de 60 jours suivant la présentation de la demande et la réception d'une lettre de «non-objection».

Essais cliniques

Essais cliniques de la phase I

Les essais cliniques de la phase I sont généralement effectués sur des humains en bonne santé ou, plus rarement, sur des patients sélectionnés qui ont la maladie ou l'affection visée. Le but de ces essais est d'étudier la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du médicament ainsi que la toxicité du traitement et la tolérance du patient à son égard. Les données concernant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du médicament sont aussi colligées au cours des essais cliniques de la phase I.

Essais cliniques de la phase II

Les essais cliniques de la phase II cherchent à démontrer, de façon préliminaire, les effets pharmacologiques du médicament et l'efficacité thérapeutique souhaitée chez un nombre restreint de patients atteints de la maladie cible. C'est à cette étape que des efforts sont déployés pour évaluer les effets de diverses posologies et pour déterminer la posologie optimale et le schéma posologique. Des données supplémentaires concernant l'innocuité peuvent être colligées au cours de ces essais.

Les essais cliniques de la phase IIb (parfois appelés essais cliniques de la phase II/III) peuvent être entrepris dans le cas de maladie grave ou mortelle et consistent en des essais bien contrôlés qui peuvent être réputés essentiels pour évaluer l'efficacité (et l'innocuité) chez des patients atteints de la maladie ou de l'affection que l'on veut traiter, diagnostiquer ou prévenir. Les essais cliniques de la phase IIb peuvent mener à l'examen et à l'approbation accélérée de la FDA du produit à des fins de vente commerciale sous réserve de l'achèvement ultérieur des essais cliniques de la phase III suivant la mise en marché. Les essais cliniques de la phase IIb intègrent certaines caractéristiques en matière de conception et de contrôle des essais cliniques de la phase III. Si les données colligées au cours des essais cliniques de la phase IIb sont statistiquement significatives, on peut demander à la FDA d'autoriser l'approbation accélérée.

Essais cliniques de la phase III

Le programme de développement clinique de la phase III se compose généralement d'études élargies, à grande échelle, chez des patients atteints de la maladie ou de l'affection visée de façon à obtenir une preuve statistique définitive de l'efficacité et l'innocuité du produit et du schéma posologique proposés comparativement au traitement actuel.

Après l'analyse appropriée, la DGPS, la FDA ou l'EMA peuvent interrompre les essais cliniques à tout moment si le médicament démontre un avantage évident en matière d'efficacité ou si la santé des sujets est menacée ou encore si les effets secondaires ne sont pas compensés par les bénéfices du médicament.

Approbation des organismes de réglementation

Une fois les essais cliniques de la phase III terminés, l'auteur de la demande compilera tous les résultats ainsi que toutes les informations concernant le produit, sa composition, sa synthèse, sa fabrication ainsi que ses modes d'emballage et d'étiquetage en vue d'obtenir l'approbation de le commercialiser. Cette demande est connue sous le nom de New Drug Application («NDA») ou de Biologics License Application («BLA») dans le cas d'un produit biologique bien défini, comme un anticorps monoclonal, ou d'une combinaison d'une Product License Application («PLA») et d'une Establishment License Application («ELA») dans le cas d'autres produits biologiques aux États-Unis, et de présentation de drogue nouvelle («PDN») au Canada. Les autorités publiques peuvent alors exiger, une

fois le produit commercialisé, que des essais cliniques supplémentaires soient réalisés pour évaluer les effets à long terme du produit visé.

Étant donné que la fabrication de médicaments est aussi réglementée, l'auteur de la demande doit s'assurer qu'il respecte les BPFa, lesquelles sont des normes de qualité qui exigent le contrôle des activités de production, de l'approvisionnement en matières premières, de la gestion des plaintes, des rappels de produits, des étiquettes et du matériel promotionnel. En plus de ces normes communes à tous les médicaments, certains produits biologiques sont soumis à une ELA et sont mis en marché lot par lot avec l'autorisation de la FDA pour s'assurer de la comparabilité des lots.

Dans certaines circonstances, la FDA peut accélérer le développement, l'évaluation et la commercialisation de nouveaux médicaments utilisés pour le traitement de maladies graves pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement satisfaisant en accordant à de tels programmes le statut d'examen accéléré.

Statut de médicament orphelin

Le statut de médicament orphelin est destiné à faciliter l'introduction de médicaments sur le marché américain pour le traitement de maladies ou d'affections rares. La maladie doit toucher moins de 200 000 patients aux États-Unis. À l'approbation de commercialisation du médicament, la FDA accordera un délai de sept ans au cours duquel aucune approbation ne sera donnée à un autre promoteur du même médicament pour la même indication, sauf si un concurrent peut démontrer la supériorité d'un second produit qui doit généralement faire l'objet d'une comparaison corrélative. La demande écrite relative au statut de médicament orphelin doit être soumise à l'Office of Orphan Drug Products Development de la FDA et doit inclure de la documentation venant appuyer la demande relative à l'indication visée. Le statut de médicament orphelin permet aussi au fabricant de demander des subventions au gouvernement américain pour l'aider à défrayer les coûts d'essais cliniques du médicament aux États-Unis et peut également accélérer l'examen des demandes de brevets américains en instance déposées auprès de l'United States Patent and Trademark Office.

AltaRex a obtenu le statut de médicament orphelin pour l'anticorps monoclonal OvaRex { servant au traitement du cancer ovarien et compte déposer des demandes semblables pour ses autres anticorps.

Statut d'examen accéléré

Le statut d'examen accéléré découle de la loi intitulée *FDA Modernization Act of 1997* (« Loi de 1997 ») et est destiné à faciliter le développement et à accélérer l'examen de médicaments pour le traitement d'états graves et menaçant la vie du malade et qui comblent un besoin médical non satisfait. Le statut d'examen accéléré permet à la FDA d'approuver une demande de commercialisation d'un produit qui s'avère efficace soit pour un événement cible clinique défini, soit pour un événement cible de substitution raisonnablement prédictif. Ce statut permet également à la FDA d'analyser la demande de commercialisation en continu, ce qui abrège le temps d'examen. La Loi de 1997 donne de plus expressément le pouvoir à la FDA d'approuver des demandes de commercialisation reposant sur un seul essai bien contrôlé s'il repose sur des données complémentaires suffisantes.

En décembre 1998, AltaRex a obtenu de la FDA le statut d'examen accéléré pour l'anticorps monoclonal OvaRex { servant au traitement du cancer ovarien de stade avancé.

Alliances stratégiques et contrats de licence

Dans le cadre de sa stratégie d'entreprise, la société compte octroyer des licences pour les produits qu'elle développe à des partenaires stratégiques. Ces partenaires participeraient au stade avancé du développement clinique comme l'exige la FDA, la DGPS, l'EMA et les autres agences internationales de réglementation des médicaments et/ou au processus de commercialisation. Voici les principaux objectifs poursuivis par l'octroi de licences de produits à des partenaires stratégiques :

- réduire au minimum les frais de développement grâce à des programmes de partage des coûts;
- obtenir l'accès aux ressources et à l'expérience de sociétés pharmaceutiques et de grandes sociétés biotechnologiques; et
- maximiser les rentrées de fonds à long terme grâce au paiement des redevances sur la vente des produits de la société.

La société n'a pas actuellement de projets visant le développement de capacités de fabrication, de commercialisation ou de vente. La société est d'avis que l'industrie biopharmaceutique possède des capacités de fabrication, de commercialisation et de vente adéquate, auxquelles la société croit pouvoir avoir accès par l'entremise d'ententes contractuelles ou de partenariats.

Les alliances et les partenariats de collaboration actuels de la société sont décrits ci-après.

Draximage Inc.

La société est partie à une convention d'alliance avec Frosst Radiopharmaceuticals (division de Merck Frosst Canada Inc.) datée du 20 février 1996 et cédée à Draximage Inc. («Draximage»), filiale en propriété exclusive de Draxis Health Inc. («Draxis Health»), aux termes d'une convention datée du 1^{er} août 1997 (la «convention d'alliance avec Draxis»). Aux termes de la convention d'alliance avec Draxis, la société et Draximage ont convenu de travailler en collaboration pour fabriquer des lots pilotes et à l'échelle de l'anticorps monoclonal OvaRex { . Draximage a convenu de fabriquer des ampoules (remplissage/fini) de l'anticorps monoclonal OvaRex { destinées aux essais cliniques à un prix fixe par ampoule et peut détenir certains droits à l'égard de la fabrication et/ou de la commercialisation de l'anticorps monoclonal OvaRex { à des fins commerciales. Les parties doivent respecter diverses conditions avant qu'une telle fabrication ou commercialisation puisse commencer.

Université de l'Alberta et l'institut Noujaim

En 1998, la société a conclu une convention de recherche en collaboration de trois ans (la «convention de recherche de l'institut Noujaim») avec l'université de l'Alberta et le Noujaim Institute for Pharmaceutical Oncology Research (l'«institut Noujaim»). Aux termes de la convention de recherche de l'institut Noujaim, l'institut Noujaim effectue la recherche à la demande de la société et pour son compte relativement au développement d'agents de fixation aux tumeurs et de compositions thérapeutiques. Pendant la durée de la convention de recherche de l'institut Noujaim, la société a versé à l'université pour les services rendus un montant maximal de 300 000 \$ par année. La convention de recherche de l'Institut Noujaim a pris fin le 31 mars 2000. La société peut également devoir à l'université une redevance sur toute vente nette (au sens défini dans la convention de recherche de l'institut Noujaim) provenant d'une

composition immunothérapeutique pour le traitement du cancer de la prostate développée aux termes de la convention de recherche de l'institut Noujaim.

Convention de l'Alberta Heritage Foundation

L'Alberta Heritage Foundation for Medical Research («AHFMR») est une fondation établie par le gouvernement de l'Alberta pour appuyer la recherche médicale dans la province d'Alberta. L'AHFMR a contribué 500 000 \$ au financement de l'essai canadien actuel en double insu contrôlé contre placebo sur l'anticorps monoclonal OvaRex{ aux termes d'une convention datée du 1^{er} mars 1997 (la «convention de l'AHFMR»). À la première des éventualités suivantes à survenir, soit le 1^{er} mars 2002, soit le premier anniversaire de l'approbation par les organismes de réglementation de l'anticorps monoclonal OvaRex{, la société est tenue de verser à l'AHFMR chaque année un montant équivalent au moindre de 5 % des ventes de produits brutes (au sens défini dans la convention de l'AHFMR) provenant de la commercialisation de l'anticorps monoclonal OvaRex{ ou de 100 000 \$. Le total maximal des paiements effectués par la société aux termes de la convention de l'AHFMR est de 1 million de dollars. De plus, relativement à la convention de l'AHFMR, la société a accordé à l'AHFMR des bons de souscription permettant l'achat de 41 667 actions ordinaires à un prix d'exercice de 12,00 \$ l'action qui ont expiré le 1^{er} mars 2000.

Contrat de licence de Biomira

La société détient une licence internationale exclusive concédée par Biomira pour l'utilisation d'une banque de cellules hybridomes actives murines et de l'anticorps monoclonal murin B43 (la «technologie B43») pour toutes les applications et produits de l'induction d'anti-idiotypes. L'anticorps monoclonal B43 est le composant fonctionnel de l'anticorps monoclonal OvaRex{.

La société a obtenu la licence de Biomira aux termes d'un contrat de licence daté du 24 novembre 1995 (le «contrat de licence de Biomira»). Aux termes du contrat de licence de Biomira :

- la société a versé des frais initiaux de 150 000 \$;
- la société a convenu de faire de son mieux pour commercialiser la technologie B43;
- la société a convenu de dépenser un minimum de 3 000 000 \$ pour développer la technologie B43 entre le 1^{er} décembre 1995 et le 1^{er} décembre 1999; et
- la société a convenu de payer une redevance à Biomira sur la vente de tout produit développé au moyen de la technologie B43 tel qu'il est indiqué dans le contrat de licence de Biomira.

Le contrat de licence de Biomira ne touche que les produits qui utiliseront potentiellement l'anticorps monoclonal B43 ou un dérivé de celui-ci. Les produits développés par la société qui ne comprennent pas la technologie B43 ne sont pas soumis au contrat de licence de Biomira.

Règlement conclu avec Biomira

En février 1999, Biomira a intenté une action en justice contre AltaRex et certaines personnes affiliées à AltaRex pour revendiquer la propriété d'une invention divulguée dans une demande de brevet internationale produite par AltaRex. En mars 1999, AltaRex a intenté une action contre Biomira pour demander un jugement déclaratoire relativement aux modalités d'un contrat de licence intervenu entre les sociétés et à l'égard de certaines violations du contrat. Le 3 septembre 1999, AltaRex et Biomira Inc. ont

annoncé qu'elles avaient conclu un règlement relativement aux questions faisant l'objet du litige entre les deux sociétés biotechnologiques. En plus de la cessation des poursuites respectives, le règlement prévoyait ce qui suit :

- le contrat de licence qui faisait l'objet de la poursuite d'AltaRex contre Biomira a été modifié et refondu pour clarifier certaines modalités du contrat qui avaient donné lieu aux questions soulevées par chacune des parties.
- Biomira a convenu de céder à AltaRex tous les droits que Biomira pourrait détenir dans la demande de brevet qui faisait l'objet de la poursuite de Biomira contre AltaRex. AltaRex a accordé à Biomira une licence non exclusive et libre de redevance, pour autant que ce brevet soit délivré, relativement à des vaccins contre le cancer à base d'antigènes ou idiotypiques. Cet accord s'appliquera également à deux autres anticorps, dont l'un constituera une source de redevance pour AltaRex.
- AltaRex a fait, pour le compte de Biomira, un remboursement de 4,2 millions de dollars quant à l'obligation de Biomira envers Industrie Canada, agence du gouvernement canadien, aux termes d'un contrat d'apport de 1991. AltaRex remboursera également une obligation de 250 000 \$ envers le gouvernement albertain, aux termes d'un contrat d'apport distinct, dès la commercialisation fructueuse de l'anticorps monoclonal OvaRex { . Les deux gouvernements avaient donné leur appui financier à des travaux de recherche et développement de Biomira et de Biomira Research Inc., qui ont finalement servi principalement AltaRex. Par suite de ce qui précède, le contrat avec Industrie Canada a été résilié.

Fabrication

La société ne fabrique pas actuellement l'un ou l'autre de ses produits et elle n'a pas dans l'immédiat de projets visant à établir des installations de fabrication pour la production commerciale de ses produits thérapeutiques. La société a plutôt adopté une stratégie visant à fabriquer et à commercialiser ses produits grâce à des alliances stratégiques et à des contrats de licence avec de grandes sociétés pharmaceutiques.

Ressources humaines

Au 31 mars 2000, la société comptait 25 employés, dont trois étaient situés aux locaux de la société à Edmonton (Alberta) et dont 22 étaient situés aux bureaux de la direction de la société à Waltham (Massachusetts). Sept employés travaillaient en recherche et développement, cinq en affaires cliniques et réglementaires, huit en finances et administration et cinq en affaires générales. Quatre des employés en recherche et développement sont titulaires d'un Ph.D. et un est médecin.

Aucun des employés n'est régi par une convention collective. La société estime que les relations de travail avec ses employés sont excellentes.

Biens loués

Les bureaux canadiens d'AltaRex sont situés à Campus Tower, Bureau 300, 8625 – 112 Street, Edmonton (Alberta) Canada T6G 1K8. Son installation de recherche et développement est située au 1134 Dentistry Pharmacy Building, Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta) T6G 2N8. Les bureaux

américains de la société sont situés au 303 Wyman Street, Bureau 125, Waltham (Massachusetts) 02451. AltaRex loue tous les locaux susmentionnés.

Les baux canadiens sont chacun d'une durée de cinq ans, les baux respectifs du bureau et des installations de recherche et de développement au Canada prenant fin le 31 décembre 2001 et le 31 juillet 2002. Le bail américain prend fin le 31 décembre 2000. Le total des coûts de location aux termes de ces baux pour la société s'élevait à environ 353 000 \$ pour l'exercice terminé le 31 décembre 1999 et devrait s'élever environ au même montant pour l'exercice se terminant le 31 décembre 2000.

Concurrence

L'industrie biopharmaceutique est très concurrentielle. De nombreuses sociétés, y compris d'autres sociétés biopharmaceutiques et biotechnologiques, exercent des activités semblables à celles de la société, y compris la recherche et le développement de médicaments pour le traitement du cancer. Plus particulièrement, des concurrents en matière de développement de nouveaux produits thérapeutiques pour traiter le cancer mettent aussi l'accent sur des traitements du cancer fondés sur les anticorps monoclonaux, les vaccins anti-cancéreux et d'autres approches qui se fondent soit sur la stimulation de la réponse immunitaire de l'organisme, soit sur les anticorps monoclonaux. Bon nombre de ces sociétés ont des ressources financières et autres beaucoup plus importantes que celles de la société ainsi que des capacités de recherche et développement plus importantes et des organisations de fabrication et de commercialisation plus étendues que la société. En outre, certaines de ces sociétés ont beaucoup d'expérience en matière d'essais précliniques, d'essais cliniques et d'autres procédures d'approbation des organismes de réglementation. Il y a aussi des établissements d'enseignement, des organismes gouvernementaux et d'autres organismes de recherche qui effectuent de la recherche dans les mêmes secteurs que la société; ils pourraient aussi commercialiser des produits, soit par leurs propres moyens soit par des ententes de collaboration.

La société s'attend à faire face à une concurrence importante à l'égard des produits pharmaceutiques qu'elle prévoit développer. Les sociétés qui réalisent des essais cliniques, obtiennent les approbations des organismes de réglementation requises et commencent la mise en marché de leurs produits avant leurs concurrents peuvent jouir d'un avantage concurrentiel important. En outre, certaines entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques, y compris des grandes sociétés pharmaceutiques et des sociétés de conception de médicaments structuraux spécialisées, ont annoncé qu'elles effectuaient des travaux dans le domaine de la thérapie immunologique qui exploite la présence d'antigènes tumoraux, et la société a connaissance que d'autres sociétés ou institutions se consacrent au développement de nouveaux médicaments et technologies directement ciblés vers des applications à l'égard desquelles la société développe ses produits biopharmaceutiques.

