

Prospectus provisoire daté du 26 mai 1998

Les titres décrits dans le présent prospectus 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 dans le présent prospectus n'ont pas été ni ne seront inscrits en vertu de la loi des États-Unis intitulée Securities Act of 1933 (la « loi sur les valeurs mobilières américaine »), dans sa version modifiée, et ne peuvent, sous certaines réserves, être vendus aux États-Unis ou à des ressortissants des États-Unis (« U.S. persons »), ainsi que ce terme est défini dans la loi sur les valeurs mobilières américaine. Se reporter sous la rubrique « Mode de placement ».

Premier appel public à l'épargne



● \$

● actions ordinaires

Les ● actions ordinaires (les « actions ordinaires ») d'AnorMED Inc. (la « société » ou « AnorMED ») offertes par les présentes sont émises et vendues par la société.

Le prix d'offre des actions ordinaires a été déterminé à la suite de négociations entre la société et les preneurs fermes. **Le prix d'offre de chaque action ordinaire dépasse de ● \$ l'actif corporel net par action ordinaire en date du 31 mars 1998, compte tenu du présent placement, ce qui représente une dilution de ● pour cent (● \$ et ● pour cent après dilution).** Se reporter sous la rubrique « Dilution ». Il n'existe actuellement aucun marché sur lequel les actions ordinaires de la société peuvent être vendues.

Les actions ordinaires constitueront des placements admissibles en vertu de certaines lois énumérées sous la rubrique « Admissibilité à des fins de placement ». **Un placement dans les actions ordinaires comporte des risques très élevés et devrait être considéré comme spéculatif en raison de la nature des activités de la société et parce que ses produits candidats sont encore au stade de la recherche et du développement. La société a subi des pertes et prévoit en subir d'autres.** Se reporter sous la rubrique « Facteurs de risque ».

Prix : ● \$ l'action ordinaire

	Prix d'offre	Rémunération des preneurs fermes	Produit net revenant à la société ¹⁾
Par action ordinaire	● \$	● \$	● \$
Total ²⁾	● \$	● \$	● \$

Notes :

- 1) Avant déduction des frais de placement estimatifs de 500 000 \$ lesquels, avec la rémunération des preneurs fermes, seront acquittés par la société à même son fonds d'administration générale.
- 2) La société a accordé aux preneurs fermes une option (l'« option en cas d'attribution excédentaire ») visant l'achat d'un maximum de ● actions ordinaires supplémentaires au prix d'offre et pouvant être levée dans les 30 jours suivant la date de clôture du placement, aux fins de couvrir leur position en cas d'attribution excédentaire, le cas échéant. Le présent prospectus vise le placement de l'option en cas d'attribution excédentaire et des actions ordinaires pouvant être émises à la suite de la levée de l'option en cas d'attribution excédentaire. Si l'option en cas d'attribution excédentaire est levée intégralement, le prix d'offre total, la rémunération totale des preneurs fermes, et le produit net revenant à la société seront de ● \$, ● \$ et ● \$, respectivement. Se reporter sous la rubrique « Mode de placement ».

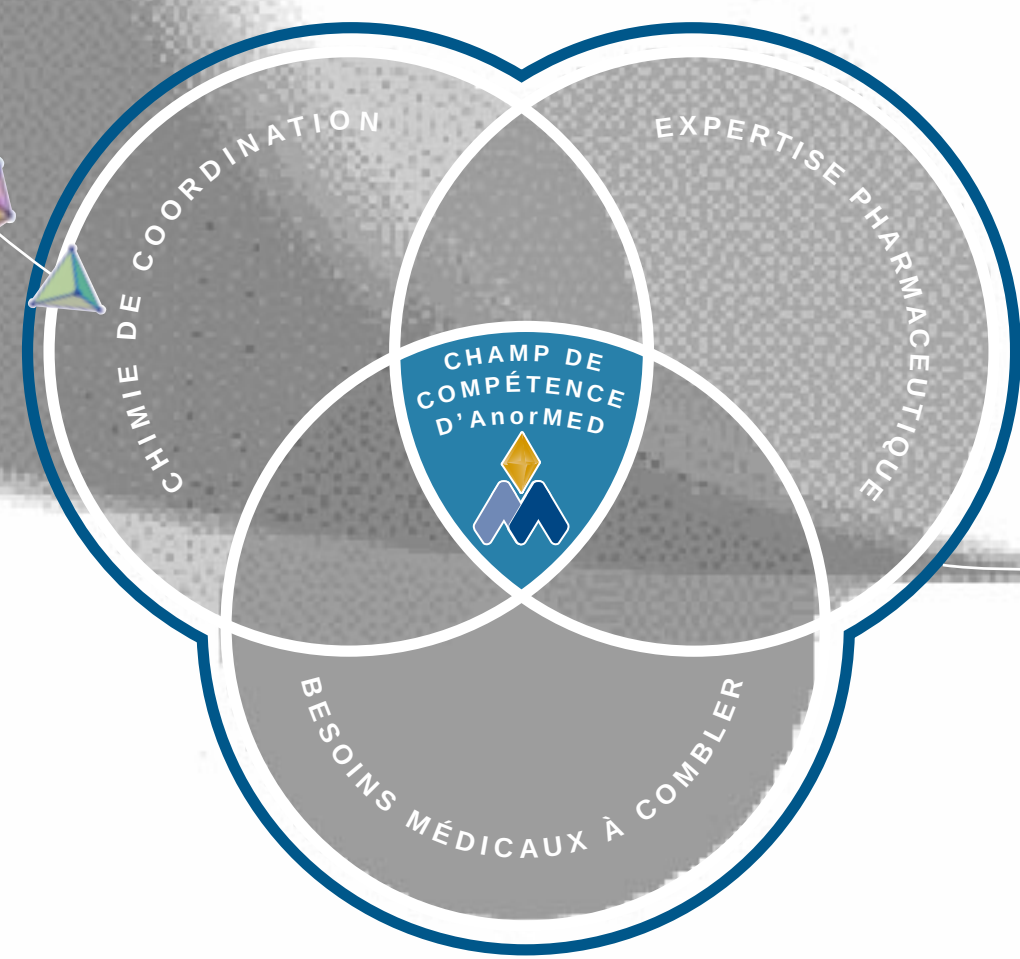
Les preneurs fermes offrent conditionnellement, pour leur propre compte, les actions ordinaires, sous les réserves d'usage concernant leur vente préalable, leur émission et leur livraison par la société et leur acceptation par les preneurs fermes, conformément aux conditions figurant dans la convention de prise ferme à laquelle il est fait référence sous la rubrique « Mode de placement », et sous réserve de l'approbation de certaines questions d'ordre juridique par Russell & DuMoulin, pour le compte de la société, et par Farris, Vaughan, Wills & Murphy, pour le compte des preneurs fermes.

Une société du même groupe que l'un des preneurs fermes, RBC Dominion valeurs mobilières Inc., est actionnaire de la société. La société pourrait être considérée comme un « émetteur associé » par rapport à ce preneur ferme au sens de certaines lois en matière de valeurs mobilières canadiennes. Se reporter sous la rubrique « Mode de placement ».

Les souscriptions seront reçues sous réserve du droit de les refuser ou de les répartir en totalité ou en partie, et sous réserve du droit de clore les registres de souscription en tout temps, sans avis. Les certificats représentant les actions ordinaires seront prêts à être livrés à la date de clôture, qui devrait être le ● juillet 1998 ou vers cette date, ou à une date ultérieure dont la société et les preneurs fermes peuvent convenir, mais, dans tous les cas, au plus tard le ● 1998.

TABLE DES MATIÈRES

	<u>Page</u>		<u>Page</u>
ADMISSIBILITÉ À DES FINS DE PLACEMENT	5	DESCRIPTION DU CAPITAL-ACTIONS	45
SOMMAIRE DU PROSPECTUS	6	PLACEMENTS ANTÉRIEURS	46
GLOSSAIRE	11	DILUTION	47
LA SOCIÉTÉ	13	CONVENTIONS DE MISE EN COMMUN ET DE BLOCAGE	47
ACTIVITÉS D'ANORMED	13	POLITIQUE EN MATIÈRE DE DIVIDENDES.....	48
Contexte	13	DIRECTION	48
Produits en cours d'élaboration.....	16	Hauts-dirigeants et administrateurs	49
Programmes thérapeutiques.....	16	Comité consultatif scientifique	51
Programme d'imagerie diagnostique.....	25	RÉMUNÉRATION DE LA HAUTE DIRECTION	52
Stratégie commerciale	26	DIRIGEANTS ET AUTRES PERSONNES INTÉRESSÉS DANS DES OPÉRATIONS IMPORTANTES	56
Partenariats	27	FONDATEUR	56
Collaboration avec des centres de recherche	28	CONTRATS IMPORTANTS.....	56
Conventions de versement de redevances antérieures	29	DROITS DE RÉOLUTION ET SANCTIONS CIVILES	57
Propriété intellectuelle	29	NOTE SPÉCIALE CONCERNANT LES DÉCLARATIONS PROSPECTIVES...	57
Concurrence	30	QUESTIONS D'ORDRE JURIDIQUE ...	57
Processus d'approbation des produits	31	VÉRIFICATEURS, AGENT DES TRANSFERTS ET AGENT CHARGÉ DE LA TENUE DES REGISTRES	58
Élaboration des procédés de fabrication...	32	RAPPORTS DES VÉRIFICATEURS	59
Ressources humaines	32	ÉTATS FINANCIERS	60
Installations	33	ATTESTATION DE LA SOCIÉTÉ	70
FACTEURS DE RISQUE	33	ATTESTATION DES PRENEURS FERMES	71
STRUCTURE DU CAPITAL	39		
ANALYSE PAR LA DIRECTION	39		
Aperçu	39		
Revue de l'exploitation	39		
Liquidités et ressources en capital	41		
Bogue de l'an 2000.....	42		
EMPLOI DU PRODUIT.....	42		
ACTIONNAIRES PRINCIPAUX	44		
MODE DE PLACEMENT	44		



Le résultat tangible du «champ de compétence» d'AnorMED est sa gamme de produits candidats.

Produits candidats	Pathologie cible	Stade de l'élaboration ¹⁾	Associé
Programmes thérapeutiques			
AMD-473	Cancer	Phase I	Zeneca Pharmaceuticals
Lambda	Élévation des taux de phosphate en présence de maladie rénale	Phase II	Shire Pharmaceuticals
AMD-3100	SIDA	Phase I ¹⁾	
Atiprimod	Polyarthrite rhumatoïde	Phase I ²⁾	
Piégeurs de l'oxyde nitrique	Maladie inflammatoire de l'intestin Protection des organes lors de chirurgies cardiaques	Préclinique	
Programmes d'imagerie diagnostique			
DMP-444	Caillots sanguins	Phase II	DuPont Merck
RP-517	Infection	Préclinique	DuPont Merck
Agent d'imagerie en oncologie	Cancer	Préclinique	DuPont Merck

NOTES :
1) Une demande d'approbation pour la mise en marche d'un essai clinique de phase I a été déposée auprès de la FDA en mai 1998.
2) Les essais cliniques de phase I ont été terminés avec succès et une demande de DNR de phase II a été soumise par SmithKline Beecham et acceptée par la FDA.

LES MÉTAUX ET LA MÉDECINE

AnorMED est un chef de file mondial de la découverte et du développement des produits métallothérapeutiques au stade primaire.

Le «champ de compétence» d'AnorMED fait référence à son expertise dans la découverte des interrelations entre :

- LA CHIMIE DE COORDINATION : science qui étudie la façon dont les atomes de métal interagissent avec les molécules et les ions
- L'EXPERTISE PHARMACEUTIQUE : capacité de découvrir et de mettre au point de nouveaux médicaments candidats
- LES BESOINS MÉDICAUX À COMBLER : connaissance des importants marchés médicaux nécessitant des traitements améliorés

C'est grâce à son champ de compétence qu'AnorMED est un chef de file novateur en matière d'utilisation des métaux à des fins médicales.



ADMISSIBILITÉ À DES FINS DE PLACEMENT

Sous réserve du respect des normes de placements sûrs et des dispositions et restrictions générales en matière de placement des lois mentionnées ci-après (et, le cas échéant, des règlements y afférents) et, dans certains cas, sous réserve du respect d'exigences additionnelles ayant trait aux politiques, procédures ou objectifs de placement ou de prêt, les actions ordinaires ne constitueront pas, à la date d'émission, des placement interdits, en vertu des lois suivantes :

<i>Loi sur les sociétés d'assurance</i> (Canada)	<i>Loi sur les assurances</i> (Manitoba)
<i>Loi de 1985 sur les normes de prestation de pension</i> (Canada)	<i>Loi sur les fiduciaires</i> (Manitoba)
<i>Loi sur les sociétés de fiducie et de prêt</i> (Canada)	<i>Loi sur les régimes de retraite</i> (Ontario)
<i>Loi intitulée Financial Institutions Act</i> (Colombie-Britannique)	<i>Loi sur les sociétés de prêt et de fiducie</i> (Ontario)
<i>Loi intitulée Pension Benefits Standards Act</i> (Colombie-Britannique)	<i>Loi sur les sociétés de fiducie et les sociétés d'épargne</i> (Québec) (sauf les sociétés de fiducie à l'égard de fonds, autres que des dépôts, qui sont administrés à d'autres fins)
<i>Loi intitulée Loan and Trust Corporations Act</i> (Alberta)	<i>Loi sur les régimes complémentaires de retraite</i> (Québec)
<i>Loi intitulée Alberta Heritage Savings Trust Funds Act</i> (Alberta)	<i>Loi sur les assurances</i> (Québec) (pour les assureurs autres que les sociétés mutuelles, les fonds d'assurance établis par les corporations professionnelles ou les corporations de fonds de garantie)
<i>Loi intitulée Employment Pension Plans Act</i> (Alberta)	
<i>Loi intitulée Insurance Act</i> (Alberta)	
<i>Loi intitulée The Pension Benefits Act, 1922</i> (Saskatchewan)	

De l'avis de Russell & DuMoulin, conseillers juridiques de la société, et de Farris, Vaughan, Wills & Murphy, conseillers juridiques des preneurs fermes, les actions ordinaires constitueront, une fois inscrites à la cote d'une bourse prescrite, des placements admissibles pour des fiducies régies par un régime enregistré d'épargne-retraite, un fonds enregistré de revenu de retraite ou un régime de participation différée aux bénéfices en vertu de la *Loi de l'impôt sur le revenu* (Canada).

SOMMAIRE DU PROSPECTUS

Le sommaire qui suit doit être lu à la lumière de l'information plus détaillée, y compris les états financiers de la société et les notes y afférentes, figurant ailleurs dans le présent prospectus. Certaines des déclarations contenues dans le présent prospectus sont prospectives. Pour un exposé des facteurs importants pouvant avoir une incidence sur ces questions, se reporter sous la rubrique « Facteurs de risque ». À moins d'indication contraire, pour tous les renseignements contenus dans le présent prospectus, il est supposé que l'option en cas d'attribution excédentaire des preneurs fermes n'est pas levée. Tous les montants en dollars mentionnés dans le présent prospectus sont présentés en dollars canadiens, à moins d'indication contraire. Le présent prospectus comprend des noms de produits et des marques de commerce de la société et d'autres organismes. Les termes définis dans le présent prospectus qui ne sont pas définis autrement dans les présentes ont le sens qui leur a été attribué dans le glossaire faisant partie du présent prospectus.

Le placement

Titres émis :	● actions ordinaires
Prix :	● \$ l'action ordinaire
Montant :	● \$

Emploi du produit : Le produit net estimatif du placement revenant à la société, déduction faite de la rémunération des preneurs fermes et des frais estimatifs du placement, est de ● \$. La société prévoit utiliser le produit net du placement pour financer d'autres travaux de recherche et des essais cliniques à l'égard des produits candidats actuels de la société, pour repérer et évaluer de nouveaux produits candidats, pour approfondir et accroître l'expertise de la direction en matière d'essais cliniques et de réglementation afin d'effectuer des essais cliniques préliminaires, pour financer et accroître les ressources affectées à l'expansion des activités et au marketing, pour financer des dépenses en immobilisations, notamment pour l'accroissement des installations de la société servant à la recherche et pour des fins générales de la société. Se reporter sous la rubrique « Emploi du produit ».

Politique en matière de dividendes :

La société n'a versé aucun dividende depuis sa création. La société prévoit actuellement conserver tous ses bénéfices, le cas échéant, pour les affecter à l'accroissement de ses activités et, par conséquent, elle ne prévoit pas verser de dividendes dans un avenir prévisible.

La société

AnorMED (« AnorMED » ou la « société ») est un chef de file mondial de la découverte et du développement des produits métallothérapeutiques au stade primaire. La société appelle son expertise « champ de compétence ».

Le champ de compétence d'AnorMED combine les connaissances de la société en chimie de coordination et son expertise biologique et pharmaceutique propices à la mise au point des produits candidats qui présentent un important potentiel de marché. Le portefeuille d'AnorMED comprend des produits candidats pour le traitement éventuel du cancer, du SIDA et de la polyarthrite rhumatoïde. L'équipe de recherche d'AnorMED connaît à fond les interactions des composés métalliques avec les systèmes biologiques, ce qui permet la découverte de produits pharmaceutiques nouveaux et originaux. La gamme actuelle de produits candidats d'AnorMED comprend cinq médicaments en cours d'essai clinique et trois médicaments en cours de développement préclinique.

La capacité d'intégrer les propriétés des composés métalliques et des composés capables de se lier aux métaux à la recherche de solutions aux problèmes médicaux actuels procure à AnorMED une perspective unique en matière de découverte de médicaments et lui permet de se démarquer des autres sociétés. AnorMED ne connaît aucune autre société qui applique la chimie de coordination des métaux à une gamme aussi vaste de besoins thérapeutiques et diagnostiques médicaux. De plus, AnorMED estime avoir amené un plus grand nombre de produits candidats à base de métaux à l'étape du processus clinique et a publié un plus grand nombre d'articles scientifiques ayant trait à la métallothérapie comparativement aux autres sociétés.

L'utilité de l'expérience de la société sur les métaux et les substances pouvant se lier aux métaux a été confirmée par les partenariats établis par AnorMED avec de grandes sociétés dans leurs domaines respectifs, comme Zeneca Limited (« Zeneca Pharmaceuticals ») de Londres, au Royaume-Uni, DuPont Merck Pharmaceutical Company (« DuPont Merck ») de Wilmington, au Delaware et Shire Pharmaceuticals Group PLC (« Shire Pharmaceuticals ») d'East Anton, au Royaume-Uni.

AnorMED a été fondée par une équipe de sept chercheurs sous la direction de M. Michael Abrams et de M. Geoffrey Henson qui, depuis 1985, travaillent ensemble en tant que membres à part entière du Groupe de recherche biomédicale de JM qui se consacrait à la recherche et au développement préclinique de produits pharmaceutiques à base de métaux. En juin 1996, AnorMED a acquis la majeure partie des produits candidats brevetés composant le portefeuille du groupe qui avaient été élaborés à l'interne et les droits de propriété intellectuelle afférents qui avaient été développés au cours de la décennie précédente, a obtenu les services de sept de ces membres clés, y compris l'équipe de direction chargée du développement pharmaceutique et toute l'expertise technique pertinente.

Produits en cours d'élaboration

La société travaille actuellement à l'élaboration d'un certain nombre de produits candidats. En plus des produits candidats énumérés dans le tableau ci-après, AnorMED consacre d'importantes ressources à la recherche et à l'évaluation de nouvelles applications cliniques importantes pour les médicaments fabriqués à partir de métaux ou capables de s'y lier.

Produits candidats	Pathologie cible	Stade de l'élaboration ¹⁾	Associé
<i>Programmes thérapeutiques</i>			
AMD-473	Cancer	Phase I	Zeneca Pharmaceuticals
Lambda	Élévation des taux de phosphate en présence de maladie rénale	Phase II	Shire Pharmaceuticals
AMD-3100	SIDA	Phase I ²⁾	
Atiprimod	Polyarthrite rhumatoïde	Phase I ³⁾	
Piégeurs de l'oxyde nitrique	Maladie inflammatoire de l'intestin Protection des organes lors de chirurgies cardiaques	Préclinique	
<i>Programmes d'imagerie diagnostique</i>			
DMP-444	Caillots sanguins	Phase II	DuPont Merck ⁴⁾
RP-517	Infection	Préclinique	DuPont Merck ⁴⁾
Agent d'imagerie en oncologie	Cancer	Préclinique	DuPont Merck

Notes:

- 1) Pour obtenir une description des différents stades du processus d'approbation des médicaments, se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Processus d'approbation des produits ».
- 2) Une demande d'approbation pour la mise en marche d'un essai clinique de phase I sur l'AMD-3100 a été déposée auprès de la FDA en mai 1998.
- 3) Les essais cliniques de phase I sur Atiprimod ont été terminés avec succès et une demande de DNR de phase II a été soumise par SmithKline Beecham et acceptée par la FDA. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Produits en cours d'élaboration ».
- 4) AnorMED a cédé sous licence cette technologie à Ortho Pharmaceutical Corporation, Inc. qui, à son tour, l'a cédée en sous-licence à DuPont Merck (se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Partenariats »).

Stratégie commerciale

AnorMED se consacre à la recherche, au développement préclinique et au développement clinique au stade primaire de composés dérivés de métaux et de composés se liant aux métaux. AnorMED a l'intention d'ajouter une valeur supplémentaire à ses produits candidats en les menant jusqu'aux essais cliniques de phase II, pour confirmer leur efficacité chez l'être humain avant de négocier les modalités financières de ses partenariats. AnorMED pourrait établir des partenariats plus tôt durant l'élaboration des produits, soit aux stades préclinique ou de phase I, si de telles collaborations s'avéraient utiles pour accélérer substantiellement la mise au point d'un produit et améliorer les chances qu'il connaisse un succès clinique et commercial.