Selon son examen de l'industrie, la société n'est au courant d'aucune autre société qui se concentre sur la technologie de l'AIT **Z**. Il existe cependant un certain nombre de sociétés qui se concentrent sur une utilisation plus vaste des anticorps pour traiter diverses maladies. Ces sociétés comprennent notamment Coulter Pharmaceuticals Inc., Genentech, IDEC, Medarex Inc. et Antisoma plc. La société s'attend à ce que sa plate-forme technologique relative à l'AIT **Z** intéresse d'autres concurrents importants au fil des ans. Pour demeurer concurrentielle, l'objectif de la société est d'acquérir des droits exclusifs sur des médicaments brevetés destinés à des marchés thérapeutiques qui n'ont pas été desservis de façon satisfaisante par les stratégies de recherche traditionnelle et, dans la même foulée, d'accroître son expertise en matière de conception de produits biopharmaceutiques.

Protection des droits de propriété intellectuelle

La société a comme politique rigoureuse de tenter d'obtenir la protection conférée par les brevets pour préserver sa technologie exclusive et ses droits de capitaliser sur les résultats de ses activités de recherche et développement et, dans la mesure où elle le juge nécessaire ou souhaitable, d'empêcher d'autres parties de s'approprier sa technologie exclusive. La société se fonde également sur des secrets commerciaux, du savoir-faire, des innovations technologiques continues et des possibilités de licence pour établir et maintenir sa position concurrentielle. La société compte défendre sa propriété intellectuelle, y compris tous brevets qui ont été délivrés ou peuvent lui être octroyés ainsi que sa technologie exclusive. La société cherche régulièrement des brevets de tierces parties dans ses domaines de compétence, tant pour élaborer sa propre stratégie en matière de brevets de la façon la plus efficace possible que pour saisir des occasions d'octroi de licence.

Brevets

En général, la société a pour politique d'obtenir la protection conférée par les brevets tant aux États-Unis que dans certains autres pays étrangers à l'égard d'objets qu'elle juge susceptibles d'être brevetés et importants pour ses activités. De plus, une partie des droits de propriété intellectuelle de la société sont fondés sur l'utilisation d'une technologie et de produits que la société a obtenus en licence d'autres parties, y compris l'anticorps monoclonal B43 qui se fixe à un antigène du cancer ovarien. Ce contrat de licence exige généralement que la société verse des redevances à la commercialisation des produits utilisant la technologie obtenue en licence.

La société a sept demandes de brevets américains en instance pour ses produits et procédés thérapeutiques. La société a aussi 21 demandes de brevets nationaux correspondants dans des pays étrangers et deux demandes de brevets internationaux. Ces demandes de brevets touchent divers aspects de la technologie de base, des produits, des procédés et des méthodes de production et d'utilisation de la société. Ces demandes de brevets comprennent des demandes générales et spécifiques relativement à divers traitements de tumeurs. La société continuera de protéger vigoureusement sa technologie avec la présentation de nouvelles demandes de brevets et a l'intention d'accroître sa protection conférée par les brevets.

Le bureau australien des brevets a délivré à la société un brevet intitulé « Method and Composition for Reconfirming Multi-Epitopic Antigens to Initiate an Immune Response », lequel couvre de façon générale la plate-forme de la technologie AIT **Z**. Le brevet délivré vise une méthode de traitement du cancer où un anticorps étranger se fixe à un seul épitope d'un antigène tumoral multi-épitopique non immunogène circulant dans le sang et forme un complexe permettant au système immunitaire de le reconnaître comme étranger et de déclencher une forte réponse cellulaire et humorale à l'antigène tumoral et par conséquent, à la tumeur. De plus, le bureau américain des brevets et des marques de commerce a fait parvenir à la société un avis d'acceptation de ses revendications à l'égard d'une demande distincte de brevet couvrant une technique faisant appel aux rayons ultra-violets pour modifier les anticorps tout en stimulant la production de certaines réponses immunitaires bénéfiques, soit la technique employée, parmi d'autres produits de la société, pour l'anticorps monoclonal OvaRex { .

Marques de commerce et noms commerciaux

La société se fonde sur les marques de commerce et les noms commerciaux pour protéger sa technologie. La marque AIT **Z** de la société est une marque de commerce déposée aux États-Unis et au Canada et la marque IRT **Z** est une marque de commerce déposée au Canada. De plus, la société a présenté des demandes pour enregistrer le nom d'AltaRex ainsi que les noms de marque de ses produits

en cours de développement (les anticorps monoclonaux OvaRex { , BrevaRex { et GivaRex {) comme marques de commerce dans divers pays.

Secrets commerciaux

La société se fonde également en partie sur des secrets commerciaux, du savoir-faire non breveté et des progrès technologiques continus pour maintenir sa compétitivité. La société signe des ententes de confidentialité avec ses employés, consultants et promoteurs. Rien ne garantit, toutefois, que ces mesures empêcheront la divulgation ou l'utilisation non autorisée des secrets commerciaux et du savoir-faire de la société.

Conseil consultatif en recherche clinique

La société possède un conseil consultatif en recherche clinique (le «CCRC») formé de cliniciens et de scientifiques reconnus à l'échelle internationale. Le CCRC se réunit périodiquement pour examiner les aspects opérationnels du programme clinique de la société et fournir les recommandations appropriées à l'égard des tendances et de l'orientation perçues des autres sociétés. Les membres du CCRC ne détiennent aucun droit sur la technologie de la société, et chaque membre a signé une entente de confidentialité avec la société. Les membres du CCRC touchent des honoraires de 15 000 \$ US par année. Le CCRC est actuellement composé des membres suivants :

<u>Nom</u>	<u>Établissement</u>
Robert Ozols, M.D., Ph.D.	Fox Chase Cancer Center, É.-U.
Roger Cohen, M.D.	University of Virginia, É.-U.
Richard Margolese, M.D.	McGill University, Canada
Daniel Von Hoff, M.D.	Arizona Cancer Center, É.-U.
James Holland, M.D.	Mount Sinai School of Medicine, New York, É.-U.

Robert Ozols, M.D. et Ph.D. est vice-président principal en sciences médicales du Fox Chase Cancer Center, à Philadelphie. Le docteur Ozols agit à titre de président du CCRC et occupe également les postes de directeur médical à l'hôpital du Fox Chase Cancer Center et de professeur en médecine à Temple University. Il siège actuellement au Oncologic Drugs Advisory Committee de la FDA. Récipiendaire du prix de la recherche sur le cancer de 1990 de la Milken Medical Foundation, le docteur Ozols a été également élu à l'American Society for Clinical Investigation. Le docteur Ozols a obtenu son diplôme en médecine et un Ph.D. en biochimie de l'University of Rochester, à New York.

Roger Cohen, M.D. est professeur adjoint à la faculté de médecine, département d'hématologie et d'oncologie de l'University of Virginia et directeur du bureau des essais cliniques. Le docteur Cohen est également un conseiller et consultant de la FDA au Center for Biologics Evaluation and Research. Le docteur Cohen a obtenu son diplôme en médecine de la Harvard Medical School et est le récipiendaire de plusieurs prix, y compris le prix de la reconnaissance spéciale de la FDA.

Richard Margolese, M.D. est professeur à la faculté d'oncologie et professeur titulaire de la chaire Herbert Black en oncologie chirurgicale, à l'Université McGill. Le docteur Margolese est aussi directeur adjoint de la recherche à l'Institut Lady Davis, ancien président de l'Institut national du cancer du Canada et ancien co-président du comité de gestion de l'Initiative canadienne pour la recherche sur le cancer du sein. Le docteur Margolese a obtenu son diplôme en médecine à l'Université McGill et a été reçu membre de l'Ordre du Canada en 1997, la plus haute distinction canadienne pour les réalisations de toute une vie.

Daniel Von Hoff, M.D., F.A.C.P. est directeur du Arizona Cancer Center à l'University of Arizona à Tucson. Il est également professeur de médecine au University of Arizona College of Medicine. Le docteur Von Hoff est diplômé du Columbia College of Physicians and Surgeons, à New York. Il a fait son internat et sa résidence en médecine interne à l'University of California, à San Francisco, après quoi il a reçu une formation en sous-spécialité au National Cancer Institute, à Bethesda (Maryland). Il est actuellement président de l'American Association for Cancer Research, le plus important organisme de recherche sur le cancer destinée aux professionnels aux États-Unis. Le docteur Von Hoff est reconnu à l'échelle internationale pour son travail en recherche sur le développement de médicaments et a participé à des études en laboratoire et cliniques visant plus d'une douzaine de nouveaux agents anticancéreux qui ont reçu l'approbation de la FDA.

James Holland, M.D. est professeur distingué en maladies néoplasiques, Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, à New York. Le docteur Holland est titulaire d'un doctorat en médecine de la Columbia University et d'un doctorat en sciences de la State University of New York. Il a été président de l'American Society of Clinical Oncology et de l'American Association of Cancer Research et a participé à plus de 590 publications scientifiques.

Conseil consultatif scientifique

Le conseil consultatif scientifique de la société se compose de scientifiques reconnus internationalement. Le conseil se réunit pour passer en revue les aspects opérationnels de la technologie et des programmes de recherche à des fins de découverte de la société. À l'exception du docteur Noujaim, les membres du conseil consultatif scientifique reçoivent des honoraires annuels de 5000 \$ US en plus d'indemnités journalières tel qu'il est énoncé dans les contrats qu'ils ont conclus avec la société.

<u>Nom</u>	<u>Institution</u>
Antoine Noujaim, Ph.D.	AltaRex Corp. (agent scientifique en chef), É.-U. et Canada
Jeffrey Schlom, Ph.D.	National Cancer Institute des National Institutes of Health, É.-U.
Louis Weiner, M.D.	Fox Chase Cancer Center, É.-U.
Aldo Serafini, M.D.	University of Miami, É.-U.
Constantin Bona, M.D., Ph.D.	Mt. Sinai School of Medicine, É.-U.
Dean Mann, M.D., Ph.D.	University of Maryland, É.-U.

Antoine Noujaim, Ph.D. est président du conseil d'administration, président du conseil consultatif scientifique et agent scientifique en chef d'AltaRex Corp. Il est aussi actuellement professeur émérite de l'Université d'Alberta. Il est l'un des co-fondateurs en 1985 de Biomira Inc. où il a détenu le poste de vice-président principal et chef de l'exploitation de la division des conjugués immunologiques. En 1994, il est devenu président de Biomira Research Inc., filiale en propriété exclusive de Biomira Inc. En décembre 1995, il a fondé AltaRex. Le docteur Noujaim a obtenu son baccalauréat en pharmacie de l'Université du Caire en 1958 et il a respectivement obtenu une maîtrise et un doctorat en bionucléonique de l'Université Purdue aux États-Unis en 1963 et 1965. Il s'est joint à l'Université d'Alberta en 1966 en tant que professeur adjoint de pharmacie nucléaire où il est devenu professeur titulaire en 1973, et a présidé cette faculté pendant plusieurs années.

Jeffrey Schlom, Ph.D. est chef du laboratoire de biologie et d'immunologie tumorale au National Cancer Institute des National Institutes of Health. Le docteur Schlom a obtenu son baccalauréat en sciences de l'Ohio State University en 1964, sa maîtrise en sciences de l'Adelphi University en 1966, et son Ph.D. du Waksman Institute of Microbiology de Rutgers University en 1969. Il est membre de plusieurs associations professionnelles et de divers conseils consultatifs. De plus, il est l'auteur de plus de 500 publications scientifiques et détient de nombreux brevets à l'égard de la production et de l'utilisation

d'anticorps monoclonaux et de vaccins recombinants. Le docteur Schlom siège actuellement au comité de rédaction de neuf publications scientifiques et a gagné de nombreux prix scientifiques.

Louis Weiner, M.D. est président du département de médecine interne cancérologique du Fox Chase Cancer Center. Le docteur Weiner s'est joint au Fox Chase Cancer Center en 1984 où il est président du département de médecine interne cancérologique depuis 1994. Il est membre émérite de la division des sciences médicales. La recherche du docteur Weiner est axée sur l'utilisation de molécules à base d'anticorps pour cibler des tumeurs, en cherchant surtout à comprendre les principes du ciblage de tumeurs et l'utilisation des anticorps pour déclencher des réponses immunitaires tumorales spécifiques. Le docteur Weiner est le principal chercheur de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pour le Fox Chase Cancer Center, le président du Committee on Biologic Response Modifiers de l'ECOG et membre du Gastrointestinal Cancer Steering Committee de l'ECOG. Il est actif comme conférencier et a beaucoup publié sur le sujet des thérapies anticancéreuses. Le docteur Weiner a reçu son M.D. de la Mount Sinai School of Medicine.

Aldo Serafini, M.D. est professeur de médecine et de radiologie à la faculté de médecine de l'University of Miami depuis 1984. Le docteur Serafini a obtenu son doctorat en médecine de l'University of Witwatersrand, de Johannesburg, en Afrique du Sud, en 1966. De 1967 à 1972, il a été médecin résident au Jackson Memorial Hospital de Miami. Le docteur Serafini fait partie des médecins titulaires de l'hôpital et de la clinique de l'University of Miami, du University of Miami/Jackson Memorial Medical Center et du Cedars Medical Center à Miami. Le docteur Serafini compte de nombreuses responsabilités relatives à l'enseignement, aux comités universitaires et à l'administration et siège au comité de rédaction et agit en tant que réviseur pour plusieurs revues universitaires. Le docteur Serafini a été professeur invité à dix reprises et a publié plus de 233 articles, livres, monogrammes et résumés analytiques.

Constantin Bona, M.D. est professeur de microbiologie à la Mt. Sinai School of Medicine, de New York (New York). À titre d'auteur de plus de 280 publications scientifiques et de 12 livres de cours dans le domaine, le professeur Bona a beaucoup contribué à mettre en avant-plan le potentiel de cette technologie dans le domaine des thérapies anticancéreuses. Il est aussi membre de la Royal Society of Medicine, rédacteur en chef de quatre publications scientifiques internationales et il siège au comité de rédaction de plus de 16 autres revues.

Dean Mann, M.D., Ph.D. est chef de la faculté d'immunogénétique de l'University of Maryland et siège depuis plus de 25 ans au National Cancer Institute (NCI) à divers titres, dont ceux de chef de l'épidémiologie biochimique et de chef de l'immunogénétique. Ses travaux, qui ont fait l'objet de plus de 220 publications scientifiques, sont reconnus pour leur apport au domaine de l'immunologie virale et de son lien avec le cancer. Le docteur Mann a obtenu son doctorat en médecine de la St. Louis University School of Medicine, de St. Louis, Missouri.

STRUCTURE DU CAPITAL CONSOLIDÉE

Le tableau ci-après présente la structure du capital consolidée de Altarex au 31 décembre 1999 et au 31 mars 2000, respectivement, et au 31 mars 2000 compte tenu du présent placement. Ce tableau devrait être lu avec les états financiers consolidés et les notes y afférentes figurant ailleurs dans ce prospectus.

		Au 31 décembre 1999	Au 31 mars 2000	Au 31 mars 2000 compte tenu du présent placement
Actions ordinaires ²⁾	illimité	50 427 647 \$	51 457 063 \$	56 885 847 \$
Déficit accumulé pendant la phase de démarrage ¹⁾		(44 209 691)	(44 209 691)	(44 209 691)
Total de la structure du capital.....		<u>6 217 951 \$</u>	<u>7 247 372 \$</u>	<u>12 676 156 \$</u>
Nombre d'actions ordinaires ²⁾³⁾		<u>55 612 613</u>	<u>57 621 362</u>	<u>63 308 908</u>

Notes :

- 1) Représente le déficit accumulé de la société au 31 décembre 1999
- 2) La société a déposé auprès de la Commission des valeurs mobilières de l'Ontario un prospectus provisoire visant le placement proposé d'actions ordinaires. La quantité et le prix des actions ordinaires qui seront offertes seront déterminés en fonction des conditions du marché.
- 3) Les administrateurs de la société ont approuvé, sous réserve de l'approbation des actionnaires lors de l'assemblée générale annuelle et extraordinaire qui aura lieu le 3 mai 2000, le regroupement de toutes les actions ordinaires émises et en circulation sur la base de une (1) action ordinaire post-regroupement pour quatre (4) actions ordinaires préregroupement, au gré du conseil d'administration à tout moment avant la prochaine assemblée des actionnaires.

DILUTION

Au 31 décembre 1999, le prix d'émission réel de 1,06 \$ par action ordinaire pouvant être émise à l'exercice des bons de souscription spéciaux excède de 0,87 \$ ou 82,17 % la valeur de l'actif corporel net par action ordinaire, compte tenu de l'émission de 5 687 546 actions ordinaires à l'exercice des bons de souscription spéciaux. Le tableau suivant présente la dilution pour chaque action ordinaire au 31 décembre 1999 :

Prix d'émission par bon de souscription spécial ¹⁾	1,06 \$
Valeur de l'actif corporel net par action au 31 décembre 1999	0,11 \$
Valeur de l'actif corporel net par action attribuable à la distribution des bons de souscription spéciaux	<u>0,08 \$</u>
Valeur de l'actif corporel net par action compte tenu de la distribution des bons de souscription spéciaux ²⁾	<u>0,19 \$</u>
Dilution pour les détenteurs d'actions ordinaires à la distribution des bons de souscription spéciaux	<u>0,87 \$</u>
Pourcentage de dilution se rapportant au prix du placement à la distribution des bons de souscription spéciaux	<u>82,1 %</u>

Notes :

- 1) Avant déduction des commissions versées au placeur pour compte et des frais d'émission estimatifs.
 - 2) Suppose l'exercice ou l'exercice réputé de chaque bon de souscription spécial en une action ordinaire.
- Note : La société a déposé auprès de la Commission des valeurs mobilières de l'Ontario un prospectus provisoire visant le placement proposé d'actions ordinaires. La quantité et le prix des actions ordinaires qui seront offertes seront déterminés en fonction des conditions du marché.

ANALYSE PAR LA DIRECTION DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DES RÉSULTATS D'EXPLOITATION

L'analyse qui suit porte sur les tendances quant à la situation financière et aux résultats d'exploitation de la société pour les exercices terminés les 31 décembre 1999, 1998 et 1997. Cette analyse doit être lue avec les états financiers et les notes y afférentes présentés ailleurs dans ce prospectus. Les états financiers ont été dressés par la direction selon les principes comptables généralement reconnus au Canada.

Aperçu

La société œuvre dans le domaine de la recherche, du développement et de la commercialisation de produits biopharmaceutiques pour le traitement du cancer. La quasi-totalité des produits de la société sont assujettis à la réglementation par la DGPS au Canada, la FDA aux États-Unis, l'EMA en Europe et des organismes similaires dans d'autres pays. La vente d'aucun des produits de la société n'a encore été approuvée par les agences de réglementation à ce jour. La société n'a pas été rentable depuis sa création et, selon ses prévisions, elle continuera d'enregistrer des pertes considérables en poursuivant la recherche, le développement et les essais cliniques à l'égard de ses produits. La société ne prévoit pas générer des produits d'exploitation importants avant ou à moins que ses produits pour le traitement du cancer ne soient approuvés par les divers organismes de réglementation et qu'ils ne deviennent commercialement viables.

Acquisition et fusion

En date du 17 juillet 1996, la société (à ce moment connue sous le nom de Allrich Energy Group Inc.) a acquis la totalité des actions en circulation de AltaRex Inc. dont le prix d'achat a été acquitté au moyen d'une émission de 7,5 millions d'actions ordinaires de la société. Avec ces actions ordinaires, les actionnaires de AltaRex Inc. sont devenus propriétaires d'un bloc de contrôle de la société, effectuant ainsi une prise de contrôle inversée de la société par les actionnaires de AltaRex Inc. Allrich, au moment de l'acquisition, était une société ouverte inactive. Le but de cette acquisition était de matérialiser les fonds associés au placement privé et à l'offre de bons de souscription spéciaux réalisés à ce moment et de permettre l'accès futur au financement du marché public. En date du 31 mai 1997, la société a fusionné avec AltaRex Inc. et a poursuivi ses activités sous la dénomination AltaRex Corp.

Résultats d'exploitation

La société, par l'entremise de son prédécesseur, AltaRex Inc., a commencé ses activités le 1^{er} décembre 1995 et a terminé son premier exercice d'exploitation complet le 31 décembre 1996. Au 31 décembre 1999, les pertes cumulatives de la société s'établissent à 44,2 millions de dollars, soit 24,0 millions, 13,1 millions et 4,7 millions de dollars respectivement pour les exercices terminés les 31 décembre 1999, 1998 et 1997 et 2,4 millions de dollars pour la période du début des activités le 1^{er} décembre 1995 au 31 décembre 1996. Ces pertes sont principalement attribuables au coût accru des activités cliniques et de développement de produits ainsi qu'aux efforts de soutien à la commercialisation des produits et au règlement du litige en cours en 1999. Selon les prévisions, les coûts liés à la recherche et au développement et aux activités connexes devraient diminuer en 2000 suite à des mesures de réduction des coûts vers la fin de 1999. Cependant, la société prévoit une augmentation de ces coûts après 2000 puisqu'elle doit poursuivre ses programmes de développement, d'essais cliniques et de commercialisation avant d'obtenir l'approbation des organismes de réglementation et avant de pouvoir lancer avec succès ses produits sur le marché.

Exercice terminé le 31 décembre 1999 comparativement à l'exercice terminé le 31 décembre 1998

Produits

Les produits pour l'exercice terminé le 31 décembre 1999 ont diminué de 0,32 million de dollars pour s'établir à 0,69 million de dollars contre 1,01 million de dollars en 1998. Les intérêts créditeurs ont diminué de 0,34 million de dollars, passant de 0,96 million de dollars en 1998 à 0,62 million de dollars en 1999, en raison d'une diminution des soldes moyens des espèces et quasi-espèces et des placements à court terme en 1999. Les produits tirés des contrats de recherche du gouvernement sont demeurés stables en 1998 et 1999, à 0,05 million de dollars et 0,06 million de dollars respectivement.

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation pour l'exercice terminé le 31 décembre 1999 se sont accrues de 10,58 millions de dollars, passant de 14,13 millions de dollars en 1998 à 24,71 millions de dollars en 1999. Les frais de recherche et de développement ont progressé de 3,39 millions de dollars, passant de 9,43 millions de dollars en 1998 à 12,83 millions de dollars en 1999. Cet accroissement résulte principalement de l'avancement et de l'expansion des programmes d'essais cliniques de la société qui comprennent l'accélération et la hausse des inscriptions de patientes aux essais cliniques potentiellement essentiels nord-américains sur OvaRex^{MC} MAb, le début d'un deuxième essai de OvaRex^{MC} MAb en double insu contrôlé contre placebo et la fin des inscriptions aux essais de la phase II au su sur OvaRex^{MC} MAb et des essais de la phase I sur BrevaRex^{MC} MAb. L'accroissement découle également des coûts liés à la production d'anticorps utilisés dans le cadre des essais cliniques.

Les frais généraux et administratifs se sont accrus de 2,11 millions de dollars, passant de 4,69 millions de dollars en 1998 à 6,80 millions de dollars en 1999. Cet accroissement découle de la première année d'exploitation d'un bureau de la direction aux États-Unis, des coûts de soutien connexes aux activités accrues en matière de recherche et développement, ainsi que des coûts liés à l'obtention de brevets et à l'expansion des activités de développement de la société.

Des frais de règlement de 5,07 millions de dollars ont été engagés en 1999 pour le règlement d'un litige en suspens avec Biomira, portant sur le droit de propriété allégué de certains droits intellectuels et certaines violations du contrat de licence avec Biomira. Ces frais comprennent le paiement du règlement et les honoraires juridiques.

La société prévoit que les frais de recherche et de développement diminueront légèrement en 2000, suite aux mesures qu'elle a entreprises au cours du dernier trimestre de 1999 pour diminuer les sorties de liquidités nettes, mesures comme la suspension des activités de développement sur les produits éventuels autres que OvaRex^{MC} MAb. Cependant, la société prévoit que ces dépenses augmenteront à nouveau en 2001 à mesure que la société se préparera à soumettre le OvaRex^{MC} MAb à l'approbation des organismes de réglementation et qu'elle continuera le développement de produits éventuels. La société prévoit que les frais généraux et administratifs diminueront en 2000 en raison des mesures de réduction des coûts prises au cours du dernier trimestre de 1999. Le niveau des frais de recherche et de développement et des frais généraux et administratifs est tributaire de plusieurs facteurs, dont l'avancement et les résultats du travail clinique et de développement réalisé, le coût, le calendrier et les résultats du processus d'approbation par les organismes de réglementation, le coût des matières, le coût de préparation, de dépôt, de maintien, de protection et de respect de brevets, la disponibilité et les frais du personnel nécessaire, les liquidités disponibles et la mesure dans laquelle la société peut conclure des alliances avec des sociétés partenaires pour la poursuite du développement et de la commercialisation de ses produits. Voir la rubrique « Situation de trésorerie et sources de financement ».

Exercice terminé le 31 décembre 1998 comparativement à l'exercice terminé le 31 décembre 1997

Produits

Les produits pour l'exercice terminé le 31 décembre 1998 ont diminué de 0,61 million de dollars pour s'établir à 1,01 million de dollars en 1998 contre 1,62 million de dollars en 1997. Les intérêts créditeurs ont augmenté de 0,06 million de dollars, passant de 0,90 million de dollars en 1997 à 0,96 million de dollars en 1998, en raison de taux d'intérêts réels plus élevés sur les espèces et quasi-espèces et sur les placements à court terme en 1998. Les produits tirés des contrats de recherche ont reculé de 0,63 million de dollars, passant de 0,68 million de dollars à 0,05 million de dollars en 1998, par suite de l'achèvement de contrats de recherche du gouvernement à la fin de 1997 et au début de 1998.

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation pour l'exercice terminé le 31 décembre 1998 se sont accrues de 7,83 millions de dollars, passant de 6,30 millions en 1997 à 14,13 millions de dollars en 1998. Les frais de recherche et de développement ont progressé de 4,70 millions de dollars, passant de 4,73 millions en 1997 à 9,43 millions de dollars en 1998. Cet accroissement résulte principalement de l'expansion et de l'avancement du programme d'essais cliniques de la société sur OvaRex^{MC} MAb. Ce programme comprend le regroupement des essais cliniques de la phase II de la société entrepris au Canada en 1997, avec ceux de la phase IIb commencés aux États-Unis en 1998 afin d'entreprendre les essais cliniques nord-américains potentiellement essentiels de la phase IIb. L'accroissement découle également des coûts liés à la production d'anticorps utilisés dans le cadre des essais cliniques.

Les frais généraux et administratifs se sont accrues de 3,13 millions de dollars, passant de 1,56 million de dollars en 1997 à 4,69 millions de dollars en 1998. Cet accroissement résulte principalement de l'embauche de membres du personnel de direction clés en 1998, de l'ouverture d'un bureau aux États-Unis en mai 1998, de la relocalisation de certains membres du personnel dans ce bureau et des coûts de soutien connexes aux activités accrues en matière de recherche et développement, à l'obtention de brevets et à l'expansion des activités.

Exercice terminé le 31 décembre 1997 comparativement à l'exercice terminé le 31 décembre 1996

Produits

Les produits de l'exercice terminé le 31 décembre 1997 ont gagné 1,53 million de dollars, passant de 0,09 million en 1996 à 1,62 million de dollars en 1997. Les intérêts créditeurs ont augmenté, passant de 0,06 million de dollars en 1996 à 0,90 million de dollars en 1997, en hausse de 0,84 million de dollars. Cette majoration s'explique par les soldes moyens supérieurs des placements à court terme associés aux fonds de 27,7 millions de dollars recueillis grâce à un appel public à l'épargne réalisé en décembre 1996. Les produits tirés des contrats de recherche, soit deux contrats de recherche du gouvernement octroyés à la société, ont progressé de 0,67 million de dollars pour s'établir à 0,68 million de dollars en 1997, contre 0,01 million de dollars en 1996.

Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation pour l'exercice terminé le 31 décembre 1997 ont augmenté de 4,04 millions de dollars, atteignant 6,30 millions de dollars en 1997 contre 2,26 millions de dollars en 1996. Les frais de recherche et de développement ont enregistré une hausse de 3,01 millions de dollars, passant de 1,72 million de dollars en 1996 à 4,73 millions de dollars en 1997. Cette hausse reflète les coûts engagés pour soutenir l'intensification des activités de recherche, de développement de produits et

d'essais cliniques, y compris l'accroissement de la dotation en personnel et des fournitures destinées à la recherche, ainsi que les frais liés à la gestion des essais cliniques. Les essais cliniques englobent le démarrage des essais cliniques de la phase II sur OvaRex^{MC} MAb au Canada, principal produit de la société, de même que la préparation d'essais de la phase IIb aux États-Unis.

Au cours de l'exercice terminé le 31 décembre 1997, les frais généraux et administratifs ont augmenté de 1,02 million de dollars, passant de 0,54 million en 1996 à 1,56 million de dollars en 1997. Cette hausse découle du soutien suscité par la croissance des programmes de recherche et de développement de la société, de l'expansion de ses activités et des coûts de gestion à titre de société ouverte, dont l'augmentation de la dotation en personnel.

Informations quantitatives et qualitatives sur le risque de marché

Au 31 décembre 1999, les espèces et les placements à court terme de la Société s'établissent à 7,2 millions de dollars. Ils comprennent, entre autres, des instruments financiers à court terme dont la valeur comptable s'élève à 4,9 millions de dollars, incluant les intérêts courus. Ces instruments sont constitués d'obligations des gouvernements fédéral et provinciaux et d'obligations de sociétés, d'une durée de six mois et moins, dont la valeur comptable se rapproche de leur juste valeur et dont le taux d'intérêt moyen pondéré est de 5,0 %. La Société a acquis ces instruments financiers uniquement pour fins d'investissement et non pour des fins commerciales ou des fins spéculatives.

La détention de ces titres expose la Société à des risques de crédit et des risques de taux d'intérêt. La Société contrôle les risques de crédit en investissant uniquement dans des titres des gouvernements fédéral ou provinciaux ou encore dans des obligations de sociétés ayant une cote élevée de solvabilité sous forme de papier commercial ou d'acceptations bancaires. Le risque de taux d'intérêt découle des variations des taux d'intérêt à court terme et du rachat anticipé des titres. Le portefeuille composé de titres à court terme permet de contrôler ces risques.

Position de change

La Société réalise une partie importante de ses activités aux États-Unis, y compris l'exploitation de son bureau américain et l'administration courante de plusieurs essais cliniques. Elle réalise en outre des activités importantes de développement et de production avec des fournisseurs étrangers, telles que le développement et la production des anticorps dont elle a besoin. Par conséquent, une partie importante des opérations de la Société est libellée en dollars américains et en autres devises, ce qui expose la Société à un risque de change. La Société réduit partiellement ce risque en conservant des soldes d'encaisse et des placements à court terme en devise américaine. À la fin de l'exercice 1999, 1,4 million de dollars, soit 19,5 % du total des espèces et des placements à court terme, sont investis dans des instruments financiers et des dépôts en espèces libellés en dollars américains. Outre ces opérations, la Société n'exerce activement aucune activité de couverture ou autre visant à contrôler le risque lié à sa position de change.

Situation de trésorerie et sources de financement

Au 31 décembre 1999, les espèces et quasi-espèces et les placements à court terme s'élèvent à 7,2 millions de dollars. Depuis sa création jusqu'au 31 décembre 1999, la société a financé ses activités d'exploitation principalement par l'entremise de placements privés et d'émissions de titres de participation dans le public, totalisant 50,4 millions de dollars, ainsi que d'intérêts créditeurs sur les soldes investis, totalisant 2,5 millions de dollars et d'une somme de 0,8 million de dollars reçue dans le cadre de contrats de recherche. La société a vendu 39 100 000 actions ordinaires en 1999, pour un

produit net de 17,6 millions de dollars. À l'heure actuelle, les activités d'exploitation de la société ne génèrent aucune rentrée de fonds. Par conséquent, la société dépend de sources de financement externes comme l'émission de titres participatifs ou d'emprunt, la levée d'options ou l'exercice de bons de souscription et le revenu de placement.

Les sorties nettes liées aux activités d'exploitation de la société ont totalisé respectivement 23,2 millions, 11,4 millions et 4,0 millions de dollars pour les exercices terminés les 31 décembre 1999, 1998 et 1997 et découlent principalement des pertes nettes d'exploitation. Les activités d'investissement de la société ont entraîné des sorties nettes de fonds de 0,8 million et de 9,9 millions de dollars respectivement pour les exercices terminés les 31 décembre 1999 et 1997 et des rentrées nettes de fonds de 4,2 millions de dollars pour l'exercice terminé le 31 décembre 1998.

Le 29 février 2000, la société a parachevé la vente de 5,7 millions de bons de souscription spéciaux, convertibles en actions ordinaires, sans frais additionnels, pour un produit brut d'environ 6,0 millions de dollars. Le produit net, déduction faite des commissions du placeur pour compte et des frais connexes devrait s'élever à environ 5,4 millions de dollars. La société prévoit engager des frais de recherche et de développement substantiels, y compris des dépenses liées aux études précliniques, aux essais cliniques, aux activités de fabrication et de commercialisation, ainsi qu'aux frais administratifs et généraux connexes. La société est d'avis que ses liquidités disponibles, y compris le produit de la vente de bons de souscription spéciaux le 29 février 2000 et les intérêts qu'elle en tire, devraient être suffisantes pour financer ses activités et ses besoins en capital jusqu'au quatrième trimestre de l'an 2000. Les besoins de la société en matière de financement peuvent varier en fonction de nombre de facteurs, dont l'avancement de ses programmes de recherche et de développement, la quantité et la portée de ces programmes, les résultats des études précliniques et des essais cliniques, le coût, le calendrier et les résultats du processus d'approbation des organismes de réglementation, la création de partenariats, les coûts liés à la préparation, au dépôt, au maintien, à la protection et au respect des brevets, l'état d'avancement des produits des concurrents et la disponibilité d'autres sources de financement.

La société devra réunir des capitaux additionnels considérables pour financer ses activités d'exploitation au-delà de l'an 2000. Elle tentera d'obtenir les fonds nécessaires par l'entremise de financements par actions ou par emprunt publics ou privés à l'occasion, lorsque la conjoncture économique est favorable, ou par l'entremise d'ententes de partenariat. La capacité de la société d'accéder aux marchés financiers ou de s'assurer le concours de partenaires stratégiques dépend en grande partie de l'avancement de ses programmes de recherche et de développement et de l'obtention de l'approbation de ses produits par les organismes de réglementation. Il ne peut y avoir aucune garantie qu'un financement additionnel sera disponible à des conditions acceptables, voire même qu'un financement additionnel sera disponible. Si des fonds adéquats ne sont pas disponibles, la société pourrait devoir reporter, réduire la portée ou éliminer un ou plusieurs de ses programmes de recherche et de développement.

La société a déposé auprès de la Commission des valeurs mobilières de l'Ontario un prospectus provisoire visant un placement proposé d'actions ordinaires. La quantité et le prix des actions ordinaires qui seront offertes seront déterminés en fonction des conditions du marché. Il ne peut pas être garanti que la société réalisera ce placement en totalité ou en partie.

MODE DE PLACEMENT

Le 29 février 2000, la société a achevé le placement privé de 5687 546 bons de souscription spéciaux au moyen de dispenses de prospectus aux termes des lois applicables en matière de valeurs mobilières. Le placement privé s'est fait aux termes de la convention de placement pour compte intervenue en date du 29 février 2000 (la « convention de placement pour compte ») entre la société et Financière Banque Nationale Inc. (le « placeur pour compte »). Aux termes de la convention de placement pour compte, le placeur pour compte a convenu de faire de son mieux pour placer les bons de souscription spéciaux, au prix de 1,06 \$ le bon de souscription spécial, et la société a convenu de verser au placeur pour compte une rémunération de 0,0742 \$ le bon de souscription spécial, soit une rémunération globale de 422 015,91 \$. Le placeur pour compte ne touchera pas de rémunération supplémentaire relativement au placement des actions ordinaires aux termes du présent prospectus.