Sélection de renseignements financiers

Les données financières suivantes ont été tirées des états financiers vérifiés de la société paraissant ailleurs dans le présent prospectus et elles doivent être lues à la lumière de ces états et des notes y afférentes.

	Exercices terminés les 31 mars	
	1998	1997 ¹⁾
État des résultats		
Produits		
Recherche sous contrats	350 933 \$	440 205 \$
Intérêts créditeurs et autres produits	736 147	668 985
	<u>1 087 080</u>	<u>1 109 190</u>
Charges		
Recherche et développement	5 603 675	3 711 437
Frais généraux et administratifs	1 783 743	1 402 003
	<u>7 387 418</u>	<u>5 113 440</u>
Perte nette avant les éléments suivants	(6 300 338)	(4 004 250)
Relocalisation de l'entreprise	91 161	450 173
Dévaluation de la propriété intellectuelle	—	2 984 550
Perte nette	<u>(6 391 499)\$</u>	<u>(7 438 973)\$</u>
Perte nette par action ordinaire	<u>(0,47)\$</u>	<u>(0,75)\$</u>
	Aux 31 mars	
	1998	1997
Bilan		
Encaisse et placements à court terme ²⁾	22 543 048 \$	16 504 422 \$
Fonds de roulement	21 836 550	16 058 753
Total de l'actif	30 858 037	26 543 772
Déficit	(13 830 472)	(7 438 973)
Total de l'avoir des actionnaires	29 558 667	25 768 002

Notes :

- 1) La société n'a pas mené d'activités du 5 janvier 1996, date de sa constitution, au 1^{er} avril 1996.
- 2) Postérieurement au 31 mars 1998, la société a reçu un produit net d'environ 7,3 millions de dollars dans le cadre d'une convention de licence conclue avec Zeneca Pharmaceuticals.

Ressources humaines et collaborations avec des centres de recherche

Au 30 avril 1998, AnorMED comptait 27 employés, dont dix-huit détiennent des diplômes d'études supérieures en sciences ou en commerce; notamment, treize d'entre eux détiennent un diplôme de doctorat ou de maîtrise ès sciences. La société collabore avec des centres de recherche, notamment : le Cancer Research Campaign, à Londres, au R.-U., l'institut Rega, à Louvain, en Belgique, le Beth Israel Deaconess Medical Centre, à Boston, au Massachusetts, l'Institute of Cancer Research, à Sutton, au R.-U., l'université de l'Alberta, à Edmonton, en Alberta et l'université de Barcelone, à Barcelone, en Espagne.

FACTEURS DE RISQUE

Un placement dans les actions ordinaires comporte des risques très élevés et devrait être considéré comme spéculatif en raison de la nature des activités de la société et parce que ses produits candidats sont encore au stade de la recherche et du développement. La société a subi des pertes et prévoit en subir d'autres.

Les souscripteurs éventuels devraient tenir compte des facteurs suivants lorsqu'ils envisagent un placement dans les titres offerts par les présentes : la société est une société débutante, elle n'a à ce jour tiré aucun revenu de la vente de produits, elle aura besoin d'un important financement supplémentaire, elle ne possède actuellement aucune assurance responsabilité du fait du produit et elle dépend de certains membres clés de son personnel; la réussite de la société dépendra en partie de sa capacité d'obtenir des brevets, de protéger ses droits exclusifs et d'établir et de maintenir des relations avec des collaborateurs, des licenciés et d'autres partenaires de recherche; les activités de la société sont assujetties à une importante réglementation gouvernementale, y compris aux lois concernant la manipulation de matières dangereuses, et la réussite de la commercialisation de ses produits pourrait dépendre en partie des assurances de remboursement de ses produits par les autorités publiques, les assureurs offrant une assurance maladie privée et d'autres organismes; les secteurs biotechnologique et pharmaceutique font l'objet d'une évolution technologique rapide et considérable; et la concurrence sur le plan technologique des sociétés pharmaceutiques, des sociétés de biotechnologie et des centres de recherche est intense et il est prévu qu'elle augmentera. Se reporter sous la rubrique « Facteurs de risque ».

DÉCLARATIONS PROSPECTIVES

Le présent prospectus contient des déclarations prospectives qui comportent des incertitudes, des risques connus et inconnus et d'autres facteurs qui pourraient faire en sorte que les résultats, le rendement ou les réalisations réels de la société, ou les résultats du secteur dans son ensemble, diffèrent considérablement des résultats, du rendement ou des réalisations futurs décrits ou suggérés dans les déclarations prospectives. Ces facteurs comprennent, entre autres, ceux qui sont présentés sous les rubriques « Facteurs de risque » et « Note spéciale concernant les déclarations prospectives ».

GLOSSAIRE

<u>Terme</u>	<u>Définition</u>
ADN (acide désoxyribonucléique)	Substance chimique présente dans toutes les cellules de l'organisme et dont le rôle est de transporter l'information génétique.
Analogue	Dérivé structural d'une substance.
BPF (bonnes pratiques de fabrication)	Code des pratiques de fabrication que publient la FDA et la DGPS pour faire en sorte que les produits pharmaceutiques soient fabriqués conformément à des normes de qualité uniformisées, selon la vocation respective des différents produits.
Chimie de la coordination	Science qui étudie la façon dont les atomes de métaux interagissent avec les molécules et les ions.
Chimiokine	Type de molécule biologique qui donne un signal.
Chimiothérapie	Traitement d'une maladie au moyen de médicaments; terme le plus souvent utilisé pour désigner les traitements contre le cancer. Ces médicaments nuisent à la croissance et à la division des cellules cancéreuses.
DGPS (Direction générale de la protection de la santé)	L'agence gouvernementale du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social chargé de surveiller la fabrication, l'innocuité et l'efficacité des produits biologiques et pharmaceutiques au Canada.
Dialyse rénale	Intervention qui consiste à débarrasser l'organisme de ses déchets azotés (urée) lorsque les reins ne fonctionnent pas adéquatement.
DNR (Droque nouvelle de recherche)	Désigne le statut d'un médicament officiellement approuvé par la DGPS et la FDA; cette approbation doit être obtenue avant que ce médicament ne puisse être utilisé dans des essais cliniques chez l'être humain. Les demandes soumises pour l'obtention du statut de DNR doivent inclure les résultats des épreuves de toxicité animale, la description du projet d'essai clinique, ainsi qu'une liste des chercheurs qui y participeront et de leurs qualifications.
Efficacité	Aptitude à produire un effet désiré.
Essais cliniques	Études structurées menées chez l'être humain et conçues pour recueillir des données cliniques statistiquement pertinentes permettant de juger de l'efficacité ou de l'innocuité de nouveaux agents thérapeutiques et d'instruments diagnostiques et médicaux.
FDA (<i>Food and Drug Administration</i>)	Agence gouvernementale fédérale des États-Unis chargée de surveiller la fabrication, l'innocuité et l'efficacité des produits biologiques et pharmaceutiques aux États-Unis.
Formulation	Préparation de la forme posologique finale d'un médicament obtenue par le mélange d'un produit pharmacologique à des ingrédients non médicinaux. Ces ingrédients peuvent, entre autres, être des solvants, des agents de conservation, des stabilisateurs, des colorants, des excipients et des agents de désintégration. Le mélange permet de créer la forme posologique finale (par ex., capsule, comprimé ou injection).
Gène	Petite section de l'ADN chromosomique qui transporte l'information génétique spécifique requise pour qu'une cellule fabrique une molécule de protéine.
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	Technique d'imagerie diagnostique informatisée reposant sur l'emploi de signaux de radiofréquence comme source d'énergie pour la visualisation des organes internes.
In vitro	Se dit de ce qui se déroule à l'extérieur d'un organisme vivant. Parfois appliqué à la croissance de cellules provenant d'organismes multicellulaires et mis en culture.
In vivo	Se dit de ce qui se déroule à l'intérieur d'un organisme vivant.

<u>Terme</u>	<u>Définition</u>
i-NOS	Enzyme inductible qui dégage de l'oxyde nitrique en réponse au stress.
Intraveineux	À l'intérieur d'une veine ou des veines.
Isotopes	Formes diverses d'un élément chimique (à l'échelle atomique) qui diffèrent les uns des autres quant à leur masse atomique.
Lieur	Entité chimique qui maintient deux molécules distinctes ensemble.
Lymphocytes T	Globules blancs qui participent à l'immunité en contribuant activement à la formation d'anticorps ou en s'attaquant directement aux cellules cibles.
NDA (<i>New Drug Application</i>)	Demande présentée à la FDA pour l'obtention d'une approbation de commercialiser un nouveau médicament une fois les essais cliniques terminés avec succès. L'examen d'une NDA prend habituellement de 12 à 36 mois et englobe une revue de tous les renseignements concernant les tests effectués chez les animaux, les essais cliniques, la pharmacocinétique, la fabrication du médicament, son traitement et son conditionnement.
NOS (oxyde nitrique synthétase)	Enzyme qui fabrique du NO.
Oxyde nitrique (NO)	Molécule renfermant un atome d'azote et un atome d'oxygène.
Pharmacocinétique	Étude de la façon dont un médicament est absorbé par l'organisme, distribué dans ses tissus, puis excrété.
Piégeur	Élément ajouté, dont la fonction est d'éliminer les substances indésirables.
Radio-isotopes	Isotopes émettant une radiation.
Récepteur	Structure située à l'intérieur ou à la surface d'une cellule, qui lie de façon sélective une substance spécifique pour produire un effet physiologique précis.
Technétium	Élément radioactif couramment utilisé en médecine nucléaire pour les analyses d'imagerie.
Thérapeutique	Ensemble des produits utilisés dans le traitement des problèmes de santé ou des maladies; il peut notamment s'agir de médicaments composés de petites molécules synthétiques (produits pharmaceutiques), d'agents d'origine biologique (produits biopharmaceutiques), d'extraits d'origine végétale ou animale, de produits dérivés de tissus humains, de facteurs génétiques et de composantes immunitaires.
Toxicité	État qui résulte d'une exposition à un poison ou à des quantités nocives d'une substance qui, administrée en quantité moindre, ne provoque pas d'effets secondaires et, administrée en fortes doses, peut susciter des effets secondaires nuisibles.
Traitement associatif	Traitement dans le cadre duquel on administre aux patients deux médicaments ou plus pour en accroître l'efficacité en combattant la maladie sur deux voies différentes ou davantage.
Xenogreffes	Greffes tissulaires qui ont été transplantées d'une espèce animale à une autre.

LA SOCIÉTÉ

AnorMED Inc. (« AnorMED » ou la « société ») a été fondée par une équipe de sept chercheurs sous la direction de M. Michael Abrams et de M. Geoffrey Henson qui, depuis 1985, travaillent ensemble en tant que membres à part entière du Groupe de recherche biomédicale de Johnson Matthey PLC (collectivement désigné avec les sociétés du même groupe que celui-ci « JM ») de Londres, au Royaume-Uni. Ce groupe se consacrait à la recherche et au développement préclinique de produits pharmaceutiques à base de métaux. En juin 1996, AnorMED a acquis la majeure partie des produits candidats brevetés composant le portefeuille du groupe qui avaient été élaborés à l'interne et les droits de propriété intellectuelle afférents qui avaient été développés au cours de la décennie précédente, a obtenu les services de sept de ces membres clés, y compris l'équipe de direction chargée du développement pharmaceutique et toute l'expertise technique pertinente (le « Groupe de recherche biomédicale »).

Depuis 1983, les activités du Groupe de recherche biomédicale ont surtout été axées sur des projets visant une amélioration des médicaments à base de platine et un approfondissement des connaissances sur les propriétés médicinales d'autres métaux et composés capables de se lier aux métaux. Le Groupe de recherche biomédicale a estimé que, pour la période allant de 1983 à 1996, les dépenses engagées ont dépassé les 40 millions de dollars US. Les points saillants de ce programme sont, entre autres, le développement d'un agent antitumoral à base de platine administré par voie orale (JM 216), que JM a déjà cédé sous licence à Bristol-Myers Squibb (« BMS ») et le portefeuille des produits candidats acquis par AnorMED (se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Produits en cours d'élaboration »).

En 1995, JM a décidé d'orienter sa vocation pharmaceutique vers des activités de base reposant sur le développement et la fabrication en vrac de principes médicamenteux (ingrédients pharmacologiques actifs) génériques. Cette décision a permis à l'équipe de recherche d'AnorMED d'établir et de diriger une unité indépendante consacrée uniquement à la poursuite et à l'expansion de la recherche pharmaceutique et au développement des activités déjà entreprises par le Groupe de recherche biomédicale de JM. JM a conservé une position d'actionnaire minoritaire au sein de la société.

AnorMED a acquis le Groupe de recherche biomédicale en contrepartie d'actions ordinaires et de bons de souscription d'actions ordinaires d'AnorMED (les « bons de souscription ») émis à JM en vertu de la convention relative au transfert d'actifs (se reporter sous la rubrique « Contrats importants »). Lors de cette acquisition, AnorMED a procédé à un financement par actions de 19,8 millions de dollars avec un groupe d'investisseurs en capital de risque canadiens dirigé par MDS Capital Corporation, le plus important gestionnaire de fonds de capital de risque dans le domaine de la santé au Canada. Au moment de ce financement, AnorMED a déplacé son centre d'opérations, y compris plusieurs laboratoires de chimie, d'analyses et de biologie entièrement fonctionnels, de la Pennsylvanie à l'emplacement actuel de la société à Langley (Colombie-Britannique), au Canada.

La société a été constituée en vertu de la *Loi canadienne sur les sociétés par actions* le 5 janvier 1996. Sa principale place d'affaires est située au 20353 64th Avenue, bureau 100, Langley (Colombie-Britannique) Canada, V2Y 1N5, et son siège social, au 1075 West Georgia Street, bureau 2100, Vancouver (Colombie-Britannique) Canada, V6E 3G2.

ACTIVITÉS D'ANORMED

Contexte

Les métaux et la biologie

Les éléments métalliques jouent un rôle crucial dans tout organisme vivant. Les atomes de métaux et leur état métallique normal peuvent perdre des électrons lors de réactions chimiques courantes, formant ainsi des ions chargés qui ont tendance à être solubles dans les liquides biologiques. C'est sous cette forme ionique que les métaux jouent leur rôle dans les organismes vivants. La science qui étudie la façon dont les atomes de métaux interagissent avec les molécules et les ions est appelée « chimie de coordination » et elle se fonde sur

l'observation de la tendance qu'ont les molécules et les ions à s'organiser autour des atomes de métal pour former des composés.

On note un important recoupement entre la chimie de coordination et la biologie. En effet, alors que les ions métalliques peuvent être considérés comme déficients en électrons, de leur côté, la plupart des molécules biologiques, comme les protéines et l'ADN, sont riches en électrons. Ce déséquilibre sur le plan des électrons entraîne une tendance générale des ions métalliques à se lier aux molécules biologiques et à interagir avec elles. Le même principe s'applique à l'affinité des ions métalliques à l'endroit des molécules et des ions de petite taille indispensables à la vie, comme l'oxygène. Compte tenu de cette grande variété d'interactions des métaux en biologie, l'évolution naturelle a incorporé de nombreux métaux dans les fonctions biologiques essentielles.

Les métaux accomplissent des fonctions très diverses, dont l'une est le transport de l'oxygène dans tout l'organisme. L'une des composantes des globules rouges est l'hémoglobine, une protéine renfermant du fer qui se lie aux molécules d'oxygène par l'entremise de ses atomes ferreux et transporte ces molécules vitales aux tissus de l'organisme. D'autre part, certains ions métalliques, comme le zinc, servent en quelque sorte de cadre structural aux protéines. Les protéines dactyles stabilisées par le zinc (« zinc finger proteins ») en sont un exemple notable. En effet, elles régissent la fonction des gènes dans le noyau des cellules. Le zinc est également une composante naturelle de l'insuline, hormone protéique essentielle pour la régulation du métabolisme des glucides. Les minéraux calciques forment la base des os, la charpente du corps humain. Des métaux comme le cuivre, le zinc, le fer et le manganèse sont incorporés dans une classe de protéines appelée métalloenzymes, dont l'une agit à titre d'agent naturel de désintoxication de l'organisme.

Les métaux et la médecine

L'utilisation des composés renfermant des métaux en médecine remonte à l'Antiquité et cette pratique a toujours cours. En l'an 2500 avant Jésus-Christ, les Chinois utilisaient l'or à des fins médicales et certains composés à base de mercure servaient comme diurétiques durant la période de la Renaissance. Compte tenu des connaissances scientifiques de l'époque, on ne peut que s'émerveiller de la découverte au début du 20^e siècle de produits thérapeutiques efficaces, fabriqués à partir de métaux comme l'arsphénamine, et de composés d'arsenic, pour traiter la syphilis. En 1912, des produits dérivés de l'antimoine étaient utilisés pour traiter la leishmaniose, maladie parasitaire entraînant la cécité. En 1929, des médicaments à base d'or servaient à traiter la polyarthrite rhumatoïde, pratique encore très répandue de nos jours. Ces applications de longue date sont une indication de l'activité biologique inhérente des composés renfermant des métaux.

Au cours des dernières années, des progrès rapides ont été enregistrés en biologie, en chimie et en médecine, parallèlement à une résurgence de la métallothérapie en médecine. L'aptitude à raffiner les propriétés chimiques des composés et une meilleure compréhension de leurs cibles biologiques ont permis la création de produits métallothérapeutiques plus sélectifs et efficaces. Les composés dérivés de métaux forment la base de nombreux traitements et tests diagnostiques d'usage courant; que l'on songe aux produits dérivés du platine pour le traitement du cancer, à la chrysothérapie (sels d'or) dans le traitement de l'arthrite, au bismuth dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal et à l'exploitation des propriétés physiques des divers radioisotopes métalliques utilisés à titre d'agents pour les épreuves d'imagerie et la thérapeutique. Selon les chiffres d'affaires publiés (Med Ad News, 1997 et J. of Nuc. Med., 1998), les ventes des médicaments à base de métaux à l'échelle mondiale en 1996 ont dépassé les 2,0 milliards de dollars US et sont appelées à augmenter à mesure que de nouveaux produits sont mis au point et que de nouvelles applications sont trouvées.

Les métaux et la mise au point des médicaments

La capacité de modifier la structure chimique des composés, peu importe la classe à laquelle ils appartiennent, afin d'en rehausser l'activité biologique est cruciale pour la création de nouveaux médicaments. L'activité biologique de nombreux ions métalliques est déterminée, non pas simplement par le métal lui-même, mais par les diverses molécules qui s'organisent autour de ce métal. Cette caractéristique permet

aux chimistes de modifier méthodiquement la structure des médicaments candidats pour obtenir des effets spécifiques sur le plan biologique.

AnorMED possède une connaissance et une compréhension de certaines propriétés des métaux qui sont cruciales à la mise au point de médicaments à base de métaux et à leur succès commercial. Les propriétés métalliques utilisées par AnorMED dans la conception et le développement de nouveaux produits pharmaceutiques sont notamment celles énoncées ci-après.

Affinité à l'endroit des molécules biologiques. Les molécules biologiques sont des substances naturelles essentielles à toute fonction biologique. La tendance des ions métalliques à interagir avec les molécules biologiques offre un vaste éventail de possibilités pour la conception de nouveaux médicaments. Un important exemple de ce phénomène est la fixation de certains composés de platine à l'ADN, d'où inhibition de la division des cellules cancéreuses. De plus, l'aptitude des métaux à se lier aux molécules et aux ions de petites tailles les amène, dans certains cas, à exercer le rôle de piègeurs des substances indésirables qu'ils éliminent de l'organisme.

Diversité moléculaire accrue. Les composés métalliques possèdent des structures tridimensionnelles diverses qui leur permettent de s'ajuster avec plus de précision à leurs cibles biologiques. Ces formes ne sont pas faciles à reproduire par les simples molécules organiques. Cette propriété offre tout un potentiel pour la conception des produits pharmaceutiques.

Propriétés d'oxydation et de réduction. Contrairement à la plupart des molécules organiques courantes, de nombreux composés métalliques peuvent perdre ou capter de façon réversible des électrons (c.-à-d. phénomènes d'oxydation et de réduction). Une bonne compréhension des phénomènes d'oxydation et de réduction dans leurs interrelations avec la maladie représente un autre domaine prometteur pour la conception de nouveaux médicaments.

Propriétés diagnostiques. Certains métaux existent sous forme de radioisotopes et émettent une radiation qui est utile en imagerie diagnostique.

Champ de compétence

AnorMED est un chef de file mondial de la découverte et du développement des produits métallothérapeutiques au stade primaire.

AnorMED appelle « champ de compétence » son expertise dans le domaine de l'utilisation des métaux à des fins médicales en raison des nombreuses interrelations entre les divers domaines d'expertise mis en commun pour le développement des produits candidats de la société. Le champ de compétence d'AnorMED combine les connaissances de la société en chimie de coordination et son expertise biologique et pharmaceutique, propices à la mise au point des produits candidats qui répondront aux besoins médicaux qu'il reste à combler. AnorMED connaît à fond les interactions des composés métalliques avec les systèmes biologiques, ce qui permet la découverte de produits pharmaceutiques nouveaux et originaux. Cette compréhension a amené l'équipe de recherche d'AnorMED à participer à l'élaboration du premier antinéoplasique à base de platine administré par voie orale (JM 216). Les droits pour ce produit ont été conservés par JM et cédés sous licence à BMS qui procède actuellement à des essais cliniques de phase II/III.