Les bons de souscription spéciaux ont été créés aux termes d'une convention relative aux bons de souscription spéciaux intervenue en date du 29 février 2000 (la « convention relative aux bons de souscription spéciaux ») entre la société et Compagnie Montréal Trust du Canada, en qualité de fiduciaire. Chaque bon de souscription spécial habilite son porteur à acquérir une action ordinaire, sans coût supplémentaire, à tout moment avant 17 h (heure de Toronto) à la première à survenir des éventualités suivantes : i) la date qui tombe cinq jours ouvrables après la date à laquelle un visa portant sur le prospectus définitif autorisant le placement des actions ordinaires délivré par la dernière des autorités de réglementation des valeurs mobilières des provinces d'Alberta, de Québec et d'Ontario (les « territoires visés par le placement ») est obtenu par la société (la « date d'obtention du visa »); ou ii) le 1^{er} mars 2001 (la « date d'expiration »). Les bons de souscription spéciaux qui n'auront pas été levés avant 17 h (heure de Toronto) à la date d'expiration seront réputés avoir été levés à ce moment sans autre mesure de la part du porteur.

Si la date d'obtention du visa n'est pas survenue avant 17 h (heure de Toronto) le 28 juin 2000 (la « date limite d'obtention du visa »), les porteurs de bons de souscription spéciaux résidant dans chacun des territoires visés par le placement où un visa portant sur le prospectus définitif autorisant l'émission des actions ordinaires n'est pas reçu (et, à cette fin, les porteurs de bons de souscription spéciaux résidant dans un territoire qui n'est pas un territoire visé par le placement seront présumés être des résidents de l'Ontario) auront le droit de recevoir à l'exercice ou à l'exercice réputé de chaque bon de souscription spécial, 1,1 action ordinaire au lieu de l'action ordinaire qu'ils devaient par ailleurs recevoir, sans avoir à payer de contrepartie supplémentaire.

Le présent prospectus est déposé dans les territoires visés par le placement afin de faire viser le placement des actions ordinaires devant être émises à l'exercice des bons de souscription spéciaux.

Après la date d'expiration, les certificats de bons de souscription spéciaux cesseront d'attester des bons de souscription spéciaux et ne représenteront que le droit du porteur inscrit de recevoir des certificats à l'égard du nombre applicable d'actions ordinaires aux termes de la convention relative aux bons de souscription spéciaux.

Les actions ordinaires émises à des porteurs de bons de souscription spéciaux dans une province où un visa n'a pas été délivré à l'égard du présent prospectus peuvent être assujetties à des restrictions de revente prévues dans la loi sur les valeurs mobilières applicable.

Les titres offerts aux termes du présent prospectus n'ont pas été ni ne seront inscrits en vertu de la loi des États-Unis intitulée *Securities Act of 1933*, dans sa version modifiée, et sous réserve de certaines exceptions, ne peuvent être offerts, vendus ou livrés, directement ou indirectement, aux États-Unis d'Amérique ou dans leurs territoires ou possessions.

EMPLOI DU PRODUIT

Le produit net estimatif revenant à AltaRex tiré de la vente des bons de souscription spéciaux, déduction faite de la rémunération du placeur pour compte à l'égard des bons de souscription spéciaux et des frais estimatifs du placement d'environ 600 000 \$, se chiffrera à 5,428 millions de dollars. La société emploiera le produit net du présent placement pour financer les coûts des anticorps et des essais cliniques de la société pour son principal produit, l'anticorps monoclonal OvaRex { pour le traitement du cancer ovarien.

La société entend utiliser le produit net tiré de la vente des bons de souscription spéciaux de la façon suivante :

Coûts des anticorps et des essais cliniques de l'anticorps monoclonal OvaRex {	5,100 millions \$
Besoins en fonds de roulement.....	<u>0,328 million \$</u>
Total.....	<u>5,428 millions \$</u>

Les montants mentionnés ci-dessus font état des coûts estimatifs des anticorps et des essais cliniques de l'anticorps monoclonal OvaRex { du deuxième trimestre de 2000 jusqu'au quatrième trimestre de 2000. Voir « Analyse par la direction de la situation financière et des résultats d'exploitation – Situation de trésorerie et sources de financement ».

DIRECTION

Administrateurs

Le tableau ci-dessous présente, pour chaque administrateur d'AltaRex, son nom et sa municipalité de résidence, sa date d'entrée en fonction en qualité d'administrateur et son occupation principale. Les administrateurs sont élus jusqu'à la prochaine assemblée annuelle des actionnaires ou, en cas de vacance ou de démission, jusqu'à ce qu'un successeur soit élu ou nommé.

<u>Nom et municipalité de résidence</u>	<u>Administrateur depuis</u>	<u>Occupation principale</u>
RICHARD E. BAGLEY..... Weston (Massachusetts)	23 février 1998	Président et chef de la direction d'AltaRex
NORMAND BALTHAZARD Montréal (Québec)	22 décembre 1999	Président et chef de la direction d'Investissements BiocCapital, société en commandite
L'HON. MONIQUE BÉGIN Ottawa (Ontario)	14 mai 1998	Membre du conseil d'administration de l'Institut national du cancer du Canada. Ancienne ministre canadienne de la Santé et du Bien-être social
WILLIAM R. MCMAHAN..... Calgary (Alberta)	15 juillet 1996	Président d'Oxbow Capital Corporation

ANTOINE A. NOUJAIM..... Edmonton (Alberta)	1 ^{er} décembre 1995	Président du conseil et agent scientifique en chef d'AltaRex
JIM A. WRIGHT Toronto (Ontario)	14 mai 1998	Président et agent scientifique en chef, Lorus Therapeutics Inc.

Membres de la haute direction

Le tableau ci-dessous présente le nom et la municipalité de résidence, la date d'entrée en fonction et le poste de chaque membre de la haute direction d'AltaRex à la date des présentes.

<u>Nom et municipalité de résidence</u>	<u>Date d'entrée en fonction chez AltaRex</u>	<u>Poste</u>
Richard E. Bagley..... Weston (Massachusetts)	23 février 1998	Président et chef de la direction
Antoine A. Noujaim..... Edmonton (Alberta)	1 ^{er} décembre 1995	Président du conseil et agent scientifique en chef
Edward M. Fitzgerald Dover (Massachusetts)	28 septembre 1998	Vice-président principal, chef des finances et secrétaire
Christopher F. Nicodemus Charlestown (Massachusetts)	25 janvier 1999	Vice-président principal, Recherche clinique et développement
Peter C. Gonze..... Sudbury (Massachusetts)	1 ^{er} octobre 1999	Vice-président principal, Opérations et relations avec les investisseurs
Robert A. Newman..... Maynard (Massachusetts)	3 février 1997	Vice-président, Expansion des affaires
Marlene R. Booth Norwell (Massachusetts)	1 ^{er} juin 1999	Vice-présidente, Affaires réglementaires et gestion de projets

Notices biographiques des administrateurs et membres de la haute direction

Antoine A. Noujaim. M. Noujaim est fondateur, président du conseil et agent scientifique en chef de la société. Depuis la création de la société jusqu'au 22 février 1998, M. Noujaim a de plus été président et chef de la direction de la société. De 1985 à 1995, M. Noujaim a été relié à Biomira, société ouverte canadienne du secteur de la biotechnologie, en qualité de dirigeant et d'administrateur. De 1994 à 1995, il a été président de la filiale de Biomira, Biomira Research. Avant 1994, il a été vice-président principal de la division des immunoconjugués de Biomira. M. Noujaim est de plus professeur émérite à l'université de l'Alberta et administrateur de SYNSORB Biotech Inc. («SYNSORB»), société ouverte canadienne du secteur de la biotechnologie. M. Noujaim a de plus été dirigeant ou président du conseil de plusieurs organisations scientifiques, comités de rédaction et comités scientifiques nationaux et il est l'auteur de plus de 200 publications.

Richard E. Bagley. M. Bagley est président et chef de la direction et administrateur de la société depuis le 23 février 1998. Avant de se joindre à la société, M. Bagley a été président du conseil et chef de la direction de ProScript, Inc., société du secteur de la biotechnologie établie au Massachusetts, de 1995 à 1998 et, auparavant, il a été président et chef de la direction d'ImmuLogic Pharmaceutical Corporation («ImmuLogic»), société ouverte du secteur de la biotechnologie établie au Massachusetts. M. Bagley a auparavant occupé plusieurs postes de direction au sein de Bristol-Myers Squibb Company de 1985 à

1990, ayant été notamment président d'E.R. Squibb & Sons, U.S. et président de SquibbMark. Auparavant, M. Bagley a occupé des postes de direction au sein de SmithKline Beecham Corporation de 1968 à 1985, ayant été notamment président de SmithKline Consumer Products.

William R. McMahan. M. McMahan est administrateur de la société depuis le 15 juillet 1996. Il agit en qualité de président d'Oxbow Capital Corporation et d'Oxbow Investments Inc. depuis 1993 et a été directeur de la commercialisation internationale chez Oxbow Research Limited de 1992 à 1993. M. McMahan est de plus chef de l'exploitation et administrateur d'Oxbow Equities Corp., société d'investissement à capital variable inscrite à la cote de la Bourse de Toronto. M. McMahan est administrateur d'UltraVision, Inc. (lentilles de contact), société ouverte canadienne.

Normand Balthazard. M. Balthazard est président et chef de la direction d'Investissements BioCapital, société en commandite, qu'il a fondée en 1990. M. Balthazard a beaucoup d'expérience dans le financement de sociétés biotechnologiques. M. Balthazard a reçu, en 1996, le prix de la Fondation Armand-Frappier en reconnaissance de son apport au secteur de la biotechnologie au Québec.

L'honorable Monique Bégin. M^{me} Bégin est administratrice de la société depuis mai 1998. Elle est professeure émérite à l'Université d'Ottawa et y a été doyenne de la Faculté des sciences de la santé. Elle est de plus membre du conseil d'administration de l'Institut national du cancer du Canada. M^{me} Bégin a été ministre canadienne de la Santé et du Bien-être social de septembre 1977 à septembre 1984 et, en cette qualité, est l'auteur de la *Loi canadienne sur la santé de 1984*.

Jim A. Wright. M. Wright est administrateur de la société depuis mai 1998. Depuis octobre 1999, M. Wright est membre du conseil d'administration de Lorus Therapeutics Inc. (« Lorus ») et en est le président et agent scientifique en chef. En 1996, M. Wright a co-fondé GeneSense Technologies Inc. (« GeneSense ») et avant la fusion récente de GeneSense avec Lorus, il a occupé divers postes au sein de GeneSense, dont ceux de président du conseil, président et agent scientifique en chef. M. Wright a occupé divers postes en qualité de professeur de microbiologie, de chimie et de biologie moléculaire à l'Université du Manitoba, de directeur adjoint du Manitoba Institute of Cell Biology et de professeur de biophysique médicale à la Faculté de médecine de l'Université de Toronto et a été principal chercheur scientifique Terry Fox à l'Institut national du cancer du Canada.

Edward M. Fitzgerald. M. Fitzgerald est vice-président principal, chef des finances et secrétaire de la société depuis le 28 septembre 1998. Avant de se joindre à la société, M. Fitzgerald était consultant dans le secteur privé. De 1992 à 1997, M. Fitzgerald a été directeur des fusions et acquisitions et directeur du groupe du crédit à la consommation chez BankBoston Corporation. De 1978 à 1992, M. Fitzgerald a travaillé chez Arthur Andersen & Co. à Boston, où il était associé de 1989 à 1992. M. Fitzgerald est Certified Public Accountant agréé.

Christopher F. Nicodemus. M. Nicodemus s'est joint à la société en qualité de vice-président principal, Affaires médicales et réglementaires le 25 janvier 1999 et a été nommé vice-président principal, Recherche clinique et développement en mars 1999. Avant de se joindre à la société, M. Nicodemus a été vice-président, Affaires médicales de 1998 à 1999 et vice-président, Opérations cliniques de 1997 à 1998 de Diatide Inc., société du secteur de la biotechnologie. De 1993 à 1997, M. Nicodemus a oeuvré au sein d'ImmuLogic, en qualité de vice-président, Affaires médicales de 1994 à 1997 et de directeur principal, Affaires médicales de 1993 à 1994.

Peter C. Gonze. M. Gonze est vice-président principal, Opérations et relations avec les investisseurs depuis février 2000 et a auparavant occupé le poste de vice-président, Relations avec les investisseurs et commercialisation médicale. Il s'est joint à la société le 1^{er} octobre 1999. De 1996 à 1996,

M. Gonze a agi en qualité de vice-président de division chez MediSense Products, Abbott Laboratories. Il a été au service de The Griffin Group de 1994 à 1996.

Marlene R. Booth. M^{me} Booth est vice-présidente, Affaires réglementaires et gestion de projet la société depuis le 1^{er} juin 1999. De 1997 à 1999, elle a été vice-présidente, Gestion de projets, contrôle de la qualité et affaires réglementaires chez Proscript, Inc. et, de 1995 à 1997, elle a agi en qualité de directeur principal des affaires réglementaires chez Biopure Corporation. De 1992 à 1994, elle a occupé le poste de vice-présidente, Affaires réglementaires et contrôle de la qualité chez Ares-Serono.

Robert A. Newman. M. Newman agit en qualité de vice-président, Expansion des affaires de la société depuis février 2000. De février 1997 à mai 1998, il a occupé le poste de directeur de la commercialisation de la société et, de juin 1998 à février 2000, il a occupé le poste de directeur principal, Expansion des affaires. M. Newman a été directeur de la commercialisation, Canada chez Ligand Pharmaceuticals de 1995 à 1997 et directeur de programme/commercialisation chez QLT Phototherapeutics de 1994 à 1995.

Comité de vérification

Le conseil d'administration d'AltaRex est tenu d'élire chaque année parmi ses membres un comité de vérification composé d'au moins trois membres. À l'heure actuelle, le comité de vérification se compose de Normand Balthazard, de l'honorable Monique Bégin et de William R. McMahan. Le comité de vérification doit passer en revue les états financiers annuels et intermédiaires d'AltaRex et faire rapport sur ces états au conseil d'administration avant que le conseil d'administration ne les approuve.

RÉMUNÉRATION DE LA HAUTE DIRECTION

Rémunération des membres de la haute direction

TABLEAU SYNOPTIQUE DE LA RÉMUNÉRATION

Nom et poste principal	Exercice	Rémunération annuelle		Rémunération à long terme Gratifications	Toute autre rémunération (\$)
		Salaire (\$)	Prime (\$)	Nombre d'actions ordinaires sous options octroyées	
Richard E. Bagley ⁽¹⁾ Président, chef de la direction et administrateur	1999	386 158	Néant	1 031 250	1 304
	1998	315 179	Néant	825 000	Néant
Antoine A. Noujaim ⁽¹⁾ Président du conseil, agent scientifique en chef et ex-président et chef de la direction	1999	220 000	Néant	Néant	6 777
	1998	220 000	Néant	Néant	6 880
	1997	220 000	Néant	Néant	6 312
Edward M. Fitzgerald ⁽²⁾ Vice-président principal, chef des finances et secrétaire	1999	293 480	Néant	218 750	298
	1998	92 374		175 000	

Nom et poste principal	Exercice	Rémunération annuelle		Rémunération à long terme Gratifications	Toute autre rémunération (\$)
		Salaire (\$)	Prime (\$)	Nombre d'actions ordinaires sous options octroyées	
Christopher F. Nicodemus ⁽³⁾ Vice-président principal, Affaires médicales et réglementaires	1999	290 696	14 973	218 750	274
	1998			175 000	
Marlene R. Booth ⁽⁴⁾ Vice-présidente, Affaires réglementaires et gestion de projets	1999	120 660	Néant	100 000	273

Nota :

- (1) M. Noujaim est devenu dirigeant de la société le 17 juillet 1996 lors de l'acquisition par la société de toutes les actions émises d'AltaRex Inc. Le salaire de M. Noujaim a été versé par AltaRex Inc. jusqu'en mai 1997. M. Noujaim a cessé d'être président et chef de la direction de la société le 23 février 1998. M. Richard E. Bagley a été nommé président et chef de la direction de la société à cette date.
- (2) M. Fitzgerald s'est joint à la société le 28 février 1998.
- (3) M. Nicodemus a été embauché par la société en décembre 1998 et a commencé à travailler en janvier 1999.
- (4) M^{me} Booth s'est jointe à la société le 1^{er} juin 1999. Avant d'être embauchée par la société, M^{me} Booth avait donné des services de conseils à la société et touché des honoraires de conseils de 6 790 \$ en 1999.

Options d'achat d'actions

Le tableau ci-dessous présente l'information détaillée relativement à l'octroi d'options par la société aux membres désignés de la haute direction au cours de l'exercice financier de la société terminé le 31 décembre 1999.

OCTROI D'OPTIONS AU COURS DU DERNIER EXERCICE FINANCIER TERMINÉ

<u>Nom</u>	<u>Nombre d'actions ordinaires sous option octroyées</u>	<u>% du total des options octroyées aux employés en 1999</u>	<u>Prix de levée</u>	<u>Prix du marché</u>	<u>Date d'expiration</u>
Richard E. Bagley	1 031 250	55 %	1,03 \$	1,03 \$	8 juillet 2009
Edward M. Fitzgerald	218 750	12 %	1,03	1,03	8 juillet 2009
Christopher F. Nicodemus	218 750	12 %	1,03	1,03	8 juillet 2009
Marlene R. Booth	100 000	5 %	0,46	0,46	11 mai 2009

Le tableau ci-dessous présente l'information détaillée relativement à toutes les options de la société levées par les membres désignés de la haute direction au cours du dernier exercice financier de la société et à toutes les options détenues par les membres désignés de la haute direction et en cours le 31 décembre 1999.

TOTAL DES OPTIONS LEVÉES AU COURS DU DERNIER EXERCICE FINANCIER TERMINÉ ET VALEUR DES OPTIONS EN FIN D'EXERCICE

<u>Nom</u>	<u>Nombre d'actions ordinaires acquises à la levée</u>	<u>Valeur globale réalisée (\$)</u>	<u>Nombre d'options non levées en fin d'exercice</u> <u>Pouvant l'être/</u> <u>Ne pouvant l'être</u>	<u>Valeur des options non levées en jeu en fin d'exercice</u> <u>Pouvant l'être/</u> <u>Ne pouvant l'être</u>
Richard E. Bagley	Néant	Néant	618 750/1 237 500	s.o./s.o.
Antoine A. Noujaim	Néant	Néant	375 000/0	s.o./s.o.
Edward M. Fitzgerald	Néant	Néant	131 249/262 501	s.o./s.o.
Christopher F. Nicodemus	Néant	Néant	131 249/262 501	s.o./s.o.
Marlene R. Booth	Néant	Néant	Néant/100 000	s.o./3 000

Contrats de travail

La société a conclu des contrats avec les membres de sa haute direction relativement à leurs conditions de travail et à leur indemnité de départ. Le contrat de M. Noujaim, daté du 1^{er} janvier 1996 et modifié le 3 juin 1999, prévoit son emploi de gré à gré en qualité de président du conseil et d'agent scientifique en chef jusqu'au 31 décembre 2001, sous réserve de reconduction par la suite. Le contrat de M. Bagley, daté du 28 février 1998 et modifié le 4 juin 1999, prévoit son emploi de gré à gré en qualité de président et de chef de la direction. Le contrat de M. Fitzgerald, daté du 14 septembre 1998 et modifié le 1^{er} juin 1999, prévoit son emploi de gré à gré en qualité de vice-président principal, chef des finances et secrétaire de la société. Le contrat de M. Nicodemus, daté du 16 décembre 1998 et modifié le 1^{er} juin 1999, prévoit son emploi de gré à gré en qualité de vice-président principal, Recherche clinique et développement. En vertu des modifications apportées en juin 1999 à leurs contrats respectifs, ces membres de la haute direction de la société avaient droit à une indemnité de départ en cas de renvoi non motivé correspondant à leur salaire de base respectif, et ce, jusqu'au 31 décembre 2001 ou jusqu'au premier anniversaire de leur renvoi, selon la dernière à survenir de ces éventualités. Ces ententes ont été de nouveau modifiées par le conseil d'administration en décembre 1999 pour réduire le montant total de l'indemnité payable à un an pour chacun de ces membres de la haute direction. En contrepartie de cette indemnité de départ réduite, le conseil d'administration a accordé des options d'achat d'actions supplémentaires à ces membres de la haute direction. Voir « Options d'achat d'actions ». Le contrat de M^{me} Booth, daté du 4 mai 1999, prévoit son emploi de gré à gré en qualité de vice-présidente, Affaires réglementaires et gestion de projets et une indemnité de départ en cas de renvoi non motivé correspondant à six mois de son salaire de base.

Rémunération des administrateurs

À partir de 1998, chaque administrateur, sauf M. Noujaim et M. Bagley, reçoit une rémunération de 10 000 \$ US par année. De plus, tous les administrateurs ont le droit de recevoir des options d'achat d'actions et ont le droit d'être remboursés de leurs frais remboursables raisonnables engagés pour les activités de la société. Au cours de la période du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 1999, une rémunération globale de 66 670 \$ a été versée au conseil d'administration.

AltaRex souscrit une assurance de la responsabilité civile protégeant ses administrateurs et dirigeants. Les polices ne font pas de distinction entre l'assurance de la responsabilité civile des administrateurs et celle des dirigeants, la protection étant la même pour les deux groupes. Les primes pour les douze mois se terminant le 31 décembre 1999 se chiffraient à environ 47 878 \$ et étaient entièrement à la charge d'AltaRex. Le montant de garantie est de 10 000 000 \$ par année, la société devant acquitter

une franchise pouvant atteindre 100 000 \$ par sinistre. Les administrateurs et dirigeants d'AltaRex sont assurés contre les pertes découlant des réclamations présentées contre eux relativement à certains de leurs actes, erreurs ou omissions en cette qualité. AltaRex est assurée contre les pertes découlant de toute obligation d'indemniser un administrateur ou dirigeant.

PRÊTS AUX ADMINISTRATEURS ET AUX MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION

Aucune personne qui est ou qui, au cours du dernier exercice financier terminé de la société, a été administrateur, membre de la haute direction ou dirigeant de la société, ni aucune des personnes avec qui ils ont des liens n'est ou n'a été endetté, à tout moment depuis le début du dernier exercice financier de la société, envers la société ou l'une ou l'autre de ses filiales ou endetté envers une autre entité, pour une somme qui fait ou qui a fait l'objet à tout moment depuis le début du dernier exercice financier terminé de la société d'un cautionnement, d'une convention de soutien, d'une lettre de crédit ou d'une autre entente analogue accordée par la société ou l'une ou l'autre de ses filiales, à l'exception de M. Thomas Sykes, ex-vice-président, Opérations précliniques et soutien, à qui la société a consenti un prêt de 25 000 \$ US qui a été acquitté intégralement lorsqu'il a quitté la société le 30 juin 1999.

OPTIONS D'ACHAT D'ACTIONS

Régime d'options d'achat d'actions

La société offre un régime d'options d'achat d'actions (le « régime »). Le régime est destiné à stimuler l'intérêt des administrateurs, dirigeants, employés et autres personnes qui assurent la prestation de services continus à la société et à ses filiales quant à la croissance et à l'expansion de la société, en donnant à ces personnes la possibilité d'acquérir une participation accrue dans la société, et est aussi destiné à permettre à la société et à ses filiales d'attirer et de garder en fonction des personnes dotées des compétences et de l'expérience souhaitées.

Le nombre maximal d'actions ordinaires qui peuvent être réservées à des fins d'émission à quiconque aux termes du régime ou de toute autre entente de rémunération en actions antérieurement établi ou proposé par la société à l'égard de toutes les options octroyées à une seule personne à un moment donné ne peut dépasser 5 % du nombre d'actions ordinaires émises et en circulation. Le nombre maximal d'actions ordinaires réservées à des fins d'émission à tout moment aux termes du régime est actuellement fixé à 4 180 000. Les modalités d'acquisition et la date d'expiration des options octroyées aux termes du régime sont établies par le conseil d'administration au moment de l'octroi, étant entendu que la date d'expiration ne peut tomber plus de dix ans après la date de l'octroi. Le prix de levée des options octroyées aux termes du régime est fixé par le conseil d'administration et doit correspondre soit au cours de clôture des actions ordinaires à la Bourse de Toronto la veille de l'octroi, soit au cours moyen pondéré des actions ordinaires pendant les cinq jours précédant la date de l'octroi.

Les administrateurs de la société ont approuvé, sous réserve de l'approbation des actionnaires de la société et de toute approbation nécessaire des organismes de réglementation, une modification supplémentaire au régime. La société tentera d'obtenir cette approbation des actionnaires à sa prochaine assemblée annuelle des actionnaires, qui devrait avoir lieu le 3 mai 2000. Si cette modification apportée au régime est approuvée, le nombre maximal d'actions ordinaires réservées à des fins d'émission aux termes du régime passera de 4 180 000 à 11 500 000 actions ordinaires.

OPTIONS D'ACHAT DE TITRES

En date du présent prospectus, il y avait en circulation des options permettant d'acheter au total 3 840 567 options d'achat d'actions de la société (le « régime ») et le tableau qui suit présente les renseignements détaillés sur toutes les options d'achat d'actions émises et en circulation aux termes du régime.

Groupe	Nombre d'actions ordinaires sous option	Date de l'octroi	Prix de levée par action ordinaire	Date d'expiration
Administrateurs (à l'exclusion des membres de la haute direction) (cinq au total)	382 500	26 juillet 1996	1,80	26 juillet 2006
	2 500	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
	80 000	21 mai 1998	2,18	21 mai 2008
Membres de la haute direction (cinq au total)	824 130	4 mars 1998	3,00	4 mars 2008
	870	6 juillet 1998	3,00	6 juillet 2008
	175 000	15 septembre 1998	0,91	15 septembre 2008
	175 000	23 décembre 1998	0,53	23 décembre 2008
	100 000	11 mai 1999	0,46	11 mai 2009
	1 468 750	8 juillet 1999	1,03	8 juillet 2009
	75 000	8 octobre 1999	0,90	8 octobre 2009
	51 500	26 juillet 1996	1,80	26 juillet 2006
	10 000	31 décembre 1996	5,90	31 décembre 2006
Employés (15 au total)	13 333	4 février 1997	6,00	4 février 2007
	5 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
	10 000	1 ^{er} février 1998	2,84	1 ^{er} février 2008
	87 000	21 mai 1998	2,18	21 mai 2008
	50 000	4 août 1998	1,15	4 août 2008
	33 334	30 novembre 1998	0,80	30 novembre 2008
	112 900	8 juillet 1999	1,03	8 juillet 2009
	53 750	19 août 1999	0,90	19 août 2009

Groupe	Nombre d'actions ordinaires sous option	Date de l'octroi	Prix de levée par action ordinaire	Date d'expiration
Consultants				
Terry Allen	5 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
Richard Baum	10 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
Beatrice Leveugle	5 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
Gerry Miller	5 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
John Samuels	5 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
Constantine Bona	10 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
Jean-Francois Chatal	10 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
David Goodwin	10 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
James Lown	10 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
Dean Mann	10 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
Paul Muller	10 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
Aldo Serafini	10 000	8 juillet 1997	3,68	8 juillet 2007
David Wishart	5 000	7 novembre 1997	3,30	7 novembre 2007
Genome Securities, Inc.	25 000	17 juillet 1998	1,40	17 juillet 2008

Note :

Le 22 décembre 1999, le conseil d'administration de la société a approuvé l'octroi d'options permettant d'acquérir au total 1 790 000 actions ordinaires au prix de 0,35 \$ l'action à certains dirigeants de la société, et le 17 février 2000, le conseil d'administration de la société a approuvé l'octroi d'options permettant d'acquérir au total 2553 000 actions au prix de 1,49 \$ l'action, à des administrateurs, dirigeants et employés de la société ainsi qu'à l'un de ses consultants. Toutes ces options supplémentaires expirent au dixième anniversaire de la date de leur octroi. La possibilité de lever l'une ou l'autre de ces options est subordonnée à l'approbation par les actionnaires à leur prochaine assemblée d'une modification au régime pour faire passer le nombre d'actions ordinaires réservées à des fins d'émission de 4 180 000 à 11 500 000.

DESCRIPTION DU CAPITAL-ACTIONS

Le capital-actions autorisé de la société se compose d'un nombre illimité d'actions ordinaires et d'un nombre illimité d'actions privilégiées. En date du 31 mars 2000, 57 621 362 actions ordinaires étaient émises et en circulation en tant qu'actions entièrement libérées et aucune action privilégiée n'était émise et en circulation. En outre, 4 180 000 actions ordinaires sont réservées à des fins d'émission aux termes du régime (nombre que la société a l'intention de faire passer à 11 500 000, sous réserve de l'approbation des actionnaires tel qu'indiqué à la rubrique «Options d'achat d'actions»). La société a déposé à la Commission des valeurs mobilières de l'Ontario un prospectus provisoire visant le placement proposé d'actions ordinaires. La taille et le prix de ce placement d'actions ordinaires seront établis en fonction de la situation du marché. Les administrateurs de la société ont approuvé, sous réserve de ratification par les actionnaires de la société à l'assemblée annuelle et extraordinaire de la société qui doit avoir lieu le 3 mai 2000, le regroupement de toutes les actions ordinaires émises et en circulation à raison de une action ordinaire post-regroupement pour chaque tranche de quatre actions ordinaires pré-regroupement, au gré du conseil d'administration à tout moment avant la prochaine assemblée des actionnaires.

Les porteurs d'actions ordinaires ont droit à des dividendes, à mesure que les déclarent les administrateurs, à une voix par action ordinaire aux assemblées des porteurs d'actions ordinaires de la

société et, en cas de liquidation, à leur quote-part des biens de la société qui peuvent être distribués aux porteurs des actions ordinaires. Les actions privilégiées peuvent être émises en une ou plusieurs séries, et les administrateurs sont autorisés à fixer le nombre d’actions privilégiées de chaque série et à déterminer la désignation, les droits, privilèges, restrictions et conditions se rattachant aux actions privilégiées de chaque série. Les actions privilégiées ont priorité sur les actions ordinaires quant au versement des dividendes et à la distribution des biens en cas de liquidation de la société.

POLITIQUE DE DIVIDENDES

Depuis sa constitution, AltaRex n’a versé aucun dividende sur ses actions ordinaires en circulation. Le versement futur de dividendes sera tributaire des besoins financiers de la société pour financer sa croissance future, de la situation financière de la société et d’autres facteurs que le conseil d’administration de la société peut juger pertinents dans les circonstances. Il est peu probable que des dividendes soient versés dans un avenir prévisible.

PLACEMENTS ANTÉRIEURS

Au cours de la période de 12 mois précédant la date des présentes, la société a émis les actions ordinaires suivantes :

<u>Date d’émission</u>	<u>Nombre d’actions ordinaires</u>	<u>Prix d’émission l’action</u>	<u>Nature de la contrepartie</u>
7 mai 1999 ⁽¹⁾	28 510 000	0,50 \$	Comptant
1 ^{er} juin 1999 ⁽¹⁾	10 590 000	0,50 \$	Comptant
18 février 2000 ⁽²⁾	26 666	0,72 \$	Comptant
3 mars 2000 ⁽³⁾	488 750	0,50 \$	Comptant
8 mars 2000 ⁽³⁾	1 466 250	0,50 \$	Comptant
10 mars 2000 ⁽²⁾	16 660	0,80 \$	Comptant
13 mars 2000 ⁽²⁾	3 750	1,80 \$	Comptant
22 mars 2000 ⁽²⁾	6 667	1,90 \$	Comptant

Nota :

- ⁽¹⁾ Émises aux termes du prospectus de la société daté du 27 avril 1999.
- ⁽²⁾ Émises à la levée d’options d’achat d’actions en circulation.
- ⁽³⁾ Émises à la levée d’options de rémunération en circulation.

PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Le tableau ci-dessous présente des renseignements, en date du 31 mars 2000, sur les personnes qui, à la connaissance des administrateurs ou dirigeants de la société, sont propriétaires véritables de plus de 10 % des actions ordinaires ou exercent le contrôle ou l’emprise sur plus de 10 % des actions ordinaires (soit la seule catégorie d’actions de la société en circulation) :

<u>Nom</u>	<u>Nombre d'actions ordinaires</u>	<u>Pourcentage des actions ordinaires</u>
Purdue Pharma L.P. ⁽¹⁾	10 000 000	17,4

⁽¹⁾ Les actions appartiennent à Banela Company et à East Hudson Inc., membres du groupe de Purdue Pharma L.P.

En date du 31 mars 2000, à la connaissance des administrateurs et dirigeants d'AltaRex, aucune personne n'était propriétaire inscrit ou véritable, directement ou indirectement, d'actions conférant plus de 10 % des droits de vote se rattachant aux actions ordinaires émises et en circulation.

Sauf tel qu'il est indiqué ci-dessus, en date du 31 mars 2000, les administrateurs et dirigeants actuels d'AltaRex sont en tant que groupe propriétaires directement ou indirectement d'un nombre total de 6 566 000 actions ordinaires ou exercent le contrôle ou l'emprise sur celles-ci, soit environ 11,4 % des actions ordinaires émises et en circulation.

VARIATION DU COURS ET VOLUME DES OPÉRATIONS SUR LES ACTIONS ORDINAIRES

Les actions ordinaires sont inscrites à la cote de la Bourse de Toronto depuis décembre 1996, avant quoi les actions ordinaires étaient inscrites à la cote de la Bourse de l'Alberta. La Bourse de Toronto a approuvé conditionnellement l'inscription à la cote des actions ordinaires offertes aux termes du présent prospectus, sous réserve que la société respecte certaines exigences de la Bourse de Toronto. Le tableau ci-dessous présente les cours extrêmes et le volume des opérations sur les actions ordinaires à la Bourse de Toronto, tels qu'ils sont publiés, pour les périodes indiquées :

	<u>Haut</u>	<u>Bas</u>	<u>Volume</u>
1997			
Premier trimestre.....	7,00 \$	5,00 \$	1 189 686
Deuxième trimestre.....	5,50	3,45	1 343 944
Troisième trimestre.....	4,30	2,50	1 958 491
Quatrième trimestre	3,80	2,10	994 316
1998			
Premier trimestre.....	3,25 \$	2,25 \$	537 211
Deuxième trimestre.....	2,54	1,01	960 682
Troisième trimestre.....	1,92	0,71	2 359 806
Quatrième trimestre	0,85	0,42	2 936 251
1999			
Premier trimestre.....	0,74 \$	0,42 \$	2 230 579
Deuxième trimestre.....	1,38	0,42	9 405 848
Troisième trimestre.....	1,14	0,76	7 832 196
Octobre	1,00	0,24	5 900 130
Novembre.....	0,36	0,26	1 368 735
Décembre	0,49	0,28	2 953 002

2000

Janvier	1,08 \$	0,49 \$	7 024 316
Février	1,64	0,87	9 251 235
Mars	5,10	1,29	39 223 480
Du 1 ^{er} au 10 avril	2,50	1,70	4 541 647

**DIRIGEANTS ET AUTRES PERSONNES INTÉRESSÉS
DANS DES OPÉRATIONS IMPORTANTES**

Les seules opérations dans lesquelles les administrateurs ou dirigeants d'AltaRex ou l'un ou l'autre des principaux actionnaires d'AltaRex mentionnés à la rubrique «Principaux actionnaires» ou toute personne avec qui ils ont respectivement des liens ou tout membre de leur groupe ont eu, depuis le 9 mars 1997, un intérêt important, direct ou indirect, qui a touché de façon importante ou touchera de façon importante AltaRex ou l'une ou l'autre de ses filiales sont les suivantes :

1. Les administrateurs et dirigeants de la société (y compris les personnes avec qui ils ont des liens) ont acheté au total 1 160 189 bons de souscription spéciaux.
2. Investissements BioCapital, société en commandite a acheté 650 000 bons de souscription spéciaux.