La vaste expérience de l'équipe de recherche d'AnorMED dans le domaine du développement des métallothérapies lui donne un point de vue unique sur les rapports entre les propriétés physiques et chimiques des composés à base de métaux et leurs effets biologiques. L'utilité de ce savoir et de cette expérience sur les métaux et les substances pouvant se lier aux métaux est confirmée par les partenariats établis par AnorMED avec de grandes sociétés dans leurs domaines respectifs, comme Zeneca Limited (« Zeneca » ou « Zeneca Pharmaceuticals ») de Londres, au Royaume-Uni, DuPont Merck Pharmaceutical Company (« DuPont Merck ») de Wilmington, au Delaware et Shire Pharmaceuticals Group PLC (« Shire » ou « Shire Pharmaceuticals ») d'East Anton, au Royaume-Uni. Se reporter sous la rubrique « Partenariats ».

AnorMED ne connaît aucune autre société qui applique la chimie de coordination des métaux à une gamme aussi vaste de besoins thérapeutiques et diagnostiques médicaux. De plus, AnorMED estime avoir

amené un plus grand nombre de produits candidats à base de métaux à l'étape du processus clinique et a publié un plus grand nombre d'articles scientifiques ayant trait à la métallothérapie comparativement aux autres sociétés. Se reporter sous la rubrique « Hauts dirigeants et administrateurs ».

Produits en cours d'élaboration

La société travaille actuellement à l'élaboration d'un certain nombre de produits candidats. Dans tous les cas, la découverte et l'élaboration de ces produits candidats ont été amorcées par JM et poursuivies par AnorMED. En plus des produits candidats énumérés dans le tableau ci-après, AnorMED consacre d'importantes ressources à la recherche et à l'évaluation de nouvelles applications cliniques importantes pour les médicaments fabriqués à partir de métaux ou capables de s'y lier.

Produits candidats	Pathologie cible	Stade de l'élaboration ¹⁾	Associé
<i>Programmes thérapeutiques</i>			
AMD-473	Cancer	Phase I	Zeneca Pharmaceuticals
Lambda	Élévation des taux de phosphate en présence de maladie rénale	Phase II	Shire Pharmaceuticals
AMD-3100	SIDA	Phase I ²⁾	
Atiprimod	Polyarthrite rhumatoïde	Phase I ³⁾	
Piégeurs de l'oxide nitrique	Maladie inflammatoire de l'intestin Protection des organes lors de chirurgies cardiaques	Préclinique	
<i>Programmes d'imagerie diagnostique</i>			
DMP-444	Caillots sanguins	Phase II	DuPont Merck ⁴⁾
RP-517	Infection	Préclinique	DuPont Merck ⁴⁾
Agent d'imagerie en oncologie	Cancer	Préclinique	DuPont Merck

Notes :

- 1) Pour obtenir une description des différents stades du processus d'approbation des médicaments, se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Processus d'approbation des produits ».
- 2) Une demande d'approbation pour la mise en marche d'un essai clinique de phase I sur l'AMD-3100 a été déposée auprès de la FDA en mai 1998.
- 3) Les essais cliniques de phase I sur Atiprimod ont été terminés avec succès et une demande de DNR de phase II a été soumise par SmithKline Beecham et acceptée par la FDA. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Produits en cours d'élaboration ».
- 4) AnorMED a cédé sous licence cette technologie à Ortho Pharmaceutical Corporation, Inc. qui, à son tour, l'a cédée en sous-licence à DuPont Merck (se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Partenariats »).

Programmes thérapeutiques

Comme nous l'avons résumé plus haut, AnorMED s'est dotée des programmes thérapeutiques énoncés ci-après.

AMD-473

Vue d'ensemble

Le terme cancer fait référence à un grand groupe de maladies provoquées par la croissance et la prolifération désordonnées de cellules sous l'effet de perturbations ou de mutations génétiques. Ces mutations

se caractérisent par une destruction des mécanismes cellulaires normaux qui régissent la croissance et la mort cellulaires; on assiste alors à une stimulation sélective de la croissance des cellules cancéreuses au détriment des cellules normales, désavantagées sur le plan de leur survie. Les taux de cancer augmentent proportionnellement avec l'âge et avec l'exposition à des agents toxiques qui provoquent une atteinte génétique, comme certaines substances chimiques ou l'irradiation.

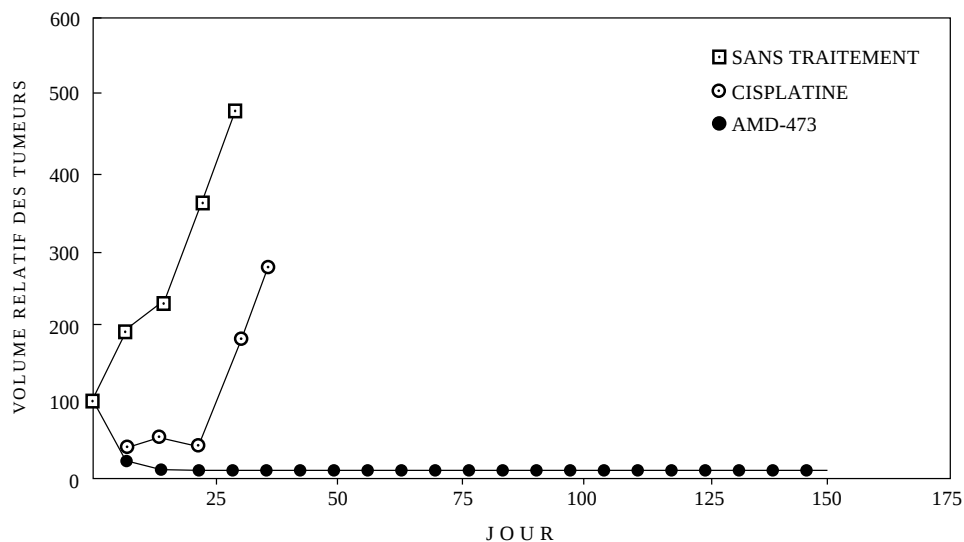
Pour la plupart des cancers, le traitement actuel repose sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Souvent, on utilise ces différents modes thérapeutiques en association pour empêcher les cellules cancéreuses de devenir résistantes au traitement prescrit. La chimiothérapie suppose en général l'administration de produits pharmaceutiques spécialisés, conçus pour interférer avec la division cellulaire. Ces produits sont donc plus toxiques à l'endroit des cellules cancéreuses qui se divisent rapidement qu'à l'endroit des cellules normales. La chimiothérapie est le principal mode de traitement contre le cancer lorsque la tumeur primitive est inopérable ou lorsqu'elle s'est propagée vers d'autres parties du corps.

Les médicaments à base de platine sont des agents chimiothérapeutiques qui se lient à l'ADN des cellules cancéreuses, y déclenchant une série complexe de phénomènes qui finissent par détruire les cellules cancéreuses. Les agents antitumoraux à base de platine, découverts en 1969, occupent une place importante de nos jours dans le traitement pharmacologique des cancers des testicules, des ovaires, des poumons, de la tête et du cou, de la vessie et du col de l'utérus. Les médicaments à base de platine actuellement approuvés sur le marché américain sont le cisplatine et le carboplatine.

L'AMD-473 est un médicament à base de platine qui vise à combler les lacunes du cisplatine et du carboplatine. En effet, l'une des principales difficultés associées à ces traitements est que les tumeurs développent souvent une résistance à leur endroit. Dans le cadre d'études précliniques *in vitro*, effectuées en collaboration avec l'*Institute of Cancer Research* (« ICR ») de Sutton, au Royaume-Uni, on a pu démontrer que l'AMD-473 vient à bout de la résistance de certaines lignées cellulaires de cancer ovarien humain qui avaient manifesté une sensibilité diminuée à l'endroit du cisplatine. Les études *in vivo* sur l'AMD-473 ont toutes fait état d'une activité antitumorale au moins égale, sinon supérieure, dans de nombreux cas, à celle du cisplatine dans des xénogreffes de cancers ovariens humains.

Comme l'illustre le graphique ci-après, des tests précliniques ont été effectués pour comparer l'activité de l'AMD-473 et celle du cisplatine. Les deux médicaments ont été administrés à la dose maximum tolérée aux jours zéro, sept, quatorze et vingt et un. Initialement, les tumeurs ont répondu aux deux médicaments, mais une fois le traitement terminé, les tumeurs des souris traitées au cisplatine sont réapparues. Toutefois, les tumeurs des souris traitées à l'AMD-473 ne sont pas réapparues, et ce, jusqu'à la fin de l'expérience.

TRAITEMENT DE XÉNOGREFFES DE CANCER OVARIEN HUMAIN
AMD-473 c. CISPLATINE



D'autres tests précliniques confirment que l'AMD-473 est doté d'un profil de toxicité et d'une biodisponibilité orale bien meilleurs que ceux du cisplatine. Les deux médicaments à base de platine actuellement approuvés, le cisplatine et le carboplatine, sont administrés par injection seulement.

En novembre 1997, en collaboration avec le U.K. Cancer Research Campaign («CRC») AnorMED a inauguré un essai clinique de phase I sur le médicament antinéoplasique à base de platine d'AnorMED, l'AMD-473, au Royal Marsden Hospital, au Royaume-Uni. À ce jour, 12 patients ont été recrutés et ont reçu le médicament par voie intraveineuse. Cet essai de phase I, conçu pour identifier la dose maximum tolérée, devrait être terminé d'ici la fin de 1998. Par l'entremise d'un sous-traitant, AnorMED a réussi avec succès à produire suffisamment de médicament pour mener à bien ces essais.

À compter du 31 mars 1998, AnorMED a conclu une convention de licence avec Zeneca Pharmaceuticals dans le cadre de laquelle AnorMED a accordé à Zeneca une licence exclusive pour le développement et la commercialisation de l'AMD-473 à l'échelle mondiale. À l'heure actuelle, Zeneca se classe au deuxième rang pour ce qui est du chiffre d'affaires mondial des antinéoplasiques, occupant onze pour cent du marché (Datamonitor, 1998). Zeneca assumera la responsabilité et les dépenses liées au développement de l'AMD-473, y compris tous les services rendus par ou pour AnorMED dans le cadre de l'élaboration de ce composé. (Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Partenariats »).

Marché

Le cancer est la deuxième plus importante cause de décès aux États-Unis; on lui impute en effet 25 pour cent de tous les décès (*American Cancer Society, 1998 Fact Sheet*). Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé, en 1996, plus de dix millions de personnes ont développé un cancer dans le monde et plus de six millions d'autres victimes, déjà atteintes de la maladie, y ont succombé (Organisation mondiale de la santé, Rapport de 1997). Les cancers les plus répandus dans le monde en 1997 ont été le cancer rectocolique, le cancer du poumon et le cancer du sein, avec une incidence totale respective de 609 000, 443 000 et 406 000. Les cancers les plus mortels ont été le cancer du poumon, le cancer de l'ovaire et le cancer rectocolique (*Datamonitor, 1998*); de ces cancers, celui du poumon et de l'ovaire sont actuellement traités au moyen d'antineoplasiques à base de platine. L'un des importants progrès enregistrés dans le domaine de

l'oncologie au cours des dernières années est l'administration des médicaments à base de platine en association avec un certain nombre d'autres types nouveaux d'antinéoplasiques (*F-D-C Reports*, avril 1998). Un nouveau médicament à base de platine, doté d'une activité antitumorale plus grande, pourrait être utilisé dans ce type d'association thérapeutique. Compte tenu de la prévalence du cancer et des besoins à combler dans le domaine de l'oncologie, de nouveaux traitements et de nouvelles thérapeutiques s'imposent clairement.

En 1996, le marché mondial des médicaments qui détruisent les cellules cancéreuses, dont des agents anticancéreux à base de platine, s'élevait à 3,3 milliards de dollars US, avec un taux de croissance annuel de quatorze pour cent par rapport à 1995. De ce total, le chiffre d'affaires mondial des agents oncologiques à base de platine atteignait les 606 millions de dollars US (*Datamonitor*, 1997).

Lambda

Vue d'ensemble

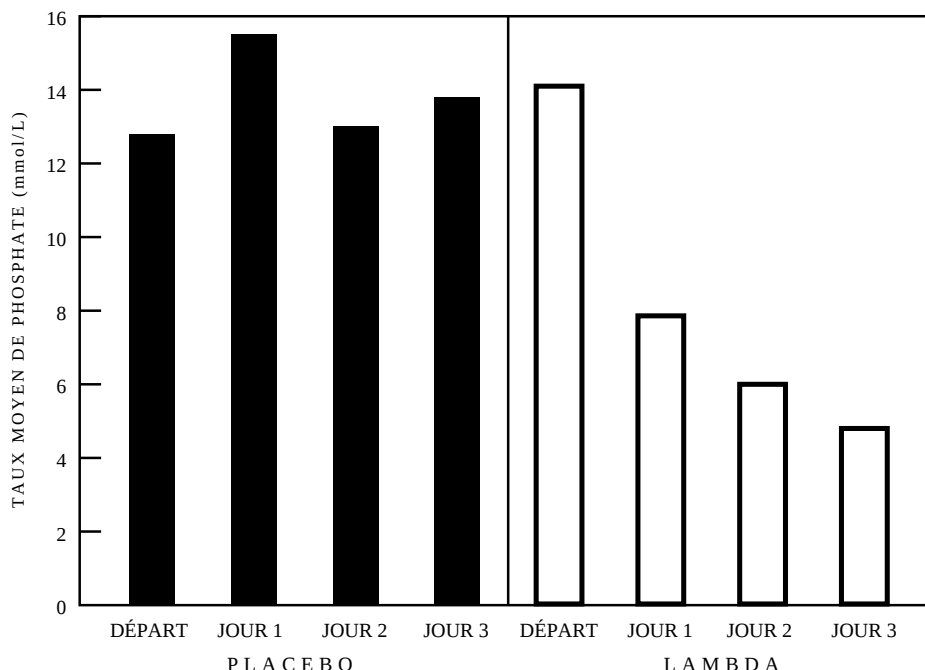
L'insuffisance rénale entraîne une accumulation excessive de phosphate dans le sang, maladie appelée hyperphosphatémie. Les reins normaux maintiennent l'équilibre délicat entre les taux de phosphate et de calcium dans le sang en permettant d'excréter dans l'urine tout le phosphate de surplus. La maîtrise des taux de phosphate sanguin est cruciale pour la prévention de la maladie osseuse d'origine rénale et de l'hyperparathyroïdie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. En effet, chez ces derniers, les reins n'éliminent plus efficacement le phosphate pour maintenir l'équilibre nécessaire. L'élévation des taux de phosphate déclenche dans l'organisme l'excrétion de l'hormone parathyroïdienne et stimule la libération de calcium d'origine osseuse dans la circulation, dans une tentative de rétablir l'équilibre entre les taux de calcium et de phosphate. L'insuffisance rénale chronique, en présence de taux excessifs et non maîtrisés de phosphate, entraîne une perte osseuse et une calcification de l'appareil circulatoire en raison des quantités excessives de phosphate et de calcium qui circulent dans le sang. Pour compenser cette incapacité des reins à débarrasser l'organisme de ses surplus de phosphate, presque tous les patients sous dialyse rénale utilisent un chélateur du phosphate afin d'éliminer le surplus de phosphate. Les chélateurs du phosphate se lient au phosphate dans le tractus digestif et en empêchent l'absorption dans la circulation sanguine.

Le Lambda, dont le principe actif est le carbonate de lanthanum, est un nouveau chélateur du phosphate conçu pour combler les lacunes laissées par les médicaments offerts actuellement. Le Lambda est administré par voie orale et il est conçu pour se lier au phosphate dans les voies digestives. Le Lambda n'est pas significativement absorbé par l'organisme. Il risque donc moins de causer des effets secondaires. Dans le cadre d'expériences précliniques, cette substance s'est révélée apte à se lier au phosphate dans le tractus digestif des rats. L'activité du Lambda repose sur la faible solubilité du phosphate de lanthanum, produit qui résulte de l'exposition du Lambda au phosphate dans les voies digestives. Ainsi, le Lambda convertit le phosphate libre en une substance insoluble, facilement excrétée de l'organisme. AnorMED a accordé une licence mondiale exclusive à Shire, chef de file du développement des traitements contre la maladie osseuse d'origine rénale, pour le développement et la commercialisation du Lambda. (Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Partenariats »).

Une étude de phase I, portant sur des doses croissantes, a été effectuée auprès de quatorze volontaires en bonne santé. Différentes doses ont été administrées jusqu'à concurrence de neuf grammes de Lambda par jour. Cette dose a été bien tolérée. On s'attend à ce que la dose efficace de Lambda chez les insuffisants rénaux soit substantiellement moindre.

Le graphique suivant illustre les résultats de l'étude de phase I effectuée auprès de volontaires en bonne santé; ces résultats confirment que le Lambda réduit les taux de phosphate excrétés dans l'urine par rapport au placebo. Chez les gens en bonne santé, les taux de phosphate sanguin sont maintenus à la normale par l'excrétion urinaire de tout surplus de phosphate d'origine alimentaire. Chez les insuffisants rénaux, cette propriété se trouve affaiblie ou abolie et les taux de phosphate sanguin augmentent. En se liant au phosphate dans le tractus digestif, le Lambda réduit la quantité de phosphate alimentaire dans la circulation sanguine, ce qui, chez des personnes en bonne santé, fait diminuer les taux de phosphate urinaire.

TAUX DE PHOSPHATE URINAIRE CHEZ DES VOLONTAIRES EN BONNE SANTÉ



Le Lambda fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase II chez des patients dialysés aux États-Unis et au Royaume-Uni. Une étude de phase II regroupant 62 patients a débuté en 1997 au Royaume-Uni. Une autre étude de phase II, regroupant 150 patients a débuté aux États-Unis en mars 1998. Un organisme voué à la recherche clinique au Japon a été choisi pour entreprendre le volet japonais du programme. Shire, détenteur d'une licence octroyée par AnorMED, assume toutes les responsabilités et les dépenses liées au développement et à la commercialisation du Lambda.

Les chélateurs du phosphate actuellement offerts sont, entre autres, l'acétate de calcium, le carbonate de calcium et l'hydroxyde d'aluminium. Pour réduire suffisamment l'absorption du phosphate, l'acétate de calcium et le carbonate de calcium, les agents les plus couramment employés, doivent être pris à des doses qui peuvent entraîner de la constipation. Les patients risquent donc de ne pas suivre à la lettre les posologies prescrites. De plus, le traitement au calcium requiert une surveillance régulière en raison du risque de graves élévations de taux de calcium sanguin qui s'observe chez 25 à 50 pour cent des patients traités aux chélateurs à base de calcium. L'hydroxyde d'aluminium est plus efficace en doses moindres que l'acétate de calcium ou le carbonate de calcium, mais il est moins souvent utilisé parce que l'aluminium absorbé par les voies digestives s'accumule dans les tissus des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, provoquant une fragilisation des os, de l'anémie et une détérioration de la fonction intellectuelle associée à la dialyse.

Étant donné sa forte affinité à l'endroit du phosphate auquel il se lie et de sa faible absorption systémique, le Lambda permet de maîtriser les taux de phosphate dans le sang et confère une protection contre la perte osseuse.

Marché

Plus de 3,5 millions de personnes aux États-Unis souffrent de troubles rénaux diagnostiqués (*National Kidney Foundation*, août 1997). À l'échelle mondiale, on dénombrait environ 563 000 patients sous dialyse en 1996, dont 228 000 aux États-Unis, 181 000 en Europe et 154 000 au Japon (U.S.R.D.S., 1997). La société estime à environ 400 à 600 millions de dollars US la valeur totale du marché mondial des chélateurs du phosphate pour les patients sous dialyse, sans compter qu'il y aurait trois fois plus de patients pré-dialysés qui pourraient bénéficier du traitement qu'il n'y a de patients dialysés.

Compte tenu du fait que l'incidence de la maladie rénale augmente avec l'âge, sa prévalence devrait augmenter à mesure que la population mondiale vieillit. La rareté des organes pour la transplantation rénale impose déjà des contraintes à l'emploi de cette approche pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique et il est peu probable que le nombre d'organes augmente substantiellement à l'avenir. C'est pourquoi la dialyse rénale s'imposera comme traitement chez un nombre croissant de patients. La direction d'AnorMED estime que le marché potentiel du Lambda augmentera, puisque pour ainsi dire tous les patients sous dialyse rénale ont besoin de chélateur du phosphate, sur une base quotidienne permanente dans le cadre de leur traitement.

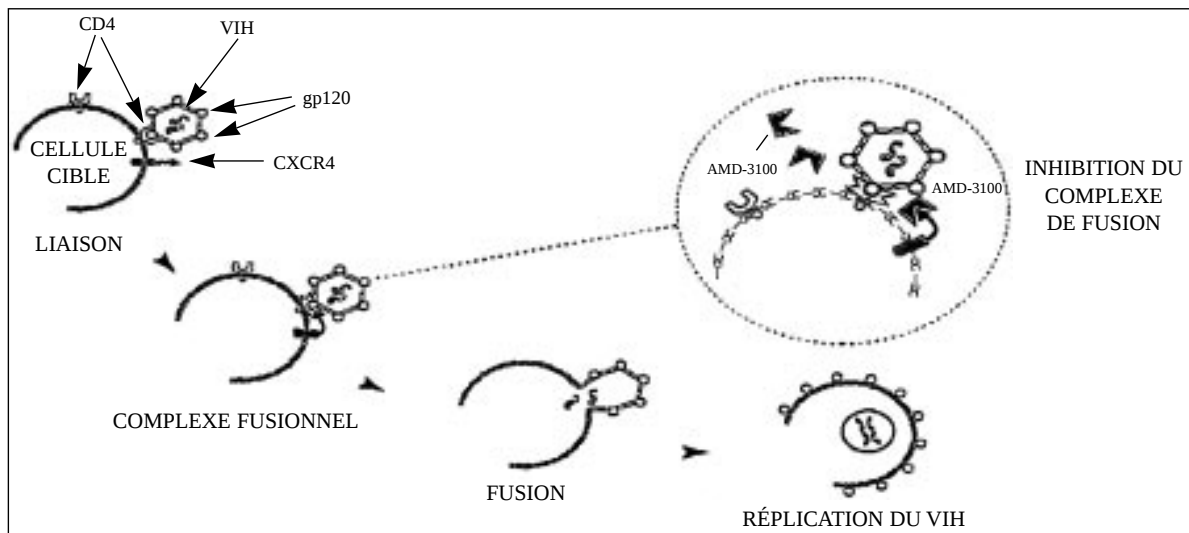
AMD-3100

Vue d'ensemble

Le syndrome de l'immunodéficience acquise («SIDA») est provoqué par le virus de l'immunodéficience humaine («VIH»). Le SIDA se caractérise par un affaiblissement progressif du système immunitaire de l'organisme laissant la voie libre aux infections opportunistes, à certaines formes de cancer, ainsi qu'à la démence; dans de nombreux cas, la maladie est mortelle. Les médicaments contre le SIDA s'attaquent aux maladies secondaires provoquées par l'affaiblissement du système immunitaire du patient ou inhibent directement la capacité de liaison du VIH.