CONTRATS IMPORTANTS

Exception faite des contrats conclus dans le cours normal de ses affaires, les seuls contrats importants conclus par AltaRex au cours des deux années précédant la date des présentes sont la convention de placement pour compte intervenue en date du 27 avril 1999 entre La Société de valeurs First Marathon Limitée et HSBC James Capel Canada Inc. et AltaRex relativement au placement d'actions ordinaires de la société en 1999; l'entente de règlement intervenue entre la société et Biomira dont il est fait mention à la rubrique « Activités de la société – Règlement conclu avec Biomira »; le contrat de licence modifié et refondu entre Biomira et la société dont il est fait mention à la rubrique « Activités de la société – Contrat de licence de Biomira »; les différents contrats intervenus en date du 13 mai 1999 entre la société et Purdue Pharma L.P., qui ont tous été résiliés, et la convention relative aux bons de souscription spéciaux et la convention de placement pour compte dont il est fait mention à la rubrique « Mode de placement ».

ACTIONS BLOQUÉES

À la date du présent prospectus, un nombre total de 38 250 actions ordinaires sont bloquées aux termes d'une convention de blocage de titres.

Comme condition d'une convention d'achat d'actions intervenue entre deux sociétés remplacées (lesquelles ont ultérieurement fusionné pour former AltaRex) et tous les actionnaires de la société à cette époque, certains actionnaires de la société ont aussi conclu une convention de blocage de titres datée du 16 juillet 1996 avec la société et Montréal Trust (la «convention de blocage de titres volontaire») aux termes de laquelle ces actionnaires ont convenu de déposer certaines actions ordinaires auprès de

Montréal Trust. La convention de blocage de titres volontaire prévoit que les actions ordinaires déposées en vertu de celle-ci ne peuvent être négociées, libérées, transférées ou traitées de quelque manière que ce soit. La convention de blocage de titres volontaire permet que le reste des actions détenues aux termes de celle-ci soient libérées proportionnellement quant à chaque actionnaire à raison d'une action ordinaire pour chaque tranche de 1,20 \$ de frais bruts de recherche et développement engagés par la société, jusqu'à concurrence de 2396 667 actions ordinaires au cours d'une année donnée. Au total, 38 250 actions ordinaires sont toujours assujetties à la convention de blocage de titres volontaire.

QUESTIONS D'ORDRE JURIDIQUE

Certaines questions d'ordre juridique relatives au présent placement seront examinées pour le compte d'AltaRex par McCarthy Tétrault et pour le compte du placeur pour compte par Fogler, Rubinoff LLP.

POURSUITES JUDICIAIRES

En février 1999, Biomira Inc. (« Biomira ») a intenté une action en justice contre AltaRex, le fondateur d'AltaRex et certaines personnes affiliées à AltaRex pour revendiquer la propriété d'une invention divulguée dans une demande de brevet internationale produite par AltaRex. En mars 1999, AltaRex a intenté une action contre Biomira pour demander un jugement déclaratoire relativement aux modalités d'un contrat de licence intervenu entre les sociétés et à l'égard de certaines violations du contrat. En septembre 1999, AltaRex et Biomira ont conclu une entente de règlement mettant fin à leurs poursuites respectives et modifiant et refondant les contrats intervenus entre les sociétés qui avaient donné lieu aux questions soulevées dans les poursuites. Dans le cadre de ce règlement, AltaRex a fait, pour le compte de Biomira, un remboursement de 4,2 millions de dollars quant à l'obligation de Biomira envers Industrie Canada, agence du gouvernement canadien, aux termes d'un contrat qui avait financé des travaux de développement dont AltaRex a été le principal bénéficiaire.

Autres

La société n'a pas connaissance d'autres poursuites judiciaires existantes importantes intentées contre elle ou sur le point de l'être.

VÉRIFICATEURS, AGENT DES TRANSFERTS ET AGENT CHARGÉ DE LA TENUE DES REGISTRES

Les vérificateurs d'AltaRex sont Arthur Andersen s.r.l., comptables agréés, à leur établissement situé au bureau 2100, 355-4 Avenue S.W. Calgary (Alberta) T2P 0J1.

Compagnie Montréal Trust du Canada à ses bureaux de Calgary (Alberta) et de Toronto (Ontario) est l'agent des transferts et agent chargé de la tenue des registres des actions ordinaires.

PROMOTEURS

Antoine A. Noujaim et William R. McMahan peuvent être chacun considérés comme des promoteurs en vertu des lois sur les valeurs mobilières applicables en raison du rôle qu'ils ont joué dans la

fondation et l'organisation des activités de la société en 1996. MM. Noujaim et McMahan sont chacun administrateurs et/ou dirigeants de la société et en tant que tels reçoivent une rémunération à l'égard des services fournis à la société en qualité d'administrateurs et/ou de dirigeants. Voir «Rémunération de la haute direction – Rémunération des administrateurs».

DROITS DE RÉOLUTION ET SANCTIONS CIVILES

Les lois établies par diverses autorités législatives au Canada confèrent à l'acquéreur un droit de résolution, qui ne peut être exercé que dans les deux jours suivant la réception du prospectus et des modifications. Ces lois permettent également à l'acquéreur de demander la nullité ou, dans certains cas, des dommages-intérêts par suite d'opérations de placement effectuées avec un prospectus contenant des informations fausses ou trompeuses ou par suite de la non-transmission du prospectus. Toutefois, ces diverses actions doivent être exercées dans des délais déterminés. On se reportera aux dispositions applicables et on consultera éventuellement un conseiller juridique.

DROIT CONTRACTUEL D'ACTION EN RÉOLUTION

Si le porteur d'un bon de souscription spécial qui acquiert des actions ordinaires à l'exercice d'un bon de souscription spécial tel qu'il est prévu dans le présent prospectus exerce ou peut exercer, aux termes des lois applicables, le droit de résolution conféré parce que le présent prospectus ou toute modification contient des informations fausses ou trompeuses, le porteur peut exercer le droit de résolution non seulement quant à l'exercice de son bon de souscription spécial mais aussi quant à l'opération de placement privé aux termes de laquelle il a acquis à l'origine le bon de souscription spécial, et a droit, dans le cadre de cette résolution, au remboursement intégral de toute contrepartie versée à la société lors de l'acquisition du bon de souscription spécial. Le porteur de bon de souscription spécial qui est un cessionnaire autorisé de l'intérêt de l'acquéreur initial du bon de souscription spécial peut exercer les droits de résolution et de remboursement décrits aux présentes comme si ce cessionnaire autorisé était l'acquéreur initial. Le texte qui précède est en sus de tout autre droit ou recours dont le porteur d'un bon de souscription spécial peut disposer en vertu de l'article 168 de la loi intitulée *Securities Act* (Alberta) et de l'article 130 de la *Loi sur les valeurs mobilières* (Ontario) et des articles correspondants des autres lois applicables en matière de valeurs mobilières ou de tout autre recours en droit.

GLOSSAIRE

Dans le présent prospectus, à moins d'indication contraire du contexte, les termes ci-dessous ont le sens suivant:

adjuvant :	Substance immunogène administrée avec un vaccin pour augmenter la réponse immunitaire.
Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ou EMEA :	Organisme responsable de l'approbation des produits pharmaceutiques dans la Communauté économique européenne.
anticorps :	Substance protéique produite en réponse à un antigène et qui se fixe expressément à un antigène.
anticorps monoclonal :	Anticorps produit par des cellules hybridomes qui est homogène sur le plan de la structure et de la spécificité.
antigène :	Substance qui provoque une réponse immunitaire précise.
antigène tumoral :	Antigène qui est avant tout présent dans les tissus cancéreux et qui peut être libéré dans le sang en raison de la tumeur.
banque de cellules :	Stock bien défini de cellules hybridomes qui sont utilisées pour fabriquer des anticorps.
banque de cellules actives :	Banque dérivée de la banque de tissus qui est la source de départ de la bioproduction (anticorps).
bonnes pratiques de fabrication actuelles ou BPFa :	Lignes directrices adoptées par le gouvernement régissant la fabrication de médicaments et de produits biochimiques destinés à l'homme et aux animaux.
cascade ou réseau anti-idiotype :	Réponse immunitaire <i>in vivo</i> caractérisée premièrement par des anticorps dirigés contre d'autres anticorps qui produisent des imitateurs d'antigènes et deuxièmement par des anticorps natifs qui réagissent au même antigène que l'anticorps provoquant la cascade.
chimiothérapie en deuxième ligne (pour le cancer ovarien) :	Combinaison de médicaments se composant de paclitaxel, d'étoposide, de CAP (cyclophosphamide, adriamycine et cisplatine) ou de HCAP (hexaméthylemélamine et CAP) ou d'autres médicaments administrés à des patients qui n'ont répondu que partiellement ou qui n'ont pas répondu à la chimiothérapie en première ligne.
chimiothérapie en première ligne (pour le cancer ovarien) :	Administration d'une ou de plusieurs combinaisons d'agents chimiothérapeutiques se composant habituellement d'un médicament à base de platine ou de paclitaxel.

chimiothérapie ou chimiothérapeutique :	Généralement, l'utilisation de médicaments pour le traitement de maladies. Notamment, l'utilisation d'agents cytotoxiques pour traiter le cancer.
cytokine :	Protéine de faible poids moléculaire qui stimule ou inhibe la prolifération ou la fonction des cellules immunitaires.
demande relative à une drogue nouvelle de recherche ou DNR :	Demande présentée à la FDA ou à d'autres organismes de réglementation pour obtenir l'autorisation avant de commencer les essais cliniques.
Direction générale de la protection de la santé ou DGPS :	Organisme du gouvernement canadien responsable de la supervision du processus de développement et d'approbation des médicaments au Canada.
épitope :	Région spécifique sur un antigène qui est reconnue par un anticorps ou un lymphocyte T spécifique.
événement cible secondaire :	Résultat clinique ou biologique secondaire qui peut être évalué dans le cadre de l'analyse d'essais cliniques. Même si cet événement cible vient appuyer les essais et est statistiquement significatif, il ne correspond pas à la question expérimentale principale <i>a priori</i> proposée pour un protocole clinique.
événement cible de substitution :	Signe laboratoire ou physique qui est utilisé dans le cadre des essais cliniques comme substitut d'un événement cible pertinent sur le plan clinique qui permet de mesurer directement comment un patient se sent, fonctionne ou survit et de prédire de façon raisonnable l'effet du traitement.
gène :	Unité de base de l'hérédité. Les gènes sont des séquences nucléotidiques codant des protéines spécifiques qui occupent un certain emplacement sur un chromosome et qui sont des structures inframicroscopiques qui se reproduisent d'elles-mêmes et qui sont capables en certaines circonstances de donner lieu à un nouveau caractère.
immunogénicité :	Degré auquel un antigène est capable de provoquer une réponse immunitaire.
immunothérapie :	Traitement de maladies consistant à modifier la réponse immunitaire contre la maladie.
immunothérapie à base d'anticorps ou technologie AIT z ou AIT Z :	Traitement immunothérapeutique à base d'anticorps qui amène le système immunitaire humain à produire sa propre réponse anti-tumorale par l'entremise de plusieurs voies immunitaires.
<i>in vitro</i> :	Étude ou phénomène qui se produit à l'extérieur de l'organisme.
<i>in vivo</i> :	Étude ou phénomène qui se produit dans l'organisme.

infusion intraveineuse :	Administration d'un médicament directement dans une veine.
lymphocyte B :	Cellule immunitaire qui produit des anticorps et qui est le précurseur des plasmocytes.
lymphocyte T :	Cellule immunitaire qui assure la médiation des réponses immunitaires humorales et cellulaires.
lymphocyte T cytotoxique :	Cellule immunitaire capable de détruire d'autres cellules.
marqueur tumoral :	Produit biologique (protéine ou autre) qui s'exprime dans les cellules tumorales et qui est habituellement présent dans le sérum, de sorte que la présence ou l'activité de la tumeur peut être évaluée indirectement par la mesure du marqueur.
marqueur de substitution :	Mesure en laboratoire de l'activité biologique dans l'organisme qui indique indirectement l'effet du traitement sur l'état de la maladie.
matière provenant de l'ascite :	Matière obtenue à partir du liquide de la cavité abdominale de la souris à laquelle on a injecté des cellules qui sécrètent la substance désirée (anticorps).
matière provenant de la culture cellulaire :	Matière obtenue à partir de la sécrétion de cellules cultivées dans des milieux artificiels, souvent dans des flacons ou réservoirs.
MUC-1 :	Antigène mucinoïde associé au cancer du sein et à d'autres formes de cancer.
murin :	Provenant de souris.
myélome multiple :	Tumeur hématologique ou cancer du sang associé à la leucémie et au lymphome caractérisé par une surproduction de plasmocytes anormaux dans la moelle épinière.
New Drug Application ou NDA :	Document déposé à la FDA ou à d'autres organismes de réglementation qui contient toutes les données précliniques et cliniques recueillies sur un médicament visant à obtenir l'approbation de sa mise en marché.
potentiellement essentiel :	Terme utilisé pour décrire les essais techniques qui formeraient la base d'une présentation soumise à l'approbation de commercialisation des organismes de réglementation si les objectifs statistiques des essais sont satisfaits.
présentation de drogues nouvelles ou PDN :	Équivalent canadien de la NDA déposé à la DGPS.

principal événement cible :	Résultat clinique principal qui forme le fondement <i>a priori</i> de l'hypothèse statistique (y compris l'estimation de la taille de l'échantillon) d'une série d'essais bien contrôlés. Des essais entièrement réussis confirment l'effet d'un traitement d'une ampleur suffisante pour fournir une preuve statistiquement significative du «principal événement cible» aux fins de l'approbation d'un produit par les organismes de réglementation.
PSA :	Antigène associé au cancer de la prostate.
réponse cellulaire :	Réponse immunitaire à médiation de cellules immunitaires, souvent des cellules cytotoxiques et des antigènes spécifiques.
réponse épitopique multiple :	Réponse immunitaire à un antigène qui est dirigé contre des régions multiples sur l'antigène reconnu par des anticorps ou des lymphocytes T.
réponse humorale :	Réponse immunitaire à médiation d'anticorps dans le sang.
sérum :	Partie liquide du sang après séparation des éléments figurés du sang.
tolérance immunitaire :	Processus qui supprime la réponse immunitaire à un antigène, qui, dans d'autres conditions, provoquerait une réponse immunitaire.
tumeur :	Prolifération anormale de cellules malignes.
United States Food and Drug Administration ou FDA :	Organisme gouvernemental qui surveille le processus de développement et d'approbation des médicaments aux États-Unis.

ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

ALTAREX CORP.

31 décembre 1999 et 1998

RAPPORT DES VÉRIFICATEURS

Aux actionnaires de
ALTAREX CORP.,

Nous avons vérifié le bilan consolidé de **AltaRex Corp.** (une société de l'Alberta en phase de démarrage) au 31 décembre 1999 et les états consolidés des résultats, des capitaux propres et des flux de trésorerie pour l'exercice terminé à cette date et pour la période allant du début des activités, (le 1^{er} décembre 1995) au 31 décembre 1999. La responsabilité de ces états financiers incombe à la direction de la société. Notre responsabilité consiste à exprimer une opinion sur ces états financiers en nous fondant sur nos vérifications.

Nos vérifications ont été effectuées conformément aux normes de vérification généralement reconnues au Canada. Ces normes exigent que la vérification soit planifiée et exécutée de manière à fournir l'assurance raisonnable que les états financiers sont exempts d'inexactitudes importantes. La vérification comprend le contrôle par sondages des éléments probants à l'appui des montants et des autres éléments d'information fournis dans les états financiers. Elle comprend également l'évaluation des principes comptables suivis et des estimations importantes faites par la direction, ainsi qu'une appréciation de la présentation d'ensemble des états financiers.

À notre avis, ces états financiers consolidés donnent, à tous les égards importants, une image fidèle de la situation financière de AltaRex Corp. au 31 décembre 1999 ainsi que des résultats de son exploitation et de ses flux de trésorerie pour l'exercice terminé à cette date et pour la période allant du début des activités au 31 décembre 1999 selon les principes comptables généralement reconnus au Canada.

Calgary, Canada
Le 9 février 2000
(le 29 février 2000 pour la note 10)

(signé) Arthur Andersen LLP
Comptables agréés

RAPPORT DES VÉRIFICATEURS

Aux administrateurs de
ALTAREX CORP.,

Nous avons vérifié le bilan consolidé de **AltaRex Corp.** au 31 décembre 1998 et les états consolidés des résultats, des capitaux propres et des flux de trésorerie pour les exercices terminés les 31 décembre 1998 et 1997. La responsabilité de ces états financiers incombe à la direction de la société. Notre responsabilité consiste à exprimer une opinion sur ces états financiers en nous fondant sur nos vérifications.

Nos vérifications ont été effectuées conformément aux normes de vérification généralement reconnues au Canada. Ces normes exigent que la vérification soit planifiée et exécutée de manière à fournir un degré raisonnable de certitude quant à l'absence d'inexactitudes importantes dans les états financiers. La vérification comprend le contrôle par sondages des éléments probants à l'appui des montants et des autres éléments d'information fournis dans les états financiers. Elle comprend également l'évaluation des principes comptables suivis et des estimations importantes faites par la direction, ainsi qu'une appréciation de la présentation d'ensemble des états financiers.

À notre avis, ces états financiers consolidés présentent fidèlement, à tous égards importants, la situation financière de la société au 31 décembre 1998 ainsi que les résultats de son exploitation et les flux de trésorerie pour les exercices terminés les 31 décembre 1998 et 1997 selon les principes comptables généralement reconnus au Canada.

Edmonton, Canada
Le 12 février 1999

(signé) Ernst & Young LLP
Comptables agréés

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

BILANS CONSOLIDÉS

	Aux 31 décembre	
	1999	1998
(en dollars canadiens)		
ACTIF		
Actif à court terme		
Espèces et quasi-espèces	2 328 641 \$	8 581 688 \$
Placements à court terme	4 878 039	4 241 732
Débiteurs	89 773	78 616
Frais reportés au prochain exercice	64 127	174 293
	7 360 580	13 076 329
Dépôts et autres éléments d'actif	235 671	322 840
Effets à recevoir des employés	36 285	106 186
Immobilisations	934 893	1 654 419
	8 567 429 \$	15 159 774 \$
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		
Passif à court terme		
Créditeurs et charges à payer	2 302 960 \$	2 079 168 \$
	2 302 960	2 079 168
Crédit reporté au titre des contrats de location	46 513	433 766
Total du passif	2 349 473	2 512 934
Engagements et éventualités (notes 6 et 10)		
Capitaux propres		
Capital social	50 427 647	32 838 364
Déficit accumulé pendant la phase de démarrage	(44 209 691)	(20 191 524)
Total des capitaux propres	6 217 956	12 646 840
	8 567 429 \$	15 159 774 \$

Les notes ci-jointes font partie intégrante de ces états financiers consolidés.

Au nom du conseil,

(Signé) Antoine A. Noujaim
Administrateur(Signé) Richard E. Bagley
Administrateur

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

ÉTATS CONSOLIDÉS DES RÉSULTATS

	Exercices terminés les 31 décembre			1 ^{er} déc. 1995 au 31 déc. 1999
	1999	1998	1997	
(en dollars canadiens)				
PRODUITS				
Contrats de recherche	65 000 \$	50 000 \$	680 000 \$	810 000 \$
Vente de produits de recherche	—	—	39 760	71 869
Intérêts créditeurs	622 710	963 742	900 076	2 551 196
	687 710	1 013 742	1 619 836	3 433 065
CHARGES				
Frais de recherche et de développement	12 828 617	9 433 681	4 733 918	28 924 048
Frais généraux et administratifs	6 802 546	4 695 990	1 563 555	13 643 994
Frais de règlement (note 8)	5 074 714	—	—	5 074 714
	24 705 877	14 129 671	6 297 473	47 642 756
Perte nette de l'exercice	(24 018 167)\$	(13 115 929)\$	(4 677 637)\$	(44 209 691)\$
Perte nette par action ordinaire	(0,58)\$	(0,79)\$	(0,29)\$	
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires	41 389 736	16 503 764	15 894 880	

Les notes ci-jointes font partie intégrante de ces états financiers consolidés.

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

ÉTATS CONSOLIDÉS DES CAPITAUX PROPRES

	Actions ordinaires		Déficit accumulé pendant la phase de démarrage	Total des capitaux propres
	Actions	Montant		
Solde au 31 décembre 1995	1 169 330	—	\$ —	\$ —
Émission d'actions	25 000	—	—	—
Capitalisation initiale de la société	—	1 000 000	—	1 000 000
Perte nette	—	—	(225 899)	(225 899)
Solde au 31 décembre 1995	1 194 330	1 000 000	(225 899)	774 101
Placement privé d'actions de AltaRex Inc.	—	175 200	—	175 200
Émission d'actions de AltaRex Inc. en règlement des intérêts à payer	—	12 066	—	12 066
Actions émises lors d'un placement privé d'unités	1 497 500	2 310 424	—	2 310 424
Actions émises pour acquérir AltaRex Inc.	7 525 000	1	—	1
Levée de bons de souscription spéciaux	797 500	1 210 000	—	1 210 000
Émission d'actions ordinaires lors d'un appel public à l'épargne	4 100 000	25 036 466	—	25 036 466
Levée d'options d'achat d'actions	116 933	76 014	—	76 014
Levée de bons de souscription	43 300	103 920	—	103 920
Perte nette	—	—	(2 172 059)	(2 172 059)
Solde au 31 décembre 1996	15 274 563	29 924 091	(2 397 958)	27 526 133
Levée d'options d'achat d'actions	95 000	170 931	—	170 931
Levée de bons de souscription	1 113 050	2 689 342	—	2 689 342
Perte nette	—	—	(4 677 637)	(4 677 637)
Solde au 31 décembre 1997	16 482 613	32 784 364	(7 075 595)	25 708 769
Levée d'options d'achat d'actions	30 000	54 000	—	54 000
Perte nette	—	—	(13 115 929)	(13 115 929)
Solde au 31 décembre 1998	16 512 613	32 838 364	(20 191 524)	12 646 840
Émission d'actions ordinaires lors d'un appel public à l'épargne	39 100 000	17 589 283	—	17 589 283
Perte nette	—	—	(24 018 167)	(24 018 167)
Solde au 31 décembre 1999	55 612 613	50 427 647	\$ (44 209 691)	\$ 6 217 956

Les notes ci-jointes font partie intégrante de ces états financiers consolidés.

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

ÉTATS CONSOLIDÉS DES FLUX DE TRÉSORERIE

	Exercices terminés les 31 décembre			1 ^{er} déc. 1995 au 31 déc. 1999
(en dollars canadiens)	1999	1998	1997	
SORTIES LIÉES AUX ACTIVITÉS D'EXPLOITATION				
Perte nette	(24 018 167)\$	(13 115 929)\$	(4 677 637)\$	(44 209 691)\$
Ajustements pour rapprocher la perte nette et les sorties nettes liées aux activités d'exploitation :				
Amortissement	565 218	548 687	366 268	1 617 706
Amortissement du crédit reporté lié à un contrat de location	(78 920)	(168 551)	(64 324)	(311 795)
Intérêts débiteurs acquittés au moyen d'une émission d'actions ordinaires	—	—	—	12 066
Variations nettes des soldes hors caisse du fonds de roulement	291 491	1 301 468	374 431	1 913 388
	(23 240 378)	(11 434 325)	(4 001 262)	(40 978 326)
SORTIES (RENTRÉES) LIÉES AUX ACTIVITÉS D'INVESTISSEMENT				
Achat d'immobilisations	(154 026)	(573 698)	(853 826)	(2 194 293)
Placements à court terme achetés et échus	(636 307)	4 794 268	(9 036 000)	(4 878 039)
Acquisition de AltaRex Corp.	—	—	—	(30 250)
	(790 333)	4 220 570	(9 889 826)	(7 102 582)
RENTRÉES (SORTIES) LIÉES AUX ACTIVITÉS DE FINANCEMENT				
Émission d'actions ordinaires, montant net	17 589 283	54 000	2 860 273	46 895 157
Émission d'unités de placement privé	—	—	—	2 340 674
Émission de bons de souscription spéciaux, montant net	—	—	—	1 210 000
Frais de financement reportés	118 477	(118 477)	(219 028)	—
Prêts liés à la relocalisation des employés	69 904	(106 186)	—	(36 282)
	17 777 664	(170 663)	2 641 245	50 409 549
Augmentation (diminution) nette des espèces et quasi-espèces	(6 253 047)	(7 384 418)	(11 249 843)	2 328 641
Espèces et quasi-espèces à l'ouverture de l'exercice	8 581 688	15 966 106	27 215 949	—
Espèces et quasi-espèces à la clôture de l'exercice	2 328 641 \$	8 581 688 \$	15 966 106 \$	2 328 641 \$

Information supplémentaire relative aux activités d'investissement et de financement :

Améliorations locatives financées au moyen du crédit reporté lié à un contrat de location	— \$	46 641 \$	620 000 \$	666 641 \$
---	------	-----------	------------	------------

Les notes ci-jointes font partie intégrante de ces états financiers consolidés.

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

1. MODE DE PRÉSENTATION

Description de l'entreprise

AltaRex Corp. (la « société »), constituée en société en vertu de la loi sur les sociétés de l'Alberta, est une entreprise de biotechnologie en phase de démarrage œuvrant dans le domaine de la recherche et du développement de produits biopharmaceutiques pour le traitement du cancer.

Pour être en mesure de terminer son programme de recherche et de développement et de commercialiser sa technologie, la société doit continuer de prendre les dispositions financières nécessaires et obtenir l'approbation des organismes de réglementation relativement à l'utilisation de ses produits pour le traitement du cancer.

2. SOMMAIRE DES PRINCIPALES CONVENTIONS COMPTABLES

Les états financiers ont été dressés par la direction selon les principes comptables généralement reconnus au Canada, lesquels sont conformes à tous les égards importants aux principes comptables américains, sauf en ce qui a trait à l'information présentée à la note 9. La préparation des états financiers conformément à ces principes exige que la direction fasse des estimations et formule des hypothèses qui ont une incidence sur les éléments d'actif et de passif comptabilisés, sur la présentation des éléments d'actif et de passif éventuels à la date des états financiers, de même que sur le montant des produits et des charges au cours des exercices considérés. Les résultats réels peuvent différer de ces estimations.

Consolidation des filiales

Les états financiers consolidés comprennent les comptes de la société et de sa filiale en propriété exclusive, AltaRex US, Corp. Tous les soldes réciproques importants ont été éliminés lors de la consolidation.

Constatation des produits

Les produits tirés des ventes de matériel de recherche sont constatés au fur et à mesure que le matériel est livré.

Les produits tirés des contrats de recherche, qui comprennent le financement public de projets de recherche, sont constatés au fur et à mesure que les services sont fournis en fonction des coûts engagés ou, dans le cas des contrats qui prévoient des paiements d'étapes, au fur et à mesure que les étapes sont franchies. Les montants reçus avant que les services ne soient rendus sont constatés à titre de produits comptabilisés d'avance.

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

2. SOMMAIRE DES PRINCIPALES CONVENTIONS COMPTABLES (SUITE)

Espèces et quasi-espèces

Les quasi-espèces sont constatées au coût qui se rapproche de la juste valeur. La société considère les placements très liquides ayant une échéance initiale de 90 jours et moins comme des quasi-espèces. Elle inclut aussi dans cette catégorie les comptes de marché monétaire et le papier commercial facilement convertibles en espèces.

Placements à court terme

Les placements à court terme comprennent des placements ayant une échéance initiale de trois à douze mois, soit des instruments d'organismes publics et des effets de commerce, comptabilisés au coût qui se rapproche de leur juste valeur marchande. La durée moyenne des placements à court terme détenus au 31 décembre 1999 est de 2,5 mois (2,5 mois en 1998) et les taux d'intérêt moyens sont d'environ 5,0 % (5,1 % en 1998).

Dépôts et autres éléments d'actif

Les dépôts et autres éléments d'actif comprennent principalement des montants versés à titre d'acomptes sur les contrats de service. Ces paiements sont reportés et constatés au fur et à mesure que les services sont fournis en vertu des dispositions du contrat.

Immobilisations

Les immobilisations sont comptabilisées au coût, déduction faite des crédits d'impôt à l'investissement et de l'amortissement cumulé. L'amortissement est calculé selon des taux visant à répartir le coût des éléments d'actif, selon la méthode de l'amortissement linéaire, sur leur durée de vie utile estimative comme suit :

Matériel scientifique	5 ans
Matériel informatique et logiciels.....	3 ans
Matériel de bureau	5 ans
Améliorations locatives	de 3 à 5 ans, durée du bail

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

2. SOMMAIRE DES PRINCIPALES CONVENTIONS COMPTABLES (SUITE)

Aux 31 décembre 1999 et 1998, les immobilisations corporelles comprennent :

	1999		1998	
	Coût	Amortissement cumulé	Coût	Amortissement cumulé
Matériel scientifique	1 195 173 \$	783 076 \$	1 187 996 \$	543 893 \$
Matériel informatique et logiciels	440 540	266 344	301 968	150 688
Matériel de bureau	424 836	205 525	416 559	117 151
Améliorations locatives	281 040	151 751	781 041	221 413
	2 341 589 \$	1 406 696 \$	2 687 564 \$	1 033 145 \$
Valeur comptable nette		934 893 \$		1 654 419 \$

Crédit reporté au titre des contrats de location

Le crédit reporté au titre des contrats de location se rapporte à des améliorations locatives effectuées par le locateur dans les bureaux et les installations de recherche loués par la société. Le crédit reporté au titre des contrats de location est amorti sur la durée des contrats de location, soit de trois à cinq ans. En 1999, certains crédits reportés au titre des contrats de location, de même que les améliorations locatives auxquelles ils se rapportent, ont été réduits, la société ayant diminué son utilisation de certaines installations.

Frais de recherche et de développement

Les frais de recherche sont passés en charges dans la période au cours de laquelle ils sont engagés. Les frais de développement sont inscrits dans les résultats de la période au cours de laquelle ils sont engagés, sauf si la société est d'avis qu'un projet de développement respecte les principes comptables généralement reconnus relativement au report et à l'amortissement. Jusqu'à maintenant, aucuns frais de développement n'ont été reportés.

Conversion de devises

Les éléments d'actif et de passif monétaires libellés en devises sont convertis en dollars canadiens au taux de change en vigueur à la fin de l'exercice; les opérations effectuées pendant l'exercice sont converties au taux de change en vigueur à la date de chaque opération. Les gains et pertes de change sont constatés dans les états consolidés des résultats.

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

2. SOMMAIRE DES PRINCIPALES CONVENTIONS COMPTABLES (SUITE)

Crédit d'impôts à l'investissement

La société peut diminuer l'impôt sur le revenu fédéral canadien qu'elle doit payer au moyen de crédits d'impôt à l'investissement disponibles, établis selon le coût des activités de recherche et de développement admissibles et le coût du nouveau matériel admissible (voir la note 5).

Les crédits d'impôt à l'investissement remboursables reçus par la société qui se rapportent à l'acquisition d'éléments d'actif sont déduits du coût des éléments d'actif en cause. Les crédits d'impôt à l'investissement remboursables reçus par la société qui se rapportent à des charges courantes sont inclus dans le calcul de la perte nette à titre de réduction des frais de recherche et de développement.

Impôts sur le revenu

La société utilise la méthode du report d'impôt fixe en vertu de laquelle la provision pour impôts sur le revenu est calculée en fonction des produits et charges compris dans l'état des résultats plutôt qu'en fonction des montants connexes présentés dans la déclaration de revenus de la société. Les impôts sur le revenu reportés ont trait principalement aux différences qui existent entre le montant de l'amortissement inscrit aux fins comptables et l'amortissement fiscal. Aucune provision pour impôts ou recouvrement d'impôts n'est constaté puisque la société n'a subi que des pertes depuis le début de ses activités.

Concentration du risque de crédit

La société n'est exposée à aucune concentration de risque de crédit hors bilan importante, telle que des contrats de change, des contrats d'option ou autres contrats de couverture. Les instruments financiers qui risquent d'exposer la société à des concentrations du risque de crédit sont principalement les quasi-espèces, les placements à court terme, les débiteurs et les créditeurs.

Juste valeur des instruments financiers

Les instruments financiers comprennent principalement les espèces et quasi-espèces, les débiteurs et créditeurs et les effets à recevoir. La juste valeur estimative de ces instruments se rapproche de leur valeur comptable.

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

2. SOMMAIRE DES PRINCIPALES CONVENTIONS COMPTABLES (SUITE)

Perte nette par action

La perte nette par action ordinaire non diluée et diluée est établie en divisant la perte nette par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice. La perte nette par action non diluée et la perte nette par action diluée sont les mêmes, les options d'achat d'actions ordinaires et les bons de souscription en circulation ne comportant pas d'effet dilutif puisque la société a enregistré des pertes pour tous les exercices présentés. Les options et les bons de souscriptions portant sur l'achat total de 4 020 149 et 1 966 667 actions ordinaires sont exclus du calcul du nombre moyen pondéré d'actions en circulation diluées pour l'exercice terminé le 31 décembre 1999 (2 270 749 et 41 667 respectivement en 1998; 978 833 et 1 325 317 respectivement en 1997).

3. EFFETS À RECEVOIR DES EMPLOYÉS

Le solde des effets à recevoir des employés est composé des prêts liés à la relocalisation des employés. Les effets ne sont pas garantis, ne portent pas intérêt, sont libellés en dollars américains et viennent à échéance à diverses dates entre le mois de mars 2001 et le mois d'octobre 2001.

4. CAPITAL SOCIAL

Autorisé

Le capital social autorisé de la société est constitué d'un nombre illimité d'actions ordinaires et d'un nombre illimité d'actions privilégiées.

Les actions privilégiées peuvent être émises en une ou plusieurs séries et les administrateurs peuvent établir le nombre d'actions de chaque série et déterminer la désignation et les droits, les privilèges, les restrictions et les conditions se rattachant aux actions de chaque série.

Le 7 mai et le 1^{er} juin 1999, la société a émis 39 100 000 actions ordinaires au total lors d'un appel public à l'épargne pour un produit net de 17 589 283 \$, déduction faite de frais d'émission de 1 960 717 \$. Dans le cadre de cette opération, la société a octroyé des options à titre de rémunération additionnelle aux placeurs pour compte de cette émission, visant l'achat de 1 955 000 actions ordinaires à un prix d'émission de 0,50 \$ par action pour une période de deux ans.

Le 31 décembre 1999, 38 250 actions ordinaires au total (2 649 552 au 31 décembre 1998) de la société sont entières pour des fins réglementaires et elles seront libérées en 2000. En 1999 et 1998, 2 611 302 et 2 611 442 actions ordinaires au total ont été libérées respectivement.

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

4. CAPITAL SOCIAL (SUITE)

Régime de bons de souscription et d'options d'achat d'actions

En 1999, la société a modifié son régime d'options d'achat d'actions offert à ses administrateurs, membres de la direction, employés et conseillers. En vertu du régime modifié, 4 180 000 actions ordinaires de la société (2 480 000 au 31 décembre 1998) ont été réservées pour être émises dans le cadre du régime d'options d'achat d'actions, dont 34 851 (209 251 au 31 décembre 1998) sont disponibles pour être octroyées au 31 décembre 1999. Au 31 décembre 1999, 3 863 483 options d'achat d'actions (2 114 083 au 31 décembre 1998) à l'intention des administrateurs, membres de la direction et employés et 156 666 (156 666 au 31 décembre 1998) options à l'intention des conseillers étaient en circulation. Voir la note 10 relativement à l'émission subséquente de bons de souscription et d'options.