Le VIH exerce son action infectieuse en fusionnant avec des cellules cibles, y injectant son matériel génétique. Comme on le voit ci-dessous, au début, ce processus commence par la fixation d'une protéine du VIH, gp120, à un récepteur des CD4 sur la cellule cible. Un complexe fusionnel est créé par la liaison du complexe gp120/CD4 ainsi formé à un récepteur des chimiokines comme le CXCR4. Le récepteur de la chimiokine CXCR4 est présent dans les lymphocytes T, une importante cible du VIH. La destruction des lymphocytes T est l'un des principaux facteurs de l'affaiblissement du système immunitaire chez les patients infectés au VIH. Une fois que le VIH infecte la cellule cible durant la fusion, le virus utilise la cellule cible pour sa réplication. Les médicaments qui inhibent la formation du complexe fusionnel peuvent trouver une utilité à titre d'agents anti-VIH.

L'AMD-3100 ET LE PROCESSUS INFECTIEUX DU VIH



L'équipe de recherche d'AnorMED, en collaboration avec l'institut Rega de Louvain, en Belgique, a découvert une classe entièrement nouvelle d'agents anti-VIH. Cette découverte est attribuée à un programme mis sur pied pour évaluer l'activité anti-VIH de divers composés métalliques et composés se liant aux métaux. Un vaste programme de synthèse et de sélection a permis de déceler, chez un membre de cette classe, l'AMD-3100, la capacité d'agir comme puissant inhibiteur sélectif du VIH. À l'origine, l'AMD-3100 a été cédé sous licence par JM à Novartis AG (autrefois Sandoz AG), qui en a rendu les droits lors de la

réorientation de ses programmes de recherche. Par la suite, AnorMED a découvert que, comme l'illustre le diagramme ci-dessus, l'AMD-3100 inhibe la liaison du VIH aux récepteurs de la chimiokine CXCR4. Dans le cadre d'études précliniques, l'AMD-3100 a inhibé le VIH *in vitro* et s'est révélé doté d'une activité thérapeutique *in vivo* significative dans l'infection au VIH chez la souris de laboratoire, tant en monothérapie qu'en association avec d'autres agents anti-VIH déjà approuvés.

L'installation d'une résistance à l'endroit des médicaments anti-VIH a toujours posé un problème. L'AMD-3100 agit par l'entremise d'un mécanisme d'action nouveau si on le compare aux médicaments anti-VIH actuellement sur le marché. Dans le cadre d'études précliniques, le VIH a développé une résistance à l'endroit de l'AMD-3100 plutôt lentement en comparaison avec d'autres agents anti-VIH, à un point tel que, dans le cadre d'une polythérapie contre l'infection au VIH axée sur différentes cibles, l'AMD-3100 et son nouveau mode d'action ont semblé prometteurs. L'AMD-3100 est une molécule synthétique relativement simple qui pourrait se révéler moins coûteuse à fabriquer que d'autres agents anti-VIH. Bien que plusieurs stratégies thérapeutiques soient en cours d'élaboration pour lutter contre l'infection au VIH à partir des récepteurs des chimiokines, un récent article publié dans une importante revue scientifique a identifié l'AMD-3100 comme le seul inhibiteur des chimiokines à petites molécules (*Nature Medicine*, mai 1998).

En mai 1998, AnorMED a présenté à la FDA sa demande d'approbation pour commencer un essai de phase I sur l'AMD-3100. Étant donné sa faible biodisponibilité orale, l'AMD-3100 sera administré par voie intraveineuse lors de cet essai. AnorMED intensifie ses recherches sur de possibles analogues de cette molécule comportant une biodisponibilité orale. Par l'entremise d'un sous-traitant, AnorMED a fabriqué suffisamment de médicament pour commencer les essais cliniques.

Marché

En 1980, on estimait à 100 le nombre de cas signalés. Or, le nombre de personnes infectées au VIH était passé à 22 millions à la fin de 1996 et les projections donnaient à penser que 40 millions de personnes contracteraient la maladie à l'échelle mondiale d'ici l'an 2000 (*Theta Report*, août 1997). On croit en général qu'en l'absence d'une intervention thérapeutique, la grande majorité des personnes infectées au VIH développeront éventuellement le SIDA.

Le marché américain du SIDA et des médicaments administrés pour le traiter en 1996 s'élevait à 2,2 milliards de dollars US et on s'attend à ce qu'il passe à 7,7 milliards de dollars US aux États-Unis seulement d'ici l'an 2002. Le marché mondial total de ce type de médicaments devrait atteindre les 15,0 milliards de dollars US d'ici l'an 2002 (*Theta Report*, août 1997).

Atiprimod

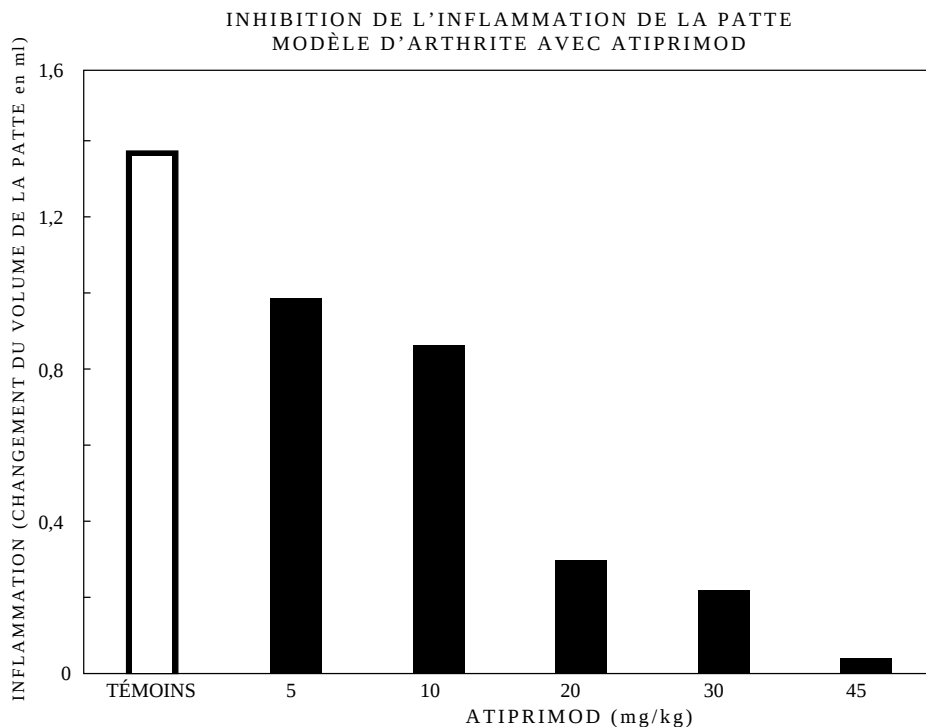
Vue d'ensemble

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique invalidante. Elle se manifeste par de la douleur et de l'enflure et par une destruction de diverses articulations. La maladie peut également nuire à d'autres organes, par exemple aux poumons et aux reins. Les gens atteints de polyarthrite rhumatoïde avancée présentent un taux de mortalité plus élevé si on le compare à certaines formes de cancer et, par conséquent, les approches thérapeutiques portent désormais sur un traitement médicamenteux énergique précoce, conçu pour réduire les risques d'atteinte irréversible des articulations. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde repose notamment sur l'administration de corticostéroïdes, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (« AINS ») et d'antirhumatismaux modifiant l'évolution de la maladie. Seule cette dernière classe d'agents s'attaque à la cause sous-jacente de la maladie. L'Atiprimod, un médicament d'AnorMED, fait partie de cette classe d'antirhumatismaux qui modifient l'évolution de la maladie.

Dans le cadre d'un programme conjoint de recherche-développement, un groupe composé de membres de l'équipe de recherche d'AnorMED et de SmithKline French (maintenant SmithKline Beecham, ou « SB ») a découvert une nouvelle classe d'agents immunomodulateurs, les azaspiranes. Les médicaments immunomodulateurs agissent sur le système immunitaire de l'organisme et sont utiles dans le traitement des maladies auto-immunes, dont la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, le lupus et la sclérose en plaques et dans

la prévention du rejet des greffes d'organes. Les azaspiranes se sont révélées dotées d'une activité significative dans le cadre d'expériences sur les maladies auto-immunes menées chez l'animal. Les azaspiranes ciblent certaines cellules du système immunitaire en particulier pour réduire l'inflammation caractéristique de la maladie auto-immune. Fait important à noter, elles agissent sans affaiblir la protection normale conférée par le système immunitaire contre les infections opportunistes. Après avoir démontré un important degré d'activité dans un certain nombre de modèles précliniques, la molécule d'azaspirane, Atiprimod, a été retenue comme produit candidat en clinique pour la polyarthrite rhumatoïde.

Sur un modèle d'arthrite provoquée chez le rat de laboratoire, il a été démontré que l'Atiprimod réduit l'inflammation de la patte. Comme l'illustre le tableau ci-dessous, l'administration d'Atiprimod a entraîné une réduction dose-dépendante de l'inflammation de la patte.



À la fin de 1997, l'associé d'AnorMED, SB, avait terminé des essais cliniques monodoses et multidoses de phase I chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Deux essais multicentriques ont été effectués avec l'Atiprimod chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les deux études mesuraient l'innocuité et les propriétés pharmacocinétiques de l'Atiprimod et ont confirmé que ce dernier est bien toléré. Durant la phase I initiale, 28 patients ont reçu des doses croissantes simples d'Atiprimod. Le second essai de phase I, d'une durée de 28 jours, consistait à observer l'effet de l'administration de doses multiples croissantes chez 28 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Tous les patients de ces deux essais de phase I ont été jugés admissibles pour une prolongation de six mois de l'étude consistant en l'administration quotidienne du médicament; l'étude a pris fin à la fin de 1997 et a été jugée réussie.

Un projet d'essai multicentrique de phase II a été approuvé par la FDA. Par la suite, dans le cadre d'un programme de restructuration interne de son important portefeuille pharmaceutique, SB a décidé de ne pas poursuivre le développement d'Atiprimod. Tous les droits relatifs aux azaspiranes, y compris à l'Atiprimod, ont été remis à AnorMED.

Compte tenu de l'activité observée dans le cadre des tests précliniques et des résultats favorables enregistrés lors des essais de phase I, AnorMED cherche à l'heure actuelle des associés pour poursuivre le développement et la commercialisation de ce composé, de même que pour travailler à l'élaboration de projets en vue d'un essai de phase II.

L'antirhumatismal modifiant l'évolution de la maladie le plus couramment utilisé, le méthotrexate, également administré contre le cancer, peut provoquer certains effets secondaires graves. L'Atiprimod semble doté d'un meilleur profil d'innocuité si on le compare au méthotrexate, ce qui réduirait les coûts associés à la surveillance des patients et représenterait un net avantage sur la concurrence. Comme le méthotrexate, l'Atiprimod peut être administré par voie orale.

Marché

La polyarthrite rhumatoïde est l'une des maladies inflammatoires chroniques les plus répandues, avec une incidence de un à deux pour cent de la population mondiale. On estime que la prévalence globale de la polyarthrite rhumatoïde est de 2,5 à 3,0 millions de personnes aux États-Unis (*DMD Report*, mars 1998). La polyarthrite rhumatoïde est à l'origine de plus de neuf millions de consultations médicales et de plus de 250 millions d'hospitalisations par année aux États-Unis (*SCRIP Report*, 1997).

Piégeurs de l'oxyde nitrique

Vue d'ensemble

L'oxyde nitrique (« NO ») est une molécule produite par l'organisme qui joue un rôle essentiel dans la fonction cérébrale, le fonctionnement du système immunitaire et la régulation de la tension artérielle. Pour fonctionner normalement, il faut maintenir certains taux minimum de NO. En revanche, en quantités excessives, le NO produit des effets toxiques et peut entraîner de graves problèmes de santé, comme la maladie inflammatoire de l'intestin (« MII »), le choc septique, l'arthrite, l'accident vasculaire cérébral et le psoriasis. Les MII englobent la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Il s'agit de maladies chroniques des voies digestives qui affectent l'intestin grêle et le côlon. La maladie de Crohn est une inflammation du grêle ou du côlon; la colite ulcéreuse provoque quant à elle de graves ulcérations de la paroi interne du côlon et du rectum. Présent en trop grandes quantités, le NO peut également contribuer à l'atteinte des organes que l'on observe durant certaines chirurgies à cœur ouvert.

Le ruthénium est un élément métallique doté d'une importante propriété, soit la capacité de se lier au NO pour former des composés stables. Reconnaissant les applications possibles de cette propriété importante pour l'élaboration de composés à base de ruthénium de faible toxicité, la société a décidé de mettre au point une série de piègeurs du NO à base de ruthénium. Les piègeurs d'AnorMED agissent en se liant fortement au NO pour en neutraliser la toxicité. Une grande variété de composés de ruthénium ont été passés en revue par les chercheurs d'AnorMED dans le but de mesurer leur aptitude à se lier et à piéger le NO. À la suite de ces expériences, plusieurs composés ont été choisis pour faire l'objet d'études plus approfondies chez l'animal de laboratoire.

Grâce à des collaborations avec de grands centres de recherche, y compris le Beth Israel Deaconess Medical Centre de Boston, au Massachusetts, et l'Université de Glasgow, AnorMED a démontré l'activité *in vivo* de ces piègeurs du NO dans un certain nombre de modèles animaux. Des études précliniques portant sur ces agents sont actuellement en cours afin de confirmer le principe de leur action dans les MII et leur rôle d'agent protecteur des organes lors de la chirurgie cardiaque. (Se reporter sous la rubrique « Collaboration avec des centres de recherche »).

Le traitement médicamenteux actuel des MII repose encore sur deux médicaments principaux ayant fait leur entrée sur le marché il y a plus de 40 ans, soit les glucocorticostéroïdes et les aminosalicylates (*Journal of Internal Medicine*, 1997). L'inconvénient de ces deux médicaments, très efficaces au demeurant, est le risque d'effets secondaires systémiques graves et irréversibles qu'ils peuvent occasionner. Les composés d'AnorMED présentent plusieurs avantages comparativement aux autres méthodes utilisées pour faire diminuer les taux de NO. Étant donné que les composés d'AnorMED se lient directement au NO, ils peuvent agir plus

facilement que ceux qui interfèrent avec sa synthèse. Comparativement aux piègeurs de la concurrence, dont l'action repose sur les éléments sanguins, les composés d'AnorMED sont des molécules plus simples et plus faciles à synthétiser et peuvent ainsi être plus faciles et moins coûteuses à fabriquer.

Marché

Selon un rapport de 1994 de National Institutes of Health, les MII seraient, chaque année, le prétexte d'environ 700 000 consultations médicales et la cause de plus de 100 000 hospitalisations aux États-Unis. La Crohn's & Colitis Foundation of America estime à deux millions le nombre d'Américains atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Tous les ans, 30 000 nouveaux cas sont diagnostiqués.

Selon l'American Heart Association, plus de 620 000 interventions pour chirurgie cardiaque sont effectuées aux États-Unis chaque année, dont la moitié chez des patients de plus de 65 ans (*American Heart Association, Biostatistical Fact Sheet*, 1997). Or, chez les patients âgés, les complications de la chirurgie cardiaque sont le plus souvent une atteinte organique. On note, par exemple, un ralentissement mesurable de la fonction cérébrale chez 50 à 70 pour cent de tous les patients ayant subi une chirurgie cardiaque (*Society of Thoracic Surgeons*, 1993).

Programmes d'imagerie diagnostique

Vue d'ensemble

En médecine nucléaire, l'imagerie est un outil diagnostique qui repose sur l'utilisation d'un isotope radioactif émettant des ondes gamma incorporées à une molécule pour permettre de visualiser certaines parties spécifiques du corps associées à une maladie donnée. Ce produit radiopharmaceutique est administré aux patients et le signal radioactif qu'il émet est décelé à l'aide d'une caméra qui détecte les rayons gamma. Les épreuves de médecine nucléaire servent couramment dans le diagnostic des maladies cardiaques, osseuses, hépatiques et rénales, de même que dans les cas d'infections et de cancers.

Compte tenu de ses propriétés physiques favorables, de sa grande disponibilité et de son faible coût, l'isotope choisi pour la plupart des techniques d'imagerie en médecine nucléaire est le technétium-99m. Aux États-Unis, 68 pour cent des épreuves d'imagerie diagnostique en médecine nucléaire sont effectuées au moyen d'agents à base de technétium (*J. of Nuc. Med.*, mars 1998).

L'équipe de recherche d'AnorMED, grâce à ses connaissances approfondies sur la chimie des liaisons aux métaux, a mis au point une nouvelle méthode pour fixer le technétium-99m aux molécules biologiques, y compris aux anticorps et aux peptides, avec une spécificité plus grande à l'endroit de cibles pathologiques. Étant donné que le technétium-99m est un isotope apprécié en médecine nucléaire, il est jugé important qu'il puisse se lier à d'autres molécules spécifiques à certaines maladies. Le groupe de recherche d'AnorMED a découvert une nouvelle molécule d'hydrazine aromatique, le lieur HYNIC (hydrazinonicotinamide). Ce même lieur peut être utilisé pour connecter le technétium-99m à différentes molécules biologiques spécifiques à certains problèmes de santé, comme les caillots sanguins, les infections ou les tumeurs. Ces propriétés chimiques de liaison permettent le marquage des molécules biologiques au moyen de trousseaux radiopharmaceutiques pratiques, caractéristique appréciée dans le milieu hospitalier. La grande efficacité de marquage obtenue avec le lieur HYNIC, dont témoignait récemment un article de synthèse scientifique consacré au domaine, ouvre la voie à une amélioration de la qualité des images et à un dépistage plus efficace de la maladie par rapport à d'autres techniques d'imagerie (*Bioconjugate Chemistry*, 1997).

DuPont Merck, chef de file en matière de produits radiopharmaceutiques diagnostiques, utilise le lieur HYNIC pour la mise au point de produits radiopharmaceutiques destinés au dépistage et au diagnostic de différentes pathologies. DuPont Merck détient les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation du lieur HYNIC et assume tous les coûts associés au développement et à la commercialisation des produits diagnostiques énumérés plus bas. (Se reporter sous la rubrique « Partenariats »).

DMP-444

DuPont Merck est à mettre au point le DMP-444, un agent de dépistage de la thrombose veineuse profonde (« TVP »), dans le cadre d'essais cliniques de phase II actuellement en cours. La TVP se définit par la présence d'un caillot sanguin fibreux et épais, ou thrombus, formé dans les veines et plus particulièrement, dans les veines des membres inférieurs. Les patients qui en sont atteints sont exposés à un risque d'embolie pulmonaire; l'embolie pulmonaire survient lorsqu'un caillot sanguin se détache et est acheminé vers les poumons, empêchant ainsi l'irrigation sanguine des poumons. Un agent d'imagerie radiodiagnostique pour le dépistage de la TVP, comme le DMP-444, peut contribuer à déterminer quels patients seraient les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement antithrombotique.

RP-517

DuPont Merck a procédé à l'examen et à la sélection d'un nouvel agent, le RP-517 pour le dépistage de l'inflammation et de l'infection. Ce produit en est actuellement au stade des études précliniques. La capacité de visualiser le siège d'une infection est particulièrement utile dans les cas de fièvre d'étiologie inconnue et d'infection postopératoire. La localisation du foyer infectieux peut faciliter le traitement de ces infections par drainage chirurgical et permet ensuite de vérifier l'efficacité de l'antibiothérapie. Cet agent devrait franchir l'étape des évaluations cliniques dans le cadre d'une étude de phase I à la fin de 1998.

Agent d'imagerie pour le dépistage du cancer

AnorMED et DuPont Merck collaborent à l'heure actuelle à la mise au point d'un agent destiné aux épreuves d'imagerie pour le dépistage du cancer. Les tests en sont au stade préclinique. Il s'agit d'un projet qui peut avoir d'importantes retombées pour le dépistage précoce du cancer et pour l'établissement d'un plan de traitement chez les patients dont les tumeurs ont été localisées.

Marché de l'imagerie diagnostique

Aux États-Unis, on a estimé le marché des produits radiopharmaceutiques diagnostiques à environ 531 millions de dollars US en 1996. À lui seul, le marché des États-Unis représente environ 48 pour cent des revenus générés par les produits radiopharmaceutiques à l'échelle mondiale. Le taux de croissance au cours des cinq dernières années a été d'environ huit pour cent par année et cette augmentation devrait s'intensifier à mesure que l'on découvrira de nouvelles applications pour différents domaines de la médecine comme l'oncologie (*J. of Nuc. Med.*, mars 1998).

Stratégie commerciale

AnorMED prévoit poursuivre et diversifier ses activités de recherche-développement pharmaceutiques par le biais de la stratégie suivante :

Expansion du potentiel de recherche pharmaceutique. Pour améliorer sa capacité à trouver et à élaborer sans cesse de nouveaux produits candidats, AnorMED diversifie son potentiel de recherche biologique. AnorMED s'intéresse à la recherche de nouvelles cibles enzymatiques des métaux et d'enzymes et récepteurs pouvant être inhibés par les médicaments dérivés des métaux. Cela exigera l'ajout d'installations pour la biologie moléculaire, l'enzymologie, la sélection rapide en cours d'élaboration et la biologie structurale qui permettraient à AnorMED de produire ces protéines cibles et d'en évaluer les inhibiteurs potentiels. Conjointement avec les activités internes décrites précédemment, AnorMED continuera d'évaluer les possibilités intéressantes d'obtention de licences.

Maintenir une proche collaboration avec des laboratoires de classe mondiale afin de trouver et de mettre à l'épreuve de nouveaux composés importants au stade préclinique. Les chercheurs d'AnorMED travaillent en proche collaboration avec le comité consultatif scientifique de la société et de nombreux associés de recherche et collaborateurs afin de trouver les domaines de la médecine comportant des marchés potentiels importants pour l'utilisation des métaux et des composés se liant aux métaux. Les idées originales sont d'abord testées dans le cadre d'une synthèse interne des prototypes de composés; cette étape est suivie d'une sélection

à l'interne reposant sur des expériences biochimiques ou des cultures cellulaires. Si les résultats sont intéressants à ce stade, des collaborateurs de l'extérieur, qui sont des chefs de file dans leur domaine, sont invités à effectuer des tests plus approfondis.

Assurer la transition des composés prometteurs vers l'étape initiale des essais cliniques. AnorMED a l'intention d'ajouter une valeur supplémentaire à ses produits candidats en les menant jusqu'aux essais cliniques de phase II, pour confirmer leur efficacité chez l'être humain avant de négocier les modalités financières de ses partenariats. AnorMED pourrait établir des partenariats plus tôt durant l'élaboration des produits, soit aux stades préclinique ou de phase I, si de telles collaborations s'avéraient utiles pour accélérer substantiellement la mise au point d'un produit et améliorer les chances qu'il connaisse un succès clinique et commercial. Pour exploiter davantage le potentiel d'AnorMED à ce chapitre, la société est actuellement à la recherche d'un directeur médical qui collaborera à la conception et à la réalisation des essais cliniques. À l'heure actuelle, ces tâches sont majoritairement assurées par des collaborateurs de l'extérieur et par des sous-traitants, avec l'aide d'experts-conseils triés sur le volet pour leurs compétences en matière de recherche clinique et de réglementation.

Élargir les capacités de développer les procédés. AnorMED prévoit élargir ses possibilités au chapitre de l'élaboration des procédés pour la synthèse de ses produits candidats. L'équipe de recherche d'AnorMED possède une vaste expérience en ce domaine, puisqu'elle a travaillé aux différents aspects du développement et de la formulation chimique des procédés nécessaires en vue de l'approbation de plusieurs médicaments par les autorités de réglementation, notamment le carboplatine, le JM-216 et l'AMD-3100. On s'attend à ce que la fabrication à l'échelle commerciale soit effectuée par des sous-traitants, étant donné qu'on trouve sur le marché de nombreuses entreprises efficaces qui peuvent se charger pour un coût raisonnable d'effectuer la synthèse des ingrédients actifs en vrac et des produits médicamenteux finis tout en se conformant aux BPF. La forme posologique finale de l'AMD-3100 pour les essais cliniques a récemment été fabriquée par l'un de ces sous-traitants.

Établir des partenariats pour les essais finaux et la commercialisation. La société cherchera à établir des partenariats avec de grandes firmes pour mener à bien les essais cliniques de phase III, soumettre des NDA (PDN) et, ultimement, pour commercialiser ses produits. Cela permettra à la société d'éviter les risques financiers inhérents à la conduite de grands essais cliniques multicentriques de phase III et les importants investissements de ressources et d'argent nécessaires pour former une équipe de vente efficace sur ces marchés.

Partenariats

La société travaille au développement de ses produits candidats tant indépendamment qu'en collaboration avec des sociétés pharmaceutiques établies ou d'autres associés convenables. Les sociétés avec qui elle s'associe peuvent fournir les ressources financières, les capacités de recherche-développement et de fabrication et l'infrastructure nécessaire à la vente et au marketing dont AnorMED a besoin pour commercialiser ses produits potentiels. Les partenariats de la société, dont certains ont été conclus à l'origine par JM et cédés à AnorMED aux termes de la convention relative au transfert d'actifs, sont décrits ci-après. Se reporter sous la rubrique « Contrats importants ».

Zeneca Pharmaceuticals. En date du 31 mars 1998, AnorMED a conclu une convention avec Zeneca aux termes de laquelle elle a concédé sous licence exclusive à Zeneca son nouvel agent anticancéreux AMD-473 afin que Zeneca Pharmaceuticals, unité d'exploitation de Zeneca, prenne en charge son développement et sa commercialisation.

Zeneca a versé, dans le cadre de cette convention, un paiement initial de 8,6 millions de dollars à la société, en contrepartie de droits sur les brevets et en reconnaissance des efforts déployés par AnorMED à ce jour pour la recherche et le premier stade du développement du AMD-473. La convention prévoit aussi le versement de paiements d'étape à AnorMED au fur et à mesure que seront atteints certains objectifs relatifs au développement et à la commercialisation. De plus, aux termes de la convention, la société recevra des redevances à deux chiffres à un taux qui s'accroîtra en fonction des ventes de produit réalisées. Zeneca prendra en charge tous les frais et sera responsable du développement et de la commercialisation à l'échelle mondiale du AMD-473. L'une ou l'autre des parties à la convention peut mettre fin à la licence en cas de manquement aux obligations importantes leur incombant aux termes de celle-ci ou, dans certaines circonstances, si Zeneca

n'atteint pas certains objectifs déterminés. Aux termes de cette convention de licence, Zeneca a le droit de mettre fin au développement du produit en tout temps avant qu'il ne soit approuvé. À la résiliation de la convention de licence, tous les droits sur la technique sous-jacente retourneront à AnorMED.

DuPont Merck. DuPont Merck détient, en vertu d'une sous-licence concédée par Ortho Pharmaceutical Corporation, Inc. (« Ortho »), une licence d'utilisation exclusive de la technique des lieux HYNIC d'AnorMED destinés à des applications autres que l'oncologie. La société avait, à l'origine, concédé les droits d'utilisation de la technique pour des applications autres que l'oncologie à Ortho qui, le 7 juin 1994, les a concédés en vertu d'une sous-licence à Dupont Merck. Les modalités de la convention de licence initiale prévoient le versement par Ortho à AnorMED de redevances et de paiements d'étape liés aux ventes nettes d'agents pour des applications autres que l'oncologie, y compris les infections et les thromboses. DuPont Merck, chef de file mondial dans le domaine des produits radiopharmaceutiques, est responsable du développement clinique, de la fabrication et du marketing des produits. L'une ou l'autre des parties à la convention de licence peut y mettre fin en cas de manquement aux obligations importantes leur incombant aux termes de celle-ci ou, dans certaines circonstances, si certains objectifs déterminés ne sont pas atteints. À la résiliation de la convention de licence, les droits sur la technique sous-jacente retourneront à AnorMED.

Le 15 décembre 1996, AnorMED et DuPont Merck ont conclu une convention de licence conférant à DuPont Merck une licence mondiale exclusive d'utilisation de la technique des lieux HYNIC d'AnorMED destinés à des applications d'oncologie. Aux termes de cette convention de licence, DuPont Merck financera une partie de la recherche de la société et versera des paiements d'étape pour chaque produit au fur et à mesure qu'il avancera dans le processus de réglementation. DuPont Merck versera à AnorMED des redevances liées aux ventes nettes de produits à l'échelle mondiale. DuPont Merck est en droit de mettre fin au développement prévu par cette convention de licence à n'importe quel moment avant que le produit soit approuvé. AnorMED est en droit de résilier la convention de licence dans certains cas, y compris le cas où DuPont Merck ne respecterait pas certaines dates cibles. À la résiliation de la convention de licence, tous les droits sur la technique sous-jacente retourneront à AnorMED.

Shire Pharmaceuticals. Le 2 février 1996, Shire a levé l'option qui lui avait été octroyée en vertu d'une convention datée du 10 janvier 1995 et qui lui permettait d'acquérir une licence exclusive mondiale sur le brevet d'AnorMED relatif aux agents de terres rares contre l'hyperphosphatémie. En contrepartie de cette licence, Shire versera des redevances à AnorMED liées aux ventes mondiales des produits visés par la licence. Shire a pris en charge, conformément aux modalités de la convention de licence, tous les frais de développement et de commercialisation de Lambda. L'une ou l'autre des parties peut mettre fin à la licence en cas de manquement aux obligations importantes leur incombant aux termes de celle-ci ou, dans certaines circonstances, si certains objectifs déterminés ne sont pas atteints. Aux termes de cette convention de licence, Shire a le droit de mettre fin au développement du produit en tout temps avant qu'il ne soit approuvé. À la résiliation de la convention de licence, tous les droits sur la technique sous-jacente retourneront à AnorMED.

Collaboration avec des centres de recherche

Pour AnorMED, l'un des importants aspects de la stratégie appliquée à l'élaboration de ses produits repose sur la mise en place de collaborations avec des centres de recherche possédant déjà les ressources et l'expertise indispensables à la réalisation des programmes d'AnorMED. Ces collaborations offrent à AnorMED un accès à des modèles d'expérimentation *in vivo* et *in vitro* qu'il serait difficile et coûteux d'établir à l'interne. Dans le cadre de chacune de ces collaborations, la société détient une licence exclusive sur toute technologie brevetée ou pouvant être brevetée mise au point en vertu de la convention de recherche ou un droit lui conférant une licence exclusive, conformément à des modalités commercialement raisonnables. (Se reporter sous la rubrique « Convention de versement de redevances antérieures »). AnorMED collabore à l'heure actuelle avec les centres de recherche énoncés ci-après :

Cancer Research Campaign, Londres, R.-U. Le 11 février 1998, AnorMED a signé un contrat avec le CRC pour la conduite d'essais précliniques et de phase I sur l'AMD-473. Cet essai sera mené au Royal Marsden Hospital, un centre de premier plan où l'on teste de nouveaux traitements antinéoplasiques. Depuis le 31 mars 1998, les coûts de cette collaboration ont été assumés par Zeneca.

Institut Rega, Louvain, Belgique. Le 22 juin 1987, JM a conclu une convention de recherche avec l'institut Rega, un laboratoire de virologie de la Katholieke Universiteit. La convention a été cédée à AnorMED en vertu de la convention relative au transfert d'actifs (Se reporter sous la rubrique « Contrats importants ») et a été modifiée par AnorMED et l'institut Rega le 1^{er} avril 1998. Le professeur De Clercq, de l'institut Rega, est un spécialiste de renommée internationale de la chimiothérapie antivirale et fait partie du comité consultatif scientifique d'AnorMED. L'institut Rega sera responsable de la sélection initiale des produits anti-VIH d'AnorMED et peut également se charger de l'évaluation de la biodisponibilité orale des nouvelles molécules, élément central du plan de recherche.

Beth Israel Deaconess Medical Centre, Boston, Massachusetts. Le 15 avril 1997, AnorMED a conclu une convention de collaboration aux fins de recherche avec le Beth Israel Deaconess Medical Centre afin d'évaluer les piègeurs du NO dans des modèles de maladies inflammatoires de l'intestin. Le D^r Mitchell Fink, directeur du service de chirurgie de ce centre, fait partie du comité consultatif scientifique de la société et collabore avec l'équipe de recherche d'AnorMED depuis 1995. Le renouvellement de cette convention de collaboration est sujet à un examen annuel.

Institute of Cancer Research, Sutton, R.-U. Le 15 novembre 1989, JM a conclu une convention de collaboration avec l'IRC, un grand centre de recherche sur le cancer, pour l'évaluation de nouveaux antinéoplasiques. La convention a été cédée à AnorMED, puis par la suite, modifiée le 25 février et le 24 mars 1998.

Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta. Le 24 juillet 1997, AnorMED a conclu une convention de collaboration aux fins de recherche avec l'Université de l'Alberta et MM. I. Meyers et D.H. Johnson afin d'entreprendre une recherche sur le rôle du NO et de ses piègeurs dans la chirurgie cardiaque.

Université de Barcelone, Barcelone, Espagne. Le 18 février 1998, AnorMED a conclu une convention d'option avec l'Université de Barcelone au sujet de ses brevets pour une gamme de nouveaux agents antitumoraux à base de platine. AnorMED assumera les frais engagés par l'université pour le brevet pendant un an à compter de la passation de l'accord, alors qu'AnorMED évalue les molécules. À la fin de cette période, AnorMED a le choix d'acquitter les frais de licence et d'acquérir une licence exclusive internationale de propriété intellectuelle pour l'agent antinéoplasique.

Conventions de versement de redevances antérieures

En vertu de la convention relative au transfert d'actifs, AnorMED a pris en charge les obligations de JM aux termes de plusieurs conventions de versement de redevances antérieures liées à des transferts de propriété intellectuelle et, dans certains cas, à des avances de fonds de recherche-développement, de sociétés et chercheurs avec qui JM a collaboré.

Ainsi, la société doit verser des redevances à divers taux, en fonction des revenus tirés des ventes de produits et, dans certains cas, des paiements d'étape ou des droits de licence, à Ortho, pour les produits DMP-444 et RP-517 (limitées à la totalité des sommes reçues d'Ortho pour la recherche-développement), à l'institut Rega, pour le produit AMD-3100, à ICR, pour le produit AMD-473, à l'université de l'État de New York, pour certains produits de lieurs HYNIC, à Novartis AG, pour le produit AMD-3100, et à SmithKline Beecham, pour le produit Atiprimod.

Propriété intellectuelle

AnorMED considère ses brevets et autres droits exclusifs comme des assises à partir desquelles elle peut construire une société pharmaceutique et assurer son succès. Par conséquent, la société compte déposer assidûment des demandes de brevet à l'échelle mondiale pour protéger ses découvertes.

La société dépend également de ses secrets commerciaux, de son savoir-faire, de ses innovations technologiques continues et de ses conventions de licence pour assurer sa position par rapport à la concurrence et la maintenir. AnorMED détient des droits sur 33 brevets ou demandes de brevet aux États-Unis visant la technique de la société, ainsi que sur des demandes correspondantes déposées dans d'autres pays pour la plupart de ces brevets et demandes de brevet. De ceux-ci, onze ont été déposées par JM et cédées à AnorMED et 22 ont

été déposées par des sociétés associées d'AnorMED qui ont toutes cédé des droits commerciaux à AnorMED ou à JM, de tels droits ayant été cédés à AnorMED aux termes de la convention relative au transfert d'actifs. Se reporter sous la rubrique « Contrats importants ». À ce jour, quatorze brevets ont été émis aux États-Unis. Tout comme d'autres sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie ayant déposé des demandes de brevet, la société ne sait pas si les brevets demandés lui seront accordés, ni si tous brevets émis, le cas échéant, protégeront suffisamment ses droits exclusifs ou s'ils pourront être contournés ou invalidés. La société doit payer des droits de licence ou des redevances pour chaque licence ou autre droit commercial qui lui est concédé. Se reporter sous la rubrique « Facteurs de risque ».

En plus des mesures prises en vue de l'obtention de brevets décrites ci-dessus, la société dépend également de ses secrets commerciaux, de son savoir-faire et de ses innovations technologiques continues pour assurer sa position par rapport à la concurrence et la maintenir. AnorMED a comme politique de demander à ses employés, à ses consultants, aux membres du comité consultatif scientifique et aux parties avec lesquelles elle conclut des conventions de collaboration de signer des conventions de confidentialité dès qu'ils entrent à son service ou commencent à faire affaire avec elle. Ces conventions protègent le caractère confidentiel de tous les renseignements confidentiels développés ou appris dans le cadre de leurs relations avec AnorMED. Des conventions conclues avec les cadres scientifiques de la société prévoient que toutes les inventions résultant du travail effectué pour AnorMED, utilisant ses biens ou ayant trait à ses activités et qui sont conçues ou mises au point par la personne en question pendant qu'elle est à l'emploi de la société demeurent la propriété exclusive d'AnorMED dans la mesure permise par la loi.

Concurrence

Sur la base de son étude du marché, AnorMED ne connaît l'existence d'aucune autre société qui applique la chimie de coordination des métaux à une aussi vaste gamme de besoins thérapeutiques et diagnostiques dans le domaine de la santé. D'autres sociétés, qui procèdent à des activités de recherche et développement sur des produits semblables aux produits thérapeutiques candidats de la société ou à des produits concurrents, ne se consacrent en général pas exclusivement aux médicaments à base de métaux. Les sociétés qui s'attardent à l'utilisation des composés de métaux à des fins médicales s'occupent principalement de leurs applications diagnostiques et AnorMED a établi un partenariat avec un chef de file mondial, DuPont Merck dans ce domaine.

Au sein d'un segment de marché donné, la concurrence est établie en fonction de l'efficacité, de l'innocuité d'un médicament, de sa facilité d'utilisation, de la fidélité des patients au traitement, de son prix, de sa commercialisation et de sa distribution. Les chances de succès d'AnorMED dans ce domaine dépendront de sa réussite et de celle de ces associés à concurrencer efficacement dans tous ces secteurs. Rien ne garantit que les concurrents de la société n'arriveront pas à mettre au point des produits qui soient plus efficaces que l'un ou l'autre des produits mis au point par la société ou qui rendraient les technologies et les produits d'AnorMED dépassés et non concurrentiels. Se reporter sous la rubrique « Facteurs de risque ».

Les paragraphes suivants proposent un survol de tous les principaux concurrents qui, à la connaissance des membres de la direction exercent des activités dans des domaines où la société évolue. Cette liste se fonde sur la perception actuelle de la direction et ne pourrait constituer une liste exhaustive de tous les concurrents de la société.

Médicaments antinéoplasiques à base de platine. Les principaux concurrents d'AnorMED dans le domaine des antinéoplasiques à base de platine sont, entre autres, Bristol-Myers Squibb, Sanofi SA, Sequus Pharmaceuticals Inc., Shionogi & Co. et Asta Medica SA.

Agents contre l'hyperphosphatémie. Les principaux concurrents d'AnorMED dans le domaine des nouveaux agents contre l'hyperphosphatémie comprennent GelTex Pharmaceuticals, Inc. et Vanguard Media PLC.

Médicaments contre le VIH. De nombreuses sociétés fabriquent des médicaments contre le VIH qui sont soit en cours d'élaboration ou approuvés aux fins de commercialisation. Les sociétés dont les produits entreraient en concurrence directe avec ceux d'AnorMED dans le domaine des médicaments contre le VIH qui inhibent la fusion virale sont, entre autres, Trimeris Inc. et Progenics Pharmaceuticals Inc.

Médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde. De nombreux antirhumatismaux modifiant l'évolution de la maladie font actuellement l'objet d'études cliniques. Ces traitements s'attardent en général à un aspect particulier du processus biologique arthritique. Les sociétés qui mettent au point des traitements reposant sur une technologie de l'ADN recombinant sont, entre autres, Immunex Corp., Anergen Inc., Amgen Inc., AutoImmune Inc., Biogen Inc., Cortech Inc., Immune Response Inc. et BioTechnology General Corp. Les sociétés qui mettent au point des traitements fondés sur la technologie des anticorps monoclonaux sont, entre autres, Celltech PLC, IDEC Pharmaceuticals Corp., Cytogen Corp., Centocor Inc., Xoma Corp. et Biogen Inc. Les sociétés qui mettent au point des médicaments à petites molécules sont notamment Angiotech Pharmaceuticals Inc. et Hoechst Marion Roussel, Inc.

Piégeurs de l'oxyde nitrique. Les principaux concurrents d'AnorMED dans le domaine des piégeurs de l'oxyde nitrique sont notamment : Apex Bioscience Inc., Medinox Inc. et Molichem Medicines Inc. Le produit d'Apex est une molécule à grosses protéines si on la compare aux piégeurs synthétiques de petites tailles d'AnorMED. Une autre approche pour la réduction des taux de NO dans les états pathologiques consiste à inhiber sélectivement l'enzyme i-NOS. À la connaissance d'AnorMED, plusieurs sociétés, y compris Searle et Glaxo Wellcome, sont dotées de programmes axés sur le développement d'inhibiteurs sélectifs de l'i-NOS.

Imagerie diagnostique. Les principaux concurrents d'AnorMED travaillant à la commercialisation ou à la mise au point de produits de type radiopharmaceutique pour les indications de la thrombose, de l'infection et du cancer sont notamment, Nycomed Amersham PLC, Mallinckrodt Inc., Diatide Inc., Pharmaceuticals Inc., Cytogen Corp., Palatin technologies Inc. et Immunomedics Inc.

Processus d'approbation des produits

La production et la fabrication des nouveaux produits candidats d'AnorMED et ses activités de recherche et développement sont sujets aux normes de réglementation appliquées à l'innocuité et à l'efficacité par les autorités gouvernementales. Au Canada, ces activités sont régies par la *Loi sur les aliments et drogues* (Canada) et les règlements afférents, le tout sous la supervision de la Direction générale de la protection de la santé (« DGPS »). Aux États-Unis, les médicaments et les produits biologiques sont soumis à la réglementation de la Food and Drug Administration (« FDA »). Les lois sur les brevets pharmaceutiques exigent l'octroi d'une autorisation aux établissements chargés de la fabrication, la conduite de recherches et de tests dûment contrôlés sur les produits, l'examen et l'approbation par les autorités publiques des résultats avant la commercialisation des produits et la conformité aux BPF durant leur fabrication au Canada comme aux États-Unis.