Les bons de souscription et les options d'achat d'actions octroyés, exercés, levés, expirés et annulés figurent ci-dessous :

	Actions pouvant être émises à la levée/à l'exercice		Prix de levée/ d'exercice par action \$
	d'options d'achat d'actions	de bons de souscription et d'autres options	
Solde au 31 décembre 1996	858 500	2 396 700	1,80 - 3,00
Octroyés(es)	217 833	41 667	3,30 – 12,00
Levées/Exercés	(95 000)	(1 113 050)	1,80 – 3,00
Annulés(es)	(2 500)		3,68
Solde au 31 décembre 1997	978 833	1 325 317	1,80 – 12,00
Octroyés(es)	1 723 666		0,53 – 3,00
Levées/Exercés	(30 000)		1,80
Annulés(es)	(401 750)		1,15 – 5,90
Expirées		(1 283 650)	1,80 – 3,00
Solde au 31 décembre 1998	2 270 749	41 667	0,53 – 12,00
Octroyés(es)	1 869 400	1 955 000	0,46 – 1,03
Annulés(es)	(120 000)		1,80 – 5,90
Solde au 31 décembre 1999	4 020 149	1 996 667	0,46 – 12,00

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

4. CAPITAL SOCIAL (SUITE)

Le tableau ci-dessous résume l'information relative aux options en circulation et pouvant être levées au 31 décembre 1999 :

Fourchette de prix de levée	En circulation			Pouvant être levées	
	Nombre d'actions	Vie contractuelle moyenne pondérée (ans)	Prix de levée moyen pondéré	Nombre d'actions	Prix de levée moyen pondéré
0,46 \$ à 0,53 \$	275 000	9,1	0,50 \$	150 000	0,51 \$
0,72 – 1,03	2 021 066	9,3	1,00	766 466	0,98
1,15 – 1,40	75 000	8,6	1,23	50 000	1,23
1,80 – 2,18	656 250	7,1	1,92	588 250	1,89
2,84 – 3,68	969 500	8,1	3,09	691 167	3,13
5,90 – 6,00	23 333	7,1	5,96	23 333	5,96
	4 020 149		1,65 \$	2 269 216	1,90 \$

Les bons de souscription et options portant sur l'achat d'actions ordinaires figurant dans le tableau ci-dessous sont en circulation au 31 décembre 1999 :

Actions pouvant être émises à la levée/à l'exercice			
d'options d'achat d'actions	de bons de souscription et d'autres options	Prix de levée/ d'exercice par action	Année d'expiration
26 666		0,72 \$	2000
	41 667	12,00	2000
	1 955 000	0,50	2001
452 250		1,80	2006
10 000		5,90	2006
134 500		3,30 – 3,68	2007
13 333		6,00	2007
400 000		0,53 – 1,40	2008
75 000		1,15 – 1,40	2008
1 039 000		2,18 – 3,00	2008
287 750		0,46 – 0,90	2009
1 581 650		1,03	2009
4 020 149	1 996 667		

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

5. IMPÔTS SUR LE REVENU

La société est admissible à des crédits d'impôt à l'investissement pour la recherche scientifique et le développement expérimental qui peuvent être appliqués en réduction de l'impôt fédéral à payer. Au 31 décembre 1999, les crédits d'impôt à l'investissement non remboursables accumulés s'élèvent à environ 2 570 000 \$ (1 923 000 \$ au 31 décembre 1998).

Au 31 décembre 1999, les frais de recherche scientifique et de développement expérimental de la société s'élèvent approximativement à 10 900 000 \$ pour fins fiscales (8 146 000 \$ au 31 décembre 1998), et peuvent être reportés prospectivement indéfiniment et appliqués en réduction du revenu aux fins fiscales.

Au 31 décembre 1999, la société compte de pertes autres qu'en capital d'environ 35 900 000 \$ (12 984 000 \$ au 31 décembre 1998) pouvant être utilisées pour diminuer le revenu imposable des exercices futurs. Ces pertes arrivent à échéance entre 2001 et 2006.

Les avantages fiscaux qui peuvent résulter de ces reports prospectifs n'ont pas été comptabilisés dans les présents états financiers, la société n'étant pas assurée de pouvoir utiliser ces pertes reportées.

6. ENGAGEMENT ET ÉVENTUALITÉS (VOIR LA NOTE 10)

a) Loyer

Le tableau suivant indique le loyer de base minimum annuel que la société s'est engagée à verser pour les bureaux et les installations de recherche qu'elle loue :

2000	353 123 \$
2001	107 289
2002	42 895
	503 307 \$

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

6. ENGAGEMENT ET ÉVENTUALITÉS (VOIR LA NOTE 10) (SUITE)

b) Licences et autres ententes

Le 1^{er} décembre 1995, AltaRex Inc. s'est vue octroyer par Biomira Inc. (« Biomira ») des droits exclusifs à l'échelle mondiale et une licence pour un certain anticorps, sa banque de tissus, les données connexes, les dossiers et les droits de propriété (la « Technologie »), en échange de frais au comptant non remboursables de 150 000 \$, frais passés en charges dans les frais de recherche et de développement. En 1999, le contrat de licence a été modifié suite au règlement d'un litige entre la société et Biomira (voir la note 8). Tel que modifié, le contrat de licence exige que la société fasse de son mieux pour commercialiser la Technologie, qu'elle s'engage à dépenser certains montants minimums pour développer la Technologie et qu'elle verse des redevances à Biomira au moment de la commercialisation des produits développés au moyen de la Technologie. La durée du contrat est prolongée à la plus tardive des dates suivantes : le dixième anniversaire de la première commercialisation d'un produit ou la date d'expiration de certains droits de brevets compris dans la Technologie. À la fin du contrat, la société détiendra un droit exclusif à l'échelle internationale, et une licence entièrement acquittée pour l'utilisation de la Technologie sur certaines applications. La société et Biomira ont le droit de mettre un terme au contrat sur production d'un avis écrit de 45 jours advenant que l'autre partie ne respecte pas ses obligations relatives à l'exécution, au respect ou à la satisfaction de toute obligation prévue au contrat.

La société est partie à une convention conclue avec l'Alberta Heritage Foundation for Medical Research visant le financement conjoint d'essais cliniques. Dans le cadre de cette convention, la société détient le contrôle de toute la technologie, par voie de droits de propriété ou d'une licence. Un financement total de 500 000 \$ a été reçu et constaté à titre de produits en 1997. La société est tenue de rembourser ce financement ainsi qu'une redevance équivalant à la somme réellement reçue, découlant du succès commercial des produits et de la technologie résultant de la convention, selon un taux correspondant au moindre de 5 % des ventes brutes et de 100 000 \$ par année. En outre, la société a octroyé des bons de souscription dans le cadre de la convention, qui donnent au détenteur le droit d'obtenir 41 667 actions ordinaires. Ces bons de souscription peuvent être exercés au prix de 12 \$ l'action et viennent à échéance en 2000.

La société a accordé, en vertu d'un contrat, certains projets de recherche à un tiers conseiller pour une période de trois ans se terminant en mars 2000. Des honoraires annuels pouvant atteindre 300 000 \$ par année seront versés au consultant.

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

7. INFORMATION SECTORIELLE

La société a évalué les exigences de l'Institut Canadien des Comptables Agréés en matière de présentation de l'information sectorielle et a conclu qu'elle œuvre dans un seul secteur isolable d'une société de biotechnologie, engagée dans la recherche et le développement de produits biopharmaceutique destinés au traitement du cancer. La société gagne tous ses produits d'exploitation au Canada. De même, ses immobilisations sont situées au Canada, mis à part des immobilisations d'une valeur de 336 000 \$ (332 000 \$ en 1998) situées aux États-Unis.

8. QUESTION JURIDIQUES

Le 26 février 1999, Biomira a intenté une action en justice contre la société, son fondateur et d'autres particuliers associés à la société, revendiquant la propriété d'une invention divulguée dans une demande de brevet internationale produite par la société. Le 16 mars 1999, la société a intenté une action en justice contre Biomira portant sur le non-respect de certaines clauses du contrat de licence entre Biomira et la société. Le 3 septembre 1999, la société et Biomira ont conclu un règlement prévoyant les éléments suivants :

- La cession à la société de tout intérêt de Biomira dans l'application du brevet qui faisait l'objet d'une poursuite intentée par Biomira,
- Le paiement par la société, au nom de Biomira, d'un passif de 4,2 millions de dollars à Industrie Canada, une agence gouvernementale canadienne, en vertu d'une entente de contribution de 1991 laquelle finançait partiellement la recherche liée à la Technologie octroyée par Biomira à la société et la fin de l'entente de contribution,
- Le consentement de la société à verser jusqu'à 250 000 \$ à une agence gouvernementale de l'Alberta au moment de la réussite de la commercialisation de Ovarex^{MC} MAb, se rapportant également au financement fourni par Biomira pour Technologie et
- La modification du contrat de licence entre les parties (voir la note 6).

En 1999, la société a engagé des coûts de 5,1 millions de dollars relativement à ce litige et à sa résolution, comprenant le paiement du règlement et les honoraires juridiques.

9. RAPPROCHEMENT AVEC LES PRINCIPES COMPTABLES GÉNÉRALEMENT RECONNUS AUX ÉTATS-UNIS

Les présents états financiers ont été dressés conformément aux principes comptables généralement reconnus au Canada (PCGR canadiens), lesquels sont conformes à tous les égards importants aux principes comptables généralement reconnus aux États-Unis (PCGR américains), sauf pour ce qui suit :

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

9. RAPPROCHEMENT AVEC LES PRINCIPES COMPTABLES GÉNÉRALEMENT RECONNUS AUX ÉTATS-UNIS (SUITE)

a) Comptabilisation des impôts sur le revenu

Selon les PCGR américains, la société serait tenue de comptabiliser les impôts sur le revenu selon les dispositions du Statement of Financial Accounting Standards No. 109 « Accounting for Income Taxes » (« SFAS 109 »). Le SFAS 109 exige la constatation des actifs et des passifs d'impôt reportés afin de tenir compte de l'incidence fiscale future d'événements inclus dans les états financiers ou les déclarations de revenus. En vertu de cette méthode, les actifs et les passifs d'impôts reportés sont déterminés en fonction de l'écart qui existe entre les éléments d'actif et de passif aux fins de états financiers et aux fins de l'impôt en utilisant les taux d'imposition en vigueur pour l'exercice. En outre, selon les PCGR américains, un actif d'impôt reporté, déduction faite de la provision pour moins-value, serait enregistré afin de constater l'avantage futur lié aux reports de pertes prospectifs lorsque la réalisation de l'avantage est pratiquement certaine. Aux fins des PCGR canadiens, l'avantage fiscal découlant de pareilles pertes ne peut être constaté que pendant l'exercice au cours duquel la perte est subie si la réalisation est pratiquement certaine. Au 31 décembre 1999, la société a déterminé que son actif d'impôt reporté net, déduction faite d'une provision pour moins-value de 23 700 000 \$ (11 066 000 \$ au 31 décembre 1998) serait de néant (néant le 31 décembre 1998).

Dès le premier trimestre de 2000, les PCGR canadiens exigent de la société qu'elle comptabilise ses impôts sur le revenu d'une façon similaire à la méthode prévue dans le SFAS 109. La direction est d'avis que cette modification n'aura pas d'incidence importante sur sa situation financière ou ses résultats d'exploitation consolidés.

b) Comptabilisation de la rémunération sous forme d'actions

Selon les PCGR américains, la société comptabiliserait la rémunération sous forme d'actions à ses employés conformément à l'opinion n° 25 de l'Accounting Principles Board. Selon les PCGR américains, aucune dépense de rémunération ne serait constatée relativement aux options d'achat d'actions et aux bons de souscription octroyés, car le prix de levée et d'exercice de ses instruments correspond à la juste valeur des actions de la société à la date de l'octroi. La rémunération sous forme d'actions des personnes autres que les employés serait constatée à la juste valeur des options et des bons de souscription octroyés. Cette charge de rémunération serait amortie sur les périodes d'acquisition de droits appropriées. Au 31 décembre 1999, l'avantage relatif à la rémunération non amorti comptabilisé par la société à titre de charges de rémunération additionnelles pour les périodes à venir relativement à des options octroyées à des personnes autres que des employés s'élève à 12 000 \$ (89 000 \$ au 31 décembre 1998).

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

9. RAPPROCHEMENT AVEC LES PRINCIPES COMPTABLES GÉNÉRALEMENT RECONNUS AUX ÉTATS-UNIS (SUITE)

De plus, en 1999, la société a émis 1 955 000 options aux placeurs pour compte de son offre d'actions ordinaires. La rémunération de 554 000 \$ liée à cette émission serait constatée en réduction du produit net de l'offre et en augmentant le capital social de la valeur des options. Par conséquent, il n'en découlerait aucune incidence sur le capital social de la société.

c) Coûts liés à la prise de contrôle inversée

Aux fins des PCGR canadiens, les coûts engagés relativement à la prise de contrôle inversée de la société sont portés en diminution des capitaux propres. Aux fins des PCGR américains, ces coûts, totalisant 495 000 \$, seraient imputés aux charges. Par conséquent, la perte nette pour l'exercice terminé le 31 décembre 1996 et le capital social pour chacun des exercices présentés seraient accrus de 495 000 \$.

d) Présentation du résultat global

Selon les PCGR américains, la société adopterait les exigences en matière de présentation du Statement of Financial Accounting Standards No. 130 (« SFAS 130 »), qui exige la présentation du résultat global et de ses composantes. Le résultat global comprend toutes les variations survenues dans les capitaux propres au cours d'un exercice, à l'exclusion des opérations des actionnaires. Pour les exercices présentés, le résultat global serait équivalent à la perte nette déterminée aux fins des PCGR américains comme indiqué dans le tableau suivant.

Le tableau suivant illustre le rapprochement entre la perte nette constatée dans l'état des résultats et la perte nette qui aurait été enregistrée si les états financiers avaient été dressés conformément aux PCGR américains.

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

9. RAPPROCHEMENT AVEC LES PRINCIPES COMPTABLES GÉNÉRALEMENT RECONNUS AUX ÉTATS-UNIS (SUITE)

	Exercices terminés les 31 décembre			1 ^{er} déc. 1995 au 31 déc. 1999
	1999	1998	1997	
Perte nette selon les PCGR canadiens	24 018 167 \$	13 115 929 \$	4 677 637 \$	44 209 691 \$
Redressement aux fins de la rémunération sous forme d'actions	17 000	130 000	163 000	385 000
Redressement des coûts liés à la prise de contrôle inversée	—	—	—	495 000
Perte nette selon les PCGR américains	24 035 167 \$	13 245 929 \$	4 840 637 \$	45 089 691 \$
Perte nette diluée et non diluée par action selon les PCGR américains	(0,58)\$	(0,80)\$	(0,30)\$	
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires non diluée et diluée	41 389 736	16 503 764	15 894 880	

Le tableau suivant illustre les éléments du bilan ayant subi des variations importantes en vertu des PCGR américains.

	31 décembre 1999	31 décembre 1998
Capital social	51 307 647 \$	33 701 364 \$
Déficit accumulé	45 089 691	21 054 524

AltaRex Corp.

(société en phase de démarrage)

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

Aux 31 décembre 1999 et 1998

(en dollars canadiens)

10. ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA DATE DU BILAN

Le 29 février 2000, la société a émis 5 687 546 bons de souscription spéciaux dans le cadre d'un placement privé, à 1,06 \$ par bon de souscription spécial, ayant généré un produit brut de 6,03 millions de dollars. Chaque bon de souscription spécial peut être converti en une action ordinaire, sans frais additionnels pour l'investisseur, au moment de l'obtention du visa du prospectus auprès des commissions de valeurs mobilières canadiennes, ou en 1,1 action ordinaire si ce prospectus ne reçoit pas un visa d'ici le 28 juin 2000.

Le 17 février 2000, le conseil d'administration de la société a approuvé une augmentation du nombre d'actions ordinaires réservées en vertu du régime d'options d'achat d'actions, passant de 4 180 000 à 11 500 000 actions et a octroyé des options d'achat d'actions aux administrateurs, aux membres de la direction, aux employés et à un consultant de la société représentant un nombre total de 4 343 000 actions ordinaires. L'augmentation du nombre d'actions réservées en vertu du régime est sujette à l'approbation des actionnaires lors de la prochaine assemblée annuelle de la société. La possibilité des détenteurs d'options de lever les options octroyées à l'heure actuelle est conditionnelle à l'approbation par les actionnaires de l'augmentation du nombre d'actions réservées en vertu du régime.

ATTESTATION D'ALTAREX CORP.

Le 11 avril 2000

Le texte qui précède constitue un exposé complet, véridique et clair de tous les faits importants se rapportant aux titres offerts par le présent prospectus selon les exigences de la Partie 8 de la loi intitulée *Securities Act* (Alberta) et de la Partie XV de la *Loi sur les valeurs mobilières* (Ontario) et des règlements respectifs pris en vertu de ces lois. En vertu de la *Loi sur les valeurs mobilières* (Québec) et de son règlement d'application, le présent prospectus ne contient aucune information fausse ou trompeuse susceptible d'affecter la valeur ou le cours des titres qui font l'objet du placement.

(signé) RICHARD E. BAGLEY
Président et chef de la direction

(signé) EDWARD M. FITZGERALD
Vice-président principal, chef des finances
et secrétaire

Au nom du conseil d'administration

(signé) ANTOINE A. NOUJAIM
Administrateur

(signé) WILLIAM R. MCMAHAN
Administrateur

ATTESTATION DU PLACEUR POUR COMPTE

Le 11 avril 2000

À notre connaissance, le texte qui précède constitue un exposé complet, véridique et clair de tous les faits importants se rapportant aux titres offerts par le présent prospectus selon les exigences de la Partie 8 de la loi intitulée *Securities Act* (Alberta) et de la Partie XV de la *Loi sur les valeurs mobilières* (Ontario) et des règlements respectifs pris en vertu de ces lois. À notre connaissance, en vertu de la *Loi sur les valeurs mobilières* (Québec) et de son règlement d'application, le présent prospectus ne contient aucune information fausse ou trompeuse susceptible d'affecter la valeur ou le cours des titres qui font l'objet du placement.

FINANCIÈRE BANQUE NATIONALE INC.

(signé) JACQUES LEMAY

Suit la liste nominative des personnes ayant un intérêt, direct ou indirect, d'au moins 5 % dans le capital de :

FINANCIÈRE BANQUE NATIONALE INC. : filiale en propriété exclusive indirecte d'une banque à charte canadienne.