Les principales étapes à franchir avant l'obtention d'une approbation de commercialisation pour tout nouveau produit pharmaceutique quel qu'il soit au Canada et aux États-Unis, sont les suivantes :

- a) *Études précliniques.* On procède à des études précliniques sur des animaux de laboratoire pour vérifier la pharmacologie, l'efficacité et la toxicologie et pour élaborer la formule en fonction des résultats *in vivo*.
- b) *Essais cliniques de phase I.* Les essais cliniques de phase I consistent à tester un produit auprès d'un petit nombre de sujets humains afin de déterminer la toxicité du produit, la tolérabilité de la dose et ses propriétés pharmacocinétiques.
- c) *Essais cliniques de phase II.* Les essais cliniques de phase II mettent en général en jeu une population de patients plus nombreuse que pour les essais cliniques de phase I et sont menés pour mesurer l'efficacité d'un médicament chez des patients atteints de la maladie ou du problème de santé pour lequel le médicament est indiqué. Ces essais servent également à déterminer à court terme les possibles effets secondaires et risques courants chez un groupe plus nombreux de patients.
- d) *Essais cliniques de phase III.* Les essais cliniques de phase III supposent la conduite de tests auprès d'une plus grande population de patients dans des sites géographiquement dispersés (essais multicentriques) en vue de confirmer l'innocuité et l'efficacité cliniques. Ces essais permettent également de recueillir des renseignements à partir desquels on peut établir le rapport global avantages-risques associé au médicament et rédiger la base du libellé de l'étiquette du produit.

Deux facteurs clés influent sur la rapidité avec laquelle les essais cliniques passent d'une étape à l'autre. Il s'agit d'une part de l'efficacité du recrutement des patients devant participer au programme de recherche et de l'existence ou non de traitements efficaces contre la maladie que l'on cherche à traiter au moyen du nouveau médicament. Le recrutement des patients dépend fortement de l'incidence et de la gravité de la maladie, des traitements offerts et des effets secondaires possibles du médicament étudié. Il faut qu'une présentation de DNR soit soumise et acceptée par la DGPS ou la FDA, selon le cas, avant le début de chaque phase des essais cliniques chez l'être humain. La demande de DNR doit contenir les renseignements spécifiés, notamment les résultats des tests précliniques ou cliniques terminés au moment où la présentation de DNR est soumise. De plus, étant donné que le mode de fabrication peut avoir une incidence sur l'efficacité et l'innocuité du médicament, il faut présenter les données sur les méthodes et les normes de fabrication ainsi que sur la stabilité de la substance médicamenteuse et de sa forme posologique pour que la DGPS puisse vérifier que le produit, qui pourrait éventuellement être vendu au public, ait la même composition que lors des essais cliniques ayant servi à confirmer son efficacité et son innocuité. Les méthodes de fabrication et la procédure de contrôle de la qualité doivent être en place pour que la molécule soit considérée relativement pure, essentiellement indemne de toute contamination et uniforme à tous points de vue pour ce qui est de la qualité.

Une fois tous les essais cliniques terminés, les résultats sont soumis à la DGPS dans le cadre d'une présentation de drogue nouvelle (« PDN »), ou à la FDA dans le cadre d'une demande d'homologation de produit ou New Drug Application (« NDA ») en vue de l'obtention de l'approbation visant à commencer à commercialiser le médicament. La société prévoit que l'approbation de commercialisation par la DGPS et la FDA pour la majorité de ses produits sera accordée dans les douze à 36 mois suivant la date d'une PDN au Canada ou d'une NDA aux États-Unis. De plus, une demande d'autorisation de l'établissement doit être soumise à la DGPS ou à la FDA et approuvée selon le cas pour la fabrication d'un produit et les sites de recherche doivent faire la preuve que les normes de BPF ont été respectées tout au long de l'évaluation préclinique et clinique. La DGPS et la FDA peuvent exiger l'établissement de programmes de surveillance post-commercialisation pour vérifier les effets secondaires du produit. Les résultats des programmes de surveillance post-commercialisation peuvent limiter ou faciliter la commercialisation ultérieure des produits. En cas de problème grave d'innocuité ou d'efficacité mettant en cause un produit approuvé, la DGPS ou la FDA pourrait être forcée d'exiger le retrait du produit du marché et son rappel.

Le succès d'AnorMED ou de ses associés à obtenir éventuellement l'autorisation de commercialiser les produits actuellement en cours d'élaboration dépendra de leur aptitude à se conformer aux exigences des agences de réglementation internationales chargées de régir la fabrication, le contrôle de la qualité, l'évaluation préclinique et les tests cliniques appliqués aux DNR. Selon les circonstances entourant l'évaluation clinique d'un produit candidat, AnorMED peut elle-même entreprendre des essais cliniques, mandater des organismes de recherche sous-traitants pour la conduite d'essais cliniques ou se fier à ses associés pour ce type d'activités. La société estime que cette approche lui permettra de prendre des décisions rentables au chapitre du développement, et ce, dans des délais raisonnables.

Élaboration des procédés et fabrication

Pour l'instant, AnorMED ne prévoit aucunement établir des installations de fabrication pour la production commerciale de ses produits candidats en cours d'élaboration. La stratégie d'AnorMED est de développer, de fabriquer et de commercialiser ses produits thérapeutiques par l'entremise d'ententes avec d'importantes sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie et elle se fiera à ces sociétés, à ses licenciés et autres personnes morales pour la fabrication et la commercialisation de ses produits à l'échelle industrielle. Rien ne peut toutefois garantir que la société pourra conclure des ententes satisfaisantes avec ces parties, que ces ententes fonctionneront ou que ces associés arriveront à développer un potentiel de fabrication suffisant pour atteindre l'échelle industrielle.

Ressources humaines

Au 30 avril 1998, AnorMED comptait 27 employés, dont dix-huit détiennent des diplômes d'études supérieures en sciences ou en commerce; notamment treize d'entre eux détiennent un diplôme de doctorat ou de maîtrise ès sciences. Parmi tous les employés de la société, dix-huit participent ou appuient directement les

activités de recherche et développement et neuf s'occupent du développement commercial et d'activités financières et administratives. Se reporter sous la rubrique « Direction ». De plus, AnorMED a établi des ententes contractuelles avec plusieurs chercheurs dans un certain nombre d'établissements universitaires. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Collaboration avec des centres de recherche ». Pour compléter son expertise interne, AnorMED s'est adjoint la collaboration d'experts-conseils dans un certain nombre de domaines, y compris le développement commercial et la réglementation. Tout le personnel a signé une entente de non-divulgaration avec la société.

Installations

Le siège social et le principal laboratoire d'AnorMED sont situés à Langley, en Colombie-Britannique, au Canada. Les 16 000 pieds carrés de l'établissement abritent actuellement un laboratoire moderne et les bureaux de l'administration. AnorMED a déménagé ses installations en février 1998 en contractant un bail de dix ans, avec possibilité de le renouveler trois fois pour une période de cinq ans. Le loyer annuel moyen s'évalue à environ 215 000 \$ pour la durée du bail. À compter du 1^{er} juin 1998, la société louera 11 000 pieds carrés additionnels pour la réalisation de ses plans d'expansion future, y compris la construction de laboratoires de biologie, d'analyse et de chimie et les espaces de bureaux correspondants; ces baux représentant une somme d'environ 150 000 \$ par année.

FACTEURS DE RISQUE

Un placement dans les actions ordinaires comporte des risques très élevés et devrait être considéré comme spéculatif en raison de la nature des activités de la société et parce que ses produits candidats sont encore au stade de la recherche et du développement. La société a subi des pertes et prévoit en subir d'autres.

En plus des autres renseignements que contient le présent prospectus, les souscripteurs éventuels devraient tenir compte des facteurs suivants lorsqu'ils envisagent un placement dans les titres offerts par les présentes.

Société débutante

Constituée en 1996, AnorMED est au premier stade de son développement. De plus, elle n'a pas encore achevé de développer ses produits et, par conséquent, n'a pas encore commencé à les commercialiser ni à en tirer un revenu. Avant de pouvoir commercialiser ses produits, AnorMED devra obtenir des investissements et procéder à des essais cliniques supplémentaires considérables. Si AnorMED désire terminer le développement de son portefeuille de candidats de produits, elle devra, avec ses associés, affecter des sommes significatives à des recherches et essais cliniques qui peuvent être très longs. On ne peut garantir que les produits d'AnorMED satisferont les normes réglementaires applicables, obtiendront les approbations requises des autorités de réglementation, pourront être fabriqués en quantités commerciales à un coût raisonnable ou pourront être commercialisés avec succès. La plupart des produits d'AnorMED ne seront pas sur le marché avant plusieurs années.

Absence de revenus en provenance des produits; pertes d'exploitation passées

AnorMED n'a, à ce jour, tiré aucun revenu de la vente de ses produits. Depuis sa constitution le 31 mars 1998, AnorMED a accumulé des pertes nettes d'environ 13,8 millions de dollars et elle s'attend à ce que ces pertes augmentent à court terme pendant qu'elle entreprendra des essais cliniques et tentera d'obtenir les approbations requises des autorités de réglementation pour vendre ses produits. AnorMED s'attend à continuer à subir des pertes d'exploitation substantielles tant que ses ventes de produits et redevances ne produiront pas suffisamment de revenus pour financer ses activités poursuivies.

Besoins de financement supplémentaire et accès au capital

Depuis sa constitution, AnorMED a réuni environ 29,8 millions de dollars, déduction faite de ses frais de placement, au moyen de la vente d'actions dans le cadre de placements privés. AnorMED aura besoin de

fonds supplémentaires considérables pour poursuivre sa recherche-développement, entreprendre les essais cliniques prévus et obtenir les approbations requises des autorités de réglementation. Elle pourra réunir les fonds nécessaires à ces activités au moyen de financements par actions ou par emprunt dans le cadre de placements privés ou d'appels public à l'épargne, de conventions de collaboration conclues avec des sociétés pharmaceutiques ou d'autres sources. Des financements par actions supplémentaires pourraient diluer considérablement l'avoir des actionnaires d'AnorMED. On ne peut assurer que des capitaux supplémentaires pourront être obtenus, ni qu'ils pourront être obtenus selon des modalités acceptables, afin de permettre à AnorMED de commercialiser ses produits. Outre des contrats de location de certains biens de production, AnorMED n'a conclu aucune entente de financement bancaire et rien ne garantit qu'elle sera en mesure de conclure une telle entente selon des modalités satisfaisantes. Se reporter sous la rubrique « Analyse par la direction — Liquidités et ressources en capital ».

Brevets et droits exclusifs

La réussite d'AnorMED dépendra en partie de sa capacité d'obtenir des brevets, de protéger ses secrets commerciaux et d'exercer ses activités sans enfreindre les droits exclusifs de tiers et sans que des tiers ne transgressent ses droits. AnorMED a déposé des demandes de brevets aux États-Unis, au Canada et ailleurs, et poursuit activement ces démarches. Les droits de sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie en matière de brevets peuvent être très aléatoires et comporter des questions complexes sur le plan juridique et des faits. Par conséquent, on ne peut assurer que les demandes de brevets d'AnorMED porteront fruit, qu'AnorMED développera d'autres produits exclusifs brevetables, que les brevets accordés à AnorMED ou que ceux qui ont déjà été accordés lui procureront des avantages par rapport à ses concurrents ou qu'ils ne seront pas contestés par des tiers, que les brevets détenus par d'autres ne l'entraveront pas dans ses activités, ni que des tiers ne seront pas en mesure de contourner les brevets d'AnorMED. De plus, on ne peut garantir que d'autres ne développeront pas de façon indépendante des produits semblables, ne reproduiront pas les produits d'AnorMED ni, dans le cas où des brevets seraient accordés à AnorMED, ne concevraient pas des produits en contournant les produits brevetés d'AnorMED.

AnorMED pourrait être tenue de demander des licences à des tiers afin d'éviter d'enfreindre leurs brevets ou d'autres droits exclusifs. Rien ne garantit que les licences requises relativement à de tels brevets ou droits exclusifs pourront être obtenues, ni qu'elles pourront être obtenues selon des modalités acceptables pour AnorMED. L'incapacité d'obtenir de telles licences pourrait retarder le lancement de produits, voire empêcher AnorMED de développer, fabriquer ou vendre des produits exigeant des licences.

Nombre de sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie et d'établissements de recherche et d'enseignement ont développé des techniques, déposé des demandes de brevet ou obtenu des brevets pour diverses techniques qui pourraient être reliés aux activités de la société ou avoir une incidence sur celles-ci. Certaines de ces techniques ou demandes ou certains de ces brevets pourraient être incompatibles avec les techniques ou les demandes de brevet de la société. Une telle incompatibilité pourrait limiter la portée des brevets accordés à la société, le cas échéant, ou faire en sorte que les demandes de brevet de la société lui soient refusées. En outre, si des brevets touchant aux activités de la société sont accordés à d'autres sociétés, on ne peut garantir que la société pourrait obtenir des licences visant ces brevets à un coût raisonnable, ni qu'elle pourrait développer ou obtenir des techniques de rechange. L'incapacité d'obtenir de telles licences pourrait retarder le lancement de produits, voire empêcher AnorMED de développer, fabriquer ou vendre des produits exigeant une licence. De plus, AnorMED pourrait avoir à engager des frais considérables pour se défendre en cas d'actions pour contrefaçon de brevets intentées contre elle ou en cas d'actions qu'elle serait tenue d'intenter à des tiers pour faire déclarer invalides de tels brevets.

Étant donné que les demandes de brevet aux États-Unis sont tenues secrètes jusqu'à ce que les brevets soient accordés ou que les autorités étrangères équivalentes, le cas échéant, les annoncent, et étant donné que l'annonce de découvertes dans la documentation scientifique ou relative aux brevets est souvent décalée par rapport aux découvertes, il est difficile pour la société de déterminer avec certitude lequel d'elle ou d'un concédant de licence a été le premier à créer une invention visée par une demande de brevet ou à déposer une demande de brevet pour une telle invention. De plus, la société pourrait avoir à participer à une procédure en matière de conflit à la demande du Patent and Trademark Office des États-Unis pour déterminer la priorité

d'invention, ce qui pourrait entraîner des frais considérables pour la société même si l'issue de la procédure était en sa faveur. Rien ne garantit à la société que ses brevets, s'ils lui sont accordés, seront jugés valides ou exécutoires par un tribunal ou qu'il sera déterminé que les techniques ou produits d'un concurrent enfreignent ses brevets.

Il se peut qu'une grande partie du savoir-faire et de la technique d'AnorMED ne puisse pas être brevetée. Pour protéger ses droits, AnorMED exige que ses employés, consultants, conseillers et collaborateurs concluent des conventions de confidentialité. Rien ne garantit, toutefois, que ces conventions protégeront réellement les secrets commerciaux, le savoir-faire ou d'autres renseignements exclusifs d'AnorMED dans le cas où ils seraient utilisés ou divulgués sans autorisation. En outre, le développement indépendant par des concurrents de techniques concurrentes pourrait nuire aux activités d'AnorMED, particulièrement dans le cas où AnorMED n'obtiendrait que peu ou pas de protection sous forme de brevets. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Propriété intellectuelle ».

Réglementation gouvernementale

Aux États-Unis et au Canada, la fabrication et la vente de produits thérapeutiques et diagnostiques destinés aux êtres humains sont régies par diverses lois et divers règlements. En vertu de cette législation, les installations de fabrication de ces produits doivent être approuvées, la recherche et les essais relatifs à ces produits doivent être contrôlés et une demande, qui doit contenir des données relatives à la fabrication et des données cliniques et précliniques, doit être déposée, puis étudiée et approuvée par les autorités, avant que la commercialisation des produits ne soit autorisée, une fois établies l'innocuité et l'efficacité des produits pour chaque usage visé, le respect des BPF aux stades de la production et de la conservation et le contrôle des activités de commercialisation, y compris la publicité et l'étiquetage.

Les produits auxquels AnorMED travaille actuellement exigeront des mises au point considérables, des essais précliniques et cliniques et des investissements substantiels avant de pouvoir être commercialisés. Le processus d'obtention des approbations des autorités de réglementation peut être dispendieux et très long, et on ne peut garantir que la société réussira à développer avec succès des produits supplémentaires, que des essais cliniques démontreront leur innocuité et leur efficacité ou qu'ils obtiendront les approbations requises des autorités de réglementation. Des restrictions semblables existent sur les marchés à l'extérieur des États-Unis et du Canada. Les souscripteurs éventuels doivent comprendre les risques, problèmes, retards, dépenses et difficultés auxquels peut être confrontée la société en raison de l'imposante réglementation qui régit ses activités.

Évolution technologique rapide et forte concurrence

AnorMED exerce ses activités dans un domaine qui évolue rapidement. D'autres produits et traitements qui feront directement concurrence aux produits qu'AnorMED tente de développer et de commercialiser existent déjà ou sont en train d'être développés. La concurrence que livrent les sociétés pharmaceutiques entièrement intégrées et les sociétés de biotechnologie établies est forte et s'intensifiera sans doute encore davantage. La plupart de ces sociétés ont des ressources financières et une expertise considérablement plus importantes que celles d'AnorMED à consacrer à la découverte et au développement, à la fabrication, aux essais précliniques et cliniques, à l'obtention des approbations des autorités de réglementation et à la commercialisation. Des sociétés plus petites pourraient également s'avérer des concurrents significatifs, surtout si elles concluent des ententes de collaboration avec de grandes sociétés pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologie établies. Bon nombre de ces concurrents ont des produits importants qui sont déjà approuvés ou qu'ils développent à l'heure actuelle et de vastes programmes de découverte et de développement bénéficiant d'un financement considérable. Des établissements d'enseignement, des organismes gouvernementaux et d'autres organismes de recherche publics et privés exercent également des activités de recherche, déposent des demandes de brevet et concluent des ententes de collaboration visant des produits thérapeutiques, le développement clinique et le marketing. Ces sociétés et établissements font concurrence à AnorMED pour recruter et conserver un personnel scientifique et de gestion hautement qualifié. Outre les facteurs susmentionnés, la concurrence à laquelle sera confrontée AnorMED portera sur l'efficacité et l'innocuité des produits, le délai d'obtention des approbations des autorités de réglementation et l'étendue de ces approba-

tions, la disponibilité des produits, les capacités en matière de marketing et de vente, les assurances de remboursement, le prix et la situation par rapport aux brevets. On ne peut assurer que les concurrents d'AnorMED ne développeront pas des produits plus efficaces ou plus abordables ou qu'ils n'obtiendront pas leurs brevets ou qu'il ne commercialiseront pas leurs produits avant AnorMED.

Il se peut que d'autres sociétés réussissent à développer des produits avant AnorMED, qu'elles obtiennent l'approbation de la DGPS et de la FDA pour leurs produits plus rapidement qu'AnorMED ou qu'elles développent des produits plus efficaces que ceux qu'AnorMED se propose de développer. Même si AnorMED compte accroître ses capacités technologiques afin de demeurer concurrentielle, rien ne garantit que la recherche-développement de ses concurrents n'aura pas pour effet de rendre ses produits ou techniques périmés ou non compétitifs ou ne produira pas des traitements ou des remèdes supérieurs aux traitements développés par AnorMED, ni qu'un traitement développé par AnorMED sera préféré à d'autres techniques existantes ou nouvelles. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Concurrence ».

Marché incertain

AnorMED est d'avis que ses produits auront nombre d'applications différentes, et que le marché prévu pour ses produits continuera de prendre de l'expansion. Ces suppositions pourraient se révéler inexactes pour diverses raisons, dont la concurrence d'autres produits et la viabilité commerciale des produits d'AnorMED.

Absence d'expérience en fabrication et en marketing

N'ayant pas encore mis de produit sur le marché, AnorMED n'a pas d'expérience en fabrication ou en marketing. Pour assurer la réussite de ses produits, AnorMED doit les fabriquer en quantités commerciales conformément aux exigences réglementaires et à un coût acceptable. Afin de fabriquer ses produits en quantités commerciales, si elle décide de le faire, AnorMED devra se doter d'installations de fabrication ou confier la fabrication de ses produits à des tiers. On ne peut garantir qu'AnorMED réussira le passage au stade de la production commerciale.

De plus, la fabrication des produits d'AnorMED pourrait exiger des matières premières disponibles auprès de sources et en quantités limitées. L'incapacité d'obtenir suffisamment de matières premières pourrait retarder considérablement le développement de ses produits, l'obtention des approbations des autorités de réglementation requises pour ceux-ci et leur commercialisation.

Importance du personnel-clé

AnorMED dépend de certains membres de son personnel de gestion et scientifique et le départ de l'un ou de plusieurs d'entre eux pourrait lui nuire considérablement. En outre, pour gérer sa croissance de façon efficace, AnorMED devra continuer à mettre en application et à améliorer ses systèmes de gestion et recruter et former de nouveaux employés. La société ne peut prévoir avec certitude qu'elle réussira à attirer et à conserver des employés compétents et expérimentés, même si elle l'a fait par le passé et compte le faire à l'avenir.

Assurances de remboursement des frais médicaux

La réussite de la commercialisation des produits d'AnorMED pourrait dépendre en partie des assurances de remboursement des frais reliés à ces produits et aux traitements connexes offertes par les autorités publiques en matière de santé, les assureurs offrant une assurance maladie privée et d'autres organismes. De plus en plus, aux États-Unis, ces tierces parties prenant en charge les frais médicaux remettent en question le prix des produits et services médicaux. On prévoit qu'une nouvelle législation sera proposée, au niveau fédéral ou des États, dans le but de fournir des services de santé plus vastes et de meilleure qualité, et de gérer et de limiter leur coût. Le remboursement des frais reliés aux produits de santé nouvellement approuvés est très incertain, et rien ne garantit que des assurances de remboursement seront offertes par des tiers de façon à ce qu'AnorMED puisse fixer ses prix à des niveaux lui permettant de réaliser un rendement approprié.

Fluctuation du change

Les comptes d'AnorMED sont en dollars canadiens. Par contre, une partie de ses revenus et dépenses sont en devises étrangères, et surtout en dollars US, de sorte qu'AnorMED est exposée aux fluctuations du change, qui peuvent, de temps à autre, avoir une incidence sur sa situation financière et ses résultats. La société n'a pour le moment conclu aucune opération de couverture, mais elle pourrait le faire à l'avenir.

Responsabilité éventuelle du fait du produit

Les activités d'AnorMED l'exposent à certains risques de responsabilité du fait du produit inhérents à la mise à l'essai, à la fabrication, au marketing et à la vente de produits thérapeutiques. Les produits thérapeutiques destinés aux être humains comportent un risque inhérent de réclamations pour responsabilité du fait du produit et, par le fait même, de mauvaise presse. Bien qu'AnorMED compte continuer à prendre les précautions qu'elle juge convenables, on ne peut garantir qu'elle sera en mesure d'éviter de s'exposer au risque de responsabilité du fait du produit. AnorMED ne possède actuellement aucune assurance responsabilité du fait du produit. Une telle assurance est dispendieuse, difficile à souscrire et la société pourrait ne pas pouvoir l'obtenir, ou ne pas pouvoir l'obtenir selon des modalités acceptables. L'incapacité de souscrire une garantie d'assurance suffisante selon des modalités raisonnables ou de se protéger autrement contre des réclamations éventuelles pour responsabilité du fait du produit pourrait entraver ou empêcher la commercialisation des produits actuels ou futurs de la société. Une réclamation contre AnorMED pour responsabilité du fait du produit ou un retrait de produit pourrait nuire considérablement à AnorMED et à sa situation financière.

Dépendance sur des collaborateurs

La stratégie de la société consiste à conclure des ententes de collaboration avec des sociétés, des universitaires, des concédants de licence, des licenciés et d'autres en matière de recherche-développement, d'essais cliniques, de fabrication, de marketing et de commercialisation de ses produits. À ce jour, la société a conclu des ententes de collaboration en matière de recherche en vue du développement et de la commercialisation éventuelles de ses candidats de produits avec plusieurs sociétés pharmaceutiques, en vertu desquelles des fonds additionnels pourraient être versés à la société par ces parties, dont des paiements d'étape. La société entend conclure des ententes de collaboration avec d'autres sociétés afin de développer et de commercialiser des produits fondés sur sa technique d'administration de médicaments. Rien ne garantit, toutefois, que la société sera en mesure de conclure ces ententes ou de les conclure selon des modalités favorables, ni que ses ententes de collaboration futures seront fructueuses.

Si un de ses collaborateurs ne réussissait pas à développer ou à commercialiser un des produits d'AnorMED sur lequel il a des droits, ou un de ses propres produits sur lequel AnorMED a des droits, les activités de la société pourraient en souffrir. De plus, même si la société est d'avis que l'intérêt financier de ses collaborateurs sera suffisant pour les motiver à maintenir leur financement, on ne peut assurer que ses ententes de collaboration demeureront en vigueur ni qu'elles se traduiront par une commercialisation réussie des produits. Si un de ses collaborateurs cessait de financer un programme quelconque, cela pourrait retarder ou interrompre le développement ou la commercialisation des produits liés au programme. En outre, rien ne garantit que les collaborateurs ne s'intéresseront pas à d'autres techniques ou ne développeront pas d'autres produits, soit seuls ou en collaboration avec d'autres, y compris les concurrents de la société, destinés au traitement des maladies visées par les programmes de la société.

Matières dangereuses; questions environnementales

AnorMED utilise certaines matières dangereuses et radioactives dans le cadre de ses procédés de découverte et de développement. La société est assujettie aux lois et règlements fédéral, provinciaux, et locaux concernant l'utilisation, la fabrication, l'entreposage, la manipulation et l'élimination de ces matières et de certains déchets. AnorMED est d'avis que les mesures de sécurité qu'elle a adoptées pour la manipulation et l'élimination de ces matières sont conformes aux exigences de ces lois et règlements; toutefois, elle ne peut éliminer complètement le risque de contamination ou de blessure accidentelle causée par ces matières. En cas

d'accident, la société pourrait être tenue responsable de dommages s'élevant à un montant dépassant ses ressources. La société ne possède aucune assurance contre ce risque particulier. Même si AnorMED estime qu'elle respecte à tous égards importants les lois et règlements environnementaux applicables, et qu'elle n'a pas actuellement l'intention d'engager des dépenses en immobilisations importantes pour des installations antipollution dans un avenir rapproché, rien ne garantit qu'elle ne sera pas tenue d'engager des dépenses considérables pour se conformer aux lois et règlements environnementaux à l'avenir, ni que des lois ou règlements environnementaux actuels ou futurs n'auront pas d'incidence défavorable significative sur les activités, l'exploitation ou l'actif de la société.

Absence d'un marché public et détermination du prix d'offre

Avant le présent placement, il n'existait aucun marché public pour les titres de la société. Le prix d'offre des actions ordinaires offertes par le présent prospectus dans le cadre de ce premier appel public à l'épargne a été déterminé à la suite de négociations entre la société et les preneurs fermes. On ne peut garantir qu'il se créera un marché actif après le placement, ni qu'un marché éventuel pourra être maintenu au prix prévu par le présent placement.

La question de l'an 2000

Par « question de l'an 2000 », on entend l'arrivée du nouveau millénaire et les répercussions qu'elle pourrait avoir sur les entreprises. Ces répercussions découlent surtout du fait que les fabricants de matériel informatique et de logiciels ont adopté la pratique d'utiliser seulement deux chiffres plutôt que quatre pour indiquer la date. Or, le 1^{er} janvier 2000 correspondra à l'année « 00 » et bon nombre de systèmes informatiques pourraient soit tomber complètement en panne, soit créer des données erronées en raison d'une interprétation fautive de l'année. Dans certains cas, des systèmes sensibles aux dates pourraient même tomber en panne avant le 1^{er} janvier 2000. Cette situation pourrait entraîner pour la société des dépenses imprévues et des retards.

STRUCTURE DU CAPITAL

Le tableau suivant donne la structure du capital de la société, redressée pour tenir compte du présent placement. Il y a lieu de se reporter à la rubrique « Description du capital-actions ».

	Nombre autorisé d'actions	En cours ou en circulation au 31 mars 1998	En cours ou en circulation au 30 avril 1998 (non vérifié)	En cours ou en circulation au 30 avril 1998, compte tenu du présent placement ¹⁾ (non vérifié)
Dettes à court terme				
Tranche à court terme des obligations découlant des contrats de location-acquisition ²⁾		44 016 \$	44 016 \$	44 016 \$
Dettes à long terme				
Obligations découlant des contrats de location-acquisition ²⁾		162 274	158 750	158 750
Avoir des actionnaires				
Actions privilégiées, sans valeur nominale ³⁾	illimité	s.o.	s.o.	—
Actions ordinaires	illimité	43 389 139 (15 176 434 actions)	43 389 139 (15 176 434 actions)	● actions ⁴⁾ (13 830 472)
Déficit accumulé ⁵⁾		(13 830 472)	(13 830 472)	(13 830 472)
Total de l'avoir des actionnaires		29 558 667	29 558 667	●
Total du capital		29 764 957 \$	29 761 433 \$	● \$

Notes :

- 1) Tient compte de l'émission dans le public de ● actions ordinaires de la société, à un prix de ● \$ l'action, moins les commissions des preneurs fermes et les frais estimatifs du placement. Il y a lieu de se reporter à la rubrique « Mode de placement ».
- 2) Il y a lieu de se reporter à la note 4 afférente aux états financiers de la société pour une description des obligations découlant des contrats de location-acquisition et à la note 10, pour une description des engagements découlant des contrats de location-exploitation.
- 3) Compte tenu de la restructuration. Il y a lieu de se reporter à la rubrique « Description du capital-actions ».
- 4) En supposant que l'option d'attribution excédentaire dont il est question à la rubrique « Mode de placement » ne sera pas levée. Ne comprend pas 1 370 500 actions ordinaires de la société, réservées pour émission aux termes de la levée d'options octroyées à certains dirigeants, administrateurs, employés et conseillers de la société, et 1 995 128 actions ordinaires de la société, réservées pour émission aux termes de l'exercice de bons de souscription d'actions ordinaires. Il y a lieu de se reporter à la rubrique « Rémunération de la haute direction — Options d'achat d'actions et rémunération en actions » et « Description du capital-actions ».
- 5) Au 31 mars 1998.

ANALYSE PAR LA DIRECTION

Aperçu

AnorMED a été constituée en janvier 1996 et ses ressources sont consacrées essentiellement au financement de programmes de recherche et de développement. Depuis sa constitution, la société n'a pas été rentable et elle n'a reçu aucun produit autre que ceux tirés des conventions de recherche collective et de licences ainsi que des intérêts créditeurs sur ses fonds excédentaires. Au 31 mars 1998, le déficit accumulé de la société s'élevait à 13 830 472 \$. La société devrait continuer à subir des pertes au cours des prochains exercices puisqu'elle investit dans la recherche et le développement de produits, les études précliniques et les essais cliniques ainsi que dans l'application de la réglementation.

Revue de l'exploitation

La société ne prévoit pas tirer de revenus de la vente de ses produits dans un proche avenir. AnorMED prévoit que ses revenus des prochains exercices proviendront de ses intérêts créditeurs et des paiements reçus

aux termes de ses conventions de licences et de recherche collective. Ces paiements pourraient être effectués sous réserve de la réalisation de certaines étapes, tel que le prévoient ces conventions.

Sélection de renseignements financiers

Le tableau suivant donne une sélection de renseignements financiers vérifiés.

	Exercices terminés les 31 mars	
	1998	1997 ¹⁾
État des résultats		
Produits		
Recherche sous contrats	350 933 \$	440 205 \$
Intérêts créditeurs et autres produits	736 147	668 985
	<u>1 087 080</u>	<u>1 109 190</u>
Charges		
Recherche et développement	5 603 675	3 711 437
Frais généraux et administratifs	1 783 743	1 402 003
	<u>7 387 418</u>	<u>5 113 440</u>
Perte nette avant les éléments suivants	(6 300 338)	(4 004 250)
Relocalisation de l'entreprise	91 161	450 173
Dévaluation de la propriété intellectuelle	—	2 984 550
Perte nette	<u>(6 391 499)\$</u>	<u>(7 438 973)\$</u>
Perte nette par action ordinaire	<u>(0,47)\$</u>	<u>(0,75)\$</u>
	Aux 31 mars	
	1998	1997
Bilan		
Encaisse et placements à court terme ²⁾	22 543 048 \$	16 504 422 \$
Fonds de roulement	21 836 550	16 058 753
Total de l'actif	30 858 037	26 543 772
Déficit	(13 830 472)	(7 438 973)
Total de l'avoir des actionnaires	29 558 667	25 768 002

Notes :

- 1) La société n'a pas mené d'activités du 5 janvier 1996, date de sa constitution, au 1^{er} avril 1996.
- 2) Postérieurement au 31 mars 1998, la société a reçu un produit net d'environ 7,3 millions de dollars dans le cadre d'une convention de licence conclue avec Zeneca Pharmaceuticals.

Comparaison entre l'exercice terminé le 31 mars 1998 et l'exercice terminé le 31 mars 1997

Pour l'exercice terminé le 31 mars 1998, les produits se sont élevés à 1 087 080 \$ contre 1 109 190 \$ pour l'exercice terminé le 31 mars 1997. Les produits reçus des partenaires de recherche ont diminué, passant de 440 205 \$ en 1997 à 350 933 \$ en 1998, en raison du moment de la réception de ces paiements. Au cours de l'exercice 1998, la diminution des produits reçus des partenaires de recherche a été partiellement contrebalancée par les intérêts créditeurs et les autres produits qui ont augmenté de 67 162 \$, passant de 668 985 \$ en 1997 à 736 147 \$ en 1998. En outre, au cours de l'exercice, l'encaisse et les placements à court terme se sont accrus pour s'établir à 22 543 048 \$ en 1998 contre 16 504 422 \$ en 1997. Cette hausse était attribuable au produit brut de 8 366 265 \$ tiré du placement privé d'actions, moins les frais d'émission de 239 638 \$ et dont la clôture a eu lieu en octobre et décembre 1997 pour la plupart, et au produit de 2 055 546 \$ tiré de l'exercice de bons de souscription en décembre 1997.

Pour l'exercice, les dépenses liées à la recherche et au développement ont augmenté de 1 892 238 \$ pour s'établir à 5 603 675 \$ contre 3 711 437 \$ en 1997. Les activités de recherche étaient axées sur la recherche préclinique portant sur l'agent anti-VIH de la société, l'AMD-3100, sur les composés des piègeurs de l'oxide nitrique et sur l'achèvement du travail préclinique pour le composé anticancéreux AMD-473 de la société,

dont les essais cliniques ont commencé en novembre 1997. Ces activités ont donné lieu à une hausse de 843 421 \$ des dépenses liées à la recherche sous contrats externes pour s'élever à 1 041 052 \$ en 1998 alors que les dépenses inscrites à ce chapitre en 1997 étaient de 198 431 \$. Des dépenses supplémentaires ont également été engagées pour l'achèvement du processus préliminaire de dépôt pour l'AMD-3100. Les activités en laboratoire dans les nouvelles installations de recherche louées ont commencé en mai 1997. Les coûts liés au personnel se sont accrus de 411 326 \$, passant de 654 135 \$ en 1997 à 1 065 461 \$ en 1998 en raison du début des activités en laboratoire dans la nouvelle installation agrandie et louée. La charge d'amortissement comprise dans les dépenses brutes de recherche et de développement a également augmenté en raison de la comptabilisation, pour un exercice complet en 1998, de l'amortissement sur la propriété intellectuelle et les brevets acquis le 28 juin 1996 et sur les dépenses en immobilisations de 1997 et l'amortissement supplémentaire sur les dépenses en immobilisations et les dépenses liées aux brevets de 1998.

Les frais généraux et administratifs se sont accrus de 381 740 \$, passant de 1 402 003 \$ en 1997 à 1 783 743 \$ en 1998. Cette hausse était partiellement attribuable aux honoraires juridiques plus élevés, essentiellement en raison de la négociation des conventions de recherche collective. En outre, au cours de l'exercice 1997, la majeure partie des fonctions de soutien ont été données en sous-traitance. Au début de l'exercice 1998, toutes ces fonctions ont été reprises par AnorMED dans son nouveau bureau et ses nouvelles installations de recherche, ce qui a nécessité plus de personnel, de nouvelles améliorations locatives et du matériel de bureau et informatique, donnant ainsi lieu à une augmentation des frais généraux et administratifs, y compris la charge d'amortissement.

En 1998, les dépenses en immobilisations ont légèrement fléchi, passant de 546 705 \$ en 1997 à 512 395 \$. Environ la moitié des dépenses en immobilisations de 1998 a servi à l'achèvement des améliorations locatives apportées aux bureaux et aux installations de recherche de la société. En outre, un montant de 123 877 \$ a servi à l'acquisition de nouvelles pièces de matériel d'analyse et de laboratoire et un montant de 145 775 \$ a servi à l'achat de matériel de bureau et informatique pour le personnel administratif et de recherche.

Pour le premier exercice terminé le 31 mars 1997

Le 28 juin 1996, AnorMED a fait l'acquisition de l'actif et des activités du groupe de recherche biomédicale de JM pour 5 000 000 d'actions ordinaires évaluées à 13 637 000 \$. De ce montant, 13 138 198 \$ ont été attribués à la propriété intellectuelle et aux brevets et le reste, à l'actif à court terme et aux immobilisations. Concomitamment, AnorMED a également mené à terme sa première ronde de financement par capitaux dans le cadre d'un placement privé d'actions, pour un produit brut au comptant de 19 829 260 \$.

Pour l'exercice terminé le 31 mars 1997, la société a subi une perte nette de 7 438 973 \$ dont une tranche de 1 773 238 \$ était attribuable à l'amortissement et 2 984 550 \$, à la dévaluation de la propriété intellectuelle. En novembre 1996, SmithKline Beecham, l'un des partenaires de la société, a informé cette dernière qu'elle mettait un terme au développement d'Atiprimod et qu'elle rendrait tous les droits à AnorMED. La direction a établi qu'il était prudent de dévaluer la propriété intellectuelle pour refléter l'incidence éventuelle de la décision de SmithKline Beecham sur les flux monétaires futurs. Par la suite, la direction était d'avis que ce produit avait toujours une valeur potentielle. Les coûts rattachés au brevet de l'Atiprimod ont continué à être capitalisés et la direction a mis sur pied un programme afin d'octroyer une licence à un autre partenaire. Les autres dépenses étaient essentiellement attribuables à l'achèvement des travaux aux nouveaux bureaux et nouvelles installations, ainsi qu'à la recherche et au développement et aux frais généraux et administratifs.

Au cours de l'exercice 1997, la direction d'AnorMED a consacré beaucoup d'efforts afin de confier à des cadres supérieurs expérimentés des postes clés au sein de la direction et du conseil d'administration, de négocier des conventions de recherche collective clés, de relocaliser son personnel et d'achever les travaux aux nouveaux locaux et laboratoires. De plus, la société a consacré des efforts à mener à terme le travail préclinique nécessaire pour commencer les essais cliniques de la phase I pour l'AMD-473 et l'AMD-3100.

Liquidités et ressources en capital

Depuis sa constitution, la société a surtout financé ses activités par le biais de placements privés visant la vente de ses actions et par les produits tirés des conventions de licences conclues avec ses partenaires. Jusqu'au 31 mars 1998, la société avait reçu 29 752 139 \$ à titre de produit au comptant net, tiré de la vente de ses titres

en actions, aux termes d'un placement privé. Au 31 mars 1998, la société avait un fonds de roulement de 21 836 550 \$. De plus, postérieurement à la fin de l'exercice, des paiements de licence net d'environ 7,3 millions de dollars ont été reçus à la suite de la réception du paiement initial de Zeneca Pharmaceuticals. Il y a lieu de se reporter à la rubrique « Activités d'AnorMED — Partenariats corporatifs ». Aux termes de ses divers programmes de recherche, y compris ceux conclus depuis le 31 mars 1998, la société est tenue d'engager des dépenses de recherche d'au moins 600 000 \$ environ, essentiellement au cours du prochain exercice. La société prévoit financer ces dépenses par son encaisse et ses placements à court terme disponibles.

Au 31 mars 1998, la société avait une encaisse et des placements à court terme de 22 543 048 \$. La société avait également en circulation des bons de souscription qui, s'ils sont tous exercés, donneront lieu à un produit d'environ 7,1 à 8,5 millions de dollars. Il y a lieu de se reporter à la rubrique « Description du capital-actions ». La société est d'avis que le produit net du présent placement, ainsi que l'encaisse et les placements à court terme disponibles, les intérêts créditeurs prévus et le financement estimatif reçu de ses partenaires, devraient suffire à financer ses activités et à combler ses besoins en capitaux jusqu'au 31 mars 2001, tout en maintenant une réserve suffisante d'encaisse. Cependant, les besoins en financement de la société pourraient varier en fonction de nombreux facteurs dont la progression des programmes de recherche et de développement de la société, le nombre et l'envergure de ces programmes, la réalisation d'étapes aux termes de programmes de recherche collective, la progression du développement et les efforts de commercialisation déployés par les partenaires de la société, la concurrence au chapitre de la technologie et l'évolution du marché, les coûts liés à l'achèvement d'études cliniques et le processus de réglementation. Par conséquent, la société pourrait avoir besoin de recueillir des fonds supplémentaires pour poursuivre ses programmes de recherche et de développement ainsi que pour commencer ou poursuivre les études précliniques et les essais cliniques nécessaires pour obtenir l'approbation de leur commercialisation. Dans un tel cas, la société a l'intention de recueillir des fonds supplémentaires par le biais de financements publics ou privés, d'arrangements avec des partenaires ou d'autres sources. Il n'existe aucune assurance à l'effet que ces fonds seront disponibles ou qu'ils le seront à des modalités favorables. Si un financement adéquat ne peut être obtenu, la société pourrait être tenue de retarder, réduire ou éliminer l'un ou plusieurs de ses programmes de recherche et développement ou d'obtenir des fonds par le biais d'arrangements avec ses partenaires ou d'autres. Dans un tel cas, la société pourrait être tenue de retirer la quasi-totalité ou la totalité des droits aux candidats aux produits, à une étape de développement plus hâtive ou à des conditions moins favorables que ne le voudrait la société. Si le financement devait être insuffisant, la société pourrait également être tenue de renoncer à certaines de ses technologies qu'elle aurait développées elle-même autrement.

Bogue de l'an 2000

La société a créé un comité de travail, sous la responsabilité du chef des services financiers et composé de membres de tous les principaux services de la société, afin de créer un programme visant à évaluer l'incidence du bogue de l'an 2000 sur la société ainsi qu'un plan de mesures correctives pour pallier ce bogue. Il y a lieu de se reporter à la rubrique « Facteurs de risque ». Le comité procède actuellement à l'inventaire de toutes les pièces de matériel et de logiciels d'application qui pourraient être touchés par le bogue de l'an 2000. La société a identifié et communiqué avec les fournisseurs, les partenaires et les collaborateurs clés afin de déterminer s'ils sont prêts pour l'an 2000. Les certificats de conformité sont reçus de fournisseurs de nouvelles immobilisations. Les plans d'urgence, qui prévoient essentiellement le retrait du matériel désuet, sont complétés pour les systèmes informatiques qui sont identifiés comme étant vulnérables au bogue de l'an 2000. La société prévoit que la réalisation du programme de l'an 2000 donnera lieu à des dépenses différentielles peu importantes ne dépassant pas 100 000 \$.

EMPLOI DU PRODUIT

Le produit net estimatif revenant à la société de l'émission et de la vente des actions ordinaires en vertu du présent prospectus sera de ● \$, déduction faite des frais estimatifs du placement, y compris la rémunération des preneurs fermes. Du produit net estimatif tiré du présent placement, et du fonds de roulement actuel s'élevant à 28 818 597 \$ au 30 avril 1998, la société compte actuellement utiliser le montant global de ● \$ jusqu'à l'exercice 2001, à peu près de la manière décrite ci-après :

- a) une tranche de 21 millions de dollars servira à financer d'autres travaux de recherche et des essais cliniques à l'égard des produits candidats actuels de la société, soit 11,6 millions de dollars pour

le AMD-3100 et 9,4 millions de dollars pour les piègeurs de l'oxyde nitrique. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Programmes thérapeutiques »;

- b) une tranche de 13,6 millions de dollars servira à financer des activités de recherche visant à repérer et à évaluer de nouvelles applications importantes sur le plan clinique pour des médicaments fabriqués à partir de métaux ou capables de s'y lier, y compris une tranche de 1,2 million de dollars pour les dépenses liées à l'acquisition de licences de propriété intellectuelle et à l'administration et au dépôt de brevets et de demandes de brevet. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Produits en cours d'élaboration »;
- c) une tranche de 1,9 million de dollars servira à approfondir et à accroître l'expertise de la direction en matière d'essais cliniques et de réglementation, afin de réaliser l'objectif précisé de la société qui est d'effectuer des essais cliniques préliminaires sur ses produits avant de s'allier à des associés, notamment par l'embauche d'un directeur médical, du personnel de soutien interne connexe ainsi que d'experts-conseils externes clés. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Stratégie commerciale »;
- d) une tranche de 2 millions de dollars servira à financer et à accroître les ressources affectées à l'expansion des activités et au marketing, dans le but de créer des partenariats plus efficaces avec d'autres sociétés et de cibler de nouveaux projets et des possibilités en matière d'obtention de licences. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Stratégie commerciale »;
- e) une tranche de 6,2 millions de dollars servira à des dépenses en immobilisations, y compris 1,9 million de dollars pour des améliorations locatives visant la construction de laboratoires supplémentaires, 3,7 millions de dollars pour du matériel analytique et de laboratoire supplémentaire afin que la société soit en meilleure position pour découvrir de nouveaux médicaments (se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Stratégie commerciale ») et 600 000 \$ pour du matériel informatique et de bureau. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Installations »; et
- f) une tranche de 3 millions de dollars (déduction faite des intérêts créditeurs d'environ 4,2 millions de dollars) servira à des frais administratifs et généraux. Le montant brut de ces dépenses de 7,2 millions de dollars comprend 4,1 millions de dollars pour le personnel et 900 000 \$ pour le coût des installations. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Installations ». Ces montants sont en sus de ceux alloués dans le cadre des programmes de recherche et devraient augmenter par rapport à leurs niveaux actuels pour tenir compte des activités croissantes de la société, notamment l'arrivée de nouveaux gestionnaires et le fait qu'elle devienne une société ouverte.

Le reste du produit net, soit ● \$, sera conservé comme fonds de roulement. De plus, les rentrées de fonds, le cas échéant, provenant de l'atteinte de certains objectifs dans le cadre de partenariats avec d'autres sociétés, ainsi que le produit réalisé, le cas échéant, à l'exercice des bons de souscription ou à la levée des options en circulation, viendront aussi s'ajouter au fonds de roulement. Se reporter sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Partenariats ». La société a actuellement des bons de souscription en circulation visant l'acquisition de 1 995 128 actions ordinaires, lesquels, s'il sont exercés en totalité, lui procureraient un produit allant de 7,1 à 8,5 millions de dollars environ. Se reporter sous la rubrique « Description du capital-actions ». Dans le cadre de sa stratégie d'entreprise, AnorMED prévoit se constituer une réserve à partir de ces fonds pour couvrir toute insuffisance future de l'encaisse, fournir des capitaux supplémentaires pour entreprendre de nouveaux programmes de développement de produits ou de recherche importants ou élargir la portée de ceux déjà prévus, ou acquérir des techniques ou obtenir des licences pour des techniques qui viennent parfaire ses activités. Avant d'être utilisé ainsi, le produit net sera investi dans des titres de bonne qualité portant intérêt.

Le montant réellement engagé aux fins décrites précédemment pourrait varier considérablement selon, entre autres, les progrès réalisés par la société sur le plan des programmes de recherche-développement, des approbations des autorités de réglementation, des avances technologiques, du potentiel commercial des produits de la société, des modalités des ententes de collaboration conclues par la société et du statut des produits concurrentiels.

ACTIONNAIRES PRINCIPAUX

À la connaissance des administrateurs et des membres de la direction de la société, les seules personnes qui sont, directement ou indirectement, propriétaires effectifs de dix pour cent ou plus des actions ordinaires de la société, ou qui exercent un contrôle ou ont la haute main sur de telles actions, à la date des présentes, sont indiquées dans le tableau ci-après :

<u>Nom et ville de résidence</u>	<u>Nombre d'actions ordinaires détenues en propriété</u>	<u>Pourcentage de la catégorie sans tenir compte du présent placement¹⁾</u>	<u>Pourcentage de la catégorie compte tenu du présent placement¹⁾</u>
Johnson Matthey Inc. Wayne (Pennsylvanie) ²⁾	2 007 444	13,2 %	● %
Matthey Finance Limited Londres (Angleterre) ²⁾	1 757 444	11,6 %	● %
Canadian Medical Discoveries Fund Inc. Etobicoke (Ontario) ³⁾	1 722 500	11,3 %	● %
Working Opportunity Fund (EVCC) Ltd. Vancouver (Colombie-Britannique)	1 583 334	10,4 %	● %
	<u>7 070 722</u>	<u>46,5 %</u>	<u>● %</u>

Notes :

- 1) Exception faite des actions ordinaires, le cas échéant, pouvant être émises par la société à la levée de l'option en cas d'attribution excédentaire décrite sous la rubrique « Mode de placement ».
- 2) Johnson Matthey Inc. et Matthey Finance Ltd. sont tous deux membres du groupe de sociétés Johnson Matthey dont la société mère originaire est Johnson Matthey PLC.
- 3) Canadian Medical Discoveries Fund Inc. est géré par MDS Capital Corporation.

Les administrateurs et les membres de la haute direction d'AnorMED, en tant que groupe, seront, immédiatement avant la conclusion du placement, propriétaires effectifs d'un total de 230 000 actions ordinaires (1 095 000 après dilution) ou exerceront un contrôle ou auront la haute main sur de telles actions, ce qui représentera 1,5 pour cent (5,9 pour cent après dilution) des actions ordinaires émises et en circulation à ce moment-là.

MODE DE PLACEMENT

Aux termes d'une convention (la « convention de prise ferme ») datée du ● 1998 et intervenue entre la société, Nesbitt Burns Inc., CIBC Wood Gundy valeurs mobilières inc., RBC Dominion valeurs mobilières Inc. et Goepel McDermid Inc. (les « preneurs fermes »), la société a convenu d'émettre et de vendre ● actions ordinaires et les preneurs fermes ont convenu d'acheter, sous réserve des modalités énoncées dans cette convention, la totalité et non moins de la totalité des actions ordinaires offertes en vente en vertu du présent prospectus le ou vers le ● 1998, mais dans tous les cas au plus tard le ● 1998, au prix de ● \$ l'action ordinaire, payable au comptant sur livraison des certificats représentant les actions. La société a accordé aux preneurs fermes une option pouvant être levée pendant 30 jours suivant la date de la clôture du placement afin d'acheter jusqu'à concurrence de ● actions ordinaires supplémentaires, uniquement dans le but de couvrir l'option en cas d'attribution excédentaire, au prix indiqué à la page couverture du présent prospectus. S'ils lèvent l'option en cas d'attribution excédentaire, les preneurs fermes ont convenu, chacun pour sa part, sous réserve de certaines conditions, d'acheter environ le même pourcentage de celle-ci que représente le nombre d'actions ordinaires devant être achetées par chacun d'eux par rapport aux actions ordinaires offertes par les présentes. Les preneurs fermes peuvent lever l'option en cas d'attribution excédentaire, en totalité ou en partie, uniquement dans le but de couvrir les attributions excédentaires effectuées relativement à la vente des actions ordinaires offertes par les présentes. Le présent

prospectus vise le placement de l'option en cas d'attribution excédentaire et des actions ordinaires reçues par les preneurs fermes à la levée de l'option en cas d'attribution excédentaire.

Les obligations des preneurs fermes aux termes de la convention de prise ferme sont conjointes mais non solidaires et peuvent prendre fin à leur gré selon leur évaluation de l'état des marchés des capitaux et peuvent aussi prendre fin à la survenance de certains événements précisés. Toutefois, les preneurs fermes sont tenus de prendre livraison de toutes les actions ordinaires et de les payer si l'une quelconque est achetée aux termes de la convention de prise ferme. La société a également convenu d'indemniser les preneurs fermes à l'égard de certaines responsabilités ou d'assumer une partie des pertes découlant de certaines responsabilités, notamment les responsabilités aux termes des lois sur les valeurs mobilières applicables au Canada.

En vertu des instructions générales de la Commission des valeurs mobilières de l'Ontario et de la Commission des valeurs mobilières du Québec, il est interdit aux preneurs fermes, pendant la durée du placement en vertu du présent prospectus, d'offrir d'acheter ou d'acheter des actions ordinaires si elles sont inscrites à la cote de la Bourse de Toronto. Cette restriction comporte certaines exceptions, dont les preneurs fermes peuvent se prévaloir, à la condition que l'offre d'achat ou l'achat ne vise pas à créer une activité réelle ou apparente sur les actions ordinaires ni à en faire monter le cours. Parmi ces exceptions, on trouve une offre d'achat ou un achat permis en vertu des règles et règlements de la Bourse de Toronto concernant la stabilisation du marché et les activités de maintien passif du marché. Sous réserve de ce qui précède, les preneurs fermes peuvent attribuer des actions ordinaires en excédent de l'émission ou effectuer des opérations relatives au présent placement qui stabilisent ou maintiennent le cours des actions ordinaires à des niveaux supérieurs à ceux qui pourraient exister autrement sur le marché libre. Ces opérations, une fois commencées, peuvent être abandonnées en tout temps.

Les actions ordinaires offertes aux termes du présent prospectus n'ont pas été et ne seront pas inscrites en vertu de la loi des États-Unis intitulée *Securities Act of 1933*, dans sa version modifiée (la « loi sur les valeurs mobilières américaine »), et ne peuvent être offertes ni vendues aux États-Unis ou à des ressortissants des États-Unis (« U.S. persons »), pour leur compte ou leur bénéfice, sauf dans le cadre de certaines opérations dispensées des exigences d'inscription de la loi sur les valeurs mobilières américaines. Dans les 40 jours suivant le début du placement des actions ordinaires en vertu du présent prospectus, une offre ou une vente d'actions ordinaires aux États-Unis ou à des personnes des États-Unis, pour leur compte ou leur bénéfice par un courtier (qu'il participe ou non au placement) peut violer les exigences d'inscription de la loi sur les valeurs mobilières américaine. Les preneurs fermes ont convenu de ne pas offrir, vendre ou livrer les actions ordinaires aux États-Unis ou à des personnes des États-Unis, pour leur compte ou leur bénéfice, sauf conformément à la convention de prise ferme, dans le cadre d'opérations bénéficiant d'une dispense des exigences d'inscription de la loi sur les valeurs mobilières américaine prévue par la règle 144A. Les preneurs fermes ont convenu d'obtenir des engagements similaires de la part de chaque membre d'un syndicat de placement constitué dans le cadre du placement des actions ordinaires.

Une banque à charte canadienne contrôle à la foi La Corporation Placements Banque Royale et RBC Dominion valeurs mobilières Inc. (un des preneurs fermes). La Corporation Placements Banque Royale détient 1 394 446 actions ordinaires et des bons de souscription visant l'achat de 237 500 actions ordinaires, représentant 9,2 pour cent des actions ordinaires en circulation et 11,9 pour cent des bons de souscription en circulation. Ainsi, la société pourrait être considérée comme un « émetteur associé » par rapport à RBC Dominion valeurs mobilières Inc. au sens de certaines lois en matière de valeurs mobilières canadiennes. La Corporation Placements Banque Royale et RBC Dominion valeurs mobilières Inc. n'influent d'aucune manière sur les activités de la société.

DESCRIPTION DU CAPITAL-ACTIONS

La société compte modifier ses statuts afin de créer une catégorie d'actions privilégiées (les « actions privilégiées »), de modifier les nombres minimal et maximal de ses administrateurs et d'apporter d'autres modifications à ses actes constitutifs qui sont pertinentes à un émetteur assujéti (la « restructuration »). La restructuration sera terminée au plus tard à la clôture du présent placement.

Le capital-actions autorisé d'AnorMED, compte tenu de la restructuration, comprendra un nombre illimité d'actions ordinaires, sans valeur nominale, et un nombre illimité d'actions privilégiées pouvant être émises en une ou plusieurs séries, sans valeur nominale. Au 31 mars 1998, 15 176 434 actions ordinaires étaient émises et en circulation, 7 980 513 bons de souscription visant l'achat de 1 995 128 actions ordinaires étaient en circulation et 1 790 059 bons de souscription relatifs à la protection du prix (les « bons de souscription relatifs à la protection du prix ») visant l'acquisition d'actions ordinaires supplémentaires sous réserve de certaines conditions sans aucune contrepartie supplémentaire étaient en circulation. Se reporter sous la rubrique « Placements antérieurs ».

Actions ordinaires. Les porteurs d'actions ordinaires ont le droit de recevoir les avis d'assemblées des actionnaires de la société, d'assister à de telles assemblées et d'y voter, exception faite des assemblées auxquelles seuls les porteurs d'actions d'une autre catégorie ou d'une série particulière ont le droit de voter. Chaque action ordinaire donne à son porteur une voix. Sous réserve des droits des porteurs d'actions privilégiées, les porteurs d'actions ordinaires ont le droit de recevoir, au prorata de leur avoir, les dividendes que le conseil de la société peut déclarer à même les fonds dont elle peut légalement disposer à cette fin. Advenant la dissolution, la liquidation ou une autre distribution des actifs de la société, les porteurs ont le droit de recevoir, au prorata de leur avoir, tous les actifs de la société qui restent après qu'elle a acquitté toutes ses dettes, sous réserve des droits des porteurs d'actions privilégiées. Les actions ordinaires ne comportent aucun droit préférentiel de souscription ni de conversion.

Actions privilégiées. Les actions privilégiées prévues par la restructuration pourront être émises à l'occasion en une ou plusieurs séries, comportant chacune le nombre d'actions, la désignation, les droits, les privilèges, les restrictions et les conditions que le conseil a déterminés. Les actions privilégiées auront priorité sur les actions ordinaires à l'égard du versement de dividendes et des distributions advenant la dissolution ou la liquidation de la société. Les porteurs d'actions privilégiées auront le droit de recevoir les avis d'assemblées des actionnaires de la société, d'assister à de telles assemblées et d'y voter, à l'exception de toute disposition contraire prévue dans les droits et les restrictions que le conseil a rattachés aux actions. La société n'a pas actuellement l'intention d'émettre d'actions privilégiées.

Bons de souscription. Chaque lot de quatre bons de souscription permettent à leur porteur d'acheter une action ordinaire de la société en tout temps avant le 30 juin 2001, ou, si la société lance un premier appel public à l'épargne d'ici le 31 décembre 1998, les bons de souscription viendront à échéance le 30 juin 1999. Le prix devant être versé à l'exercice des bons de souscription est de 2,50 \$ US l'action jusqu'au 31 décembre 1998, puis il passe à 3,00 \$ US, à 3,50 \$ US, et à 4,00 \$ US l'action respectivement jusqu'aux 30 juin 1999, 2000 et 2001. Les bons de souscription ne sont inscrits à la cote d'aucune bourse et la société ne tentera pas de les inscrire à la cote d'aucune bourse.

PLACEMENTS ANTÉRIEURS

Au cours des douze derniers mois, la société a émis 1 790 059 unités, comprenant chacune une action ordinaire et un bon de souscription relatif à la protection du prix, en contrepartie de 4,50 \$ l'unité, pour réaliser un produit brut total de 8 055 265 \$. Chaque bon de souscription relatif à la protection du prix donne droit à son porteur de recevoir des actions supplémentaires de la société sans verser d'autre contrepartie si la société vend les actions ordinaires à un prix inférieur à 4,50 \$ l'action avant un premier appel public à l'épargne ou dans le cadre d'un premier appel public à l'épargne. Tous les bons de souscription relatifs à la protection du prix en circulation deviendront périmés et seront annulés à la clôture du présent placement. La société a également émis 1 235 112 actions ordinaires en contrepartie de 4,50 \$ l'action, pour réaliser un produit brut total de 5 558 004 \$, laquelle émission a été faite en même temps que le rachat par la société de 1 235 112 actions ordinaires auprès de JM. De plus, la société a émis 718 750 actions ordinaires à l'exercice de 2 875 000 bons de souscription au prix d'émission de 2,00 \$ US (2,86 \$ CA) l'action, pour réaliser un produit brut de 2 055 546 \$, et a émis 113 500 actions ordinaires à des employés au prix d'émission de 2,00 \$ US (2,74 \$ CA) l'action aux termes des conventions conclues au cours de l'année précédente, pour réaliser un produit brut de 310 991 \$. Depuis le 31 mars 1998, la société a émis 12 000 actions ordinaires à un employé au

prix d'émission de 4,50 \$ l'action aux termes d'un contrat de travail conclu en octobre 1997, pour réaliser un produit brut de 54 000 \$.

DILUTION

Selon le bilan vérifié de la société au 31 mars 1998, compte tenu du présent placement, mais exception faite des actions ordinaires supplémentaires pouvant être émises à la levée d'options ou à l'exercice des bons de souscription, le prix d'offre de ● \$ l'action ordinaire dépassera de ● \$ l'actif corporel net par action ordinaire, comme il est indiqué dans le tableau suivant :

Prix d'offre par action ordinaire		●	\$
Actif corporel net par action ordinaire au 31 mars 1998.....	1,53 \$		
Augmentation de l'actif corporel net par action ordinaire attribuable au présent placement ¹⁾	●		
Actif corporel net par action ordinaire après le présent placement		●	
Dilution par action ordinaire pour les souscripteurs ²⁾		●	\$
Pourcentage de dilution par rapport au prix d'offre ²⁾		●	%

Notes :

- 1) Déduction faite des frais estimatifs du présent placement et de la rémunération payable aux preneurs fermes, en supposant que l'option en cas d'attribution excédentaire n'a pas été levée. Se reporter sous la rubrique « Mode de placement ».
- 2) En supposant la levée de toutes les options et l'exercice de tous les bons de souscription actuellement en circulation, le prix d'offre de ● \$ l'action ordinaire dépassera de ● \$ l'actif corporel net par action ordinaire, ce qui donne un pourcentage de dilution de ● pour cent par rapport au prix d'offre.

CONVENTIONS DE MISE EN COMMUN ET DE BLOCAGE

Un total de ● actions ordinaires (les « actions bloquées »), y compris ● actions ordinaires sous-jacentes à des bons de souscription et ● actions ordinaires sous-jacentes à des options, c'est-à-dire ● pour cent des actions ordinaires en circulation compte tenu du présent placement (● pour cent en supposant que tous les bons de souscription ont été exercés et que toutes les options en circulation ont été levées), seront déposées entre les mains de la Compagnie Montréal Trust du Canada (l'« agent de blocage ») aux termes d'une convention (la « convention de blocage ») qui portera la date du ● 1998 et sera conclue entre la société, l'agent de blocage, ● et ● (collectivement, les porteurs d'actions bloquées). La convention de blocage prévoit que les actions bloquées ne peuvent être vendues, données en gage, hypothéquées, cédées ou transférées lorsqu'elles sont bloquées, notamment à un établissement financier, sans le consentement préalable écrit de la Commission des valeurs mobilières de l'Ontario et de la Commission des valeurs mobilières du Québec. Les actions bloquées seront libérées dans une proportion de dix pour cent neuf mois après la date de la délivrance des visas de la Commission des valeurs mobilières de l'Ontario et de la Commission des valeurs mobilières du Québec pour le prospectus définitif et dans une proportion de 30 pour cent les premier, deuxième et troisième anniversaires de la libération initiale.

Un total de ● actions ordinaires, y compris ● actions ordinaires sous-jacentes à des bons de souscription et ● actions ordinaires sous-jacentes à des options, seront assujetties à une convention de mise en commun qui portera la date de ● 1998 et sera conclue entre les propriétaires de ces actions, la société, l'agent de blocage et les preneurs fermes. Aux termes de cette convention, les actions ne pourront être vendues ou transférées, sauf dans certains cas bien précis, à compter de la date de la clôture du placement jusqu'à ● mois après la date de la convention.

La société et certains de ses actionnaires ont conclu diverses conventions relativement aux restrictions sur le transfert d'actions et autres questions connexes. Ces conventions, selon leurs modalités, prendront fin automatiquement au plus tard à la clôture du présent placement.

En vertu des lois sur les valeurs mobilières de certaines provinces du Canada, les actions ordinaires détenues avant la date à laquelle le prospectus définitif est visé par les organismes de réglementation

pertinents, et les actions ordinaires émises à l'exercice d'un titre convertible détenu avant une telle date, ne peuvent, en règle générale, être vendues dans le public dans ces provinces pendant une période d'un an à compter de la date du visa du prospectus définitif.

POLITIQUE EN MATIÈRE DE DIVIDENDES

La société n'a versé aucun dividende depuis sa création. AnorMED prévoit actuellement conserver tous les fonds disponibles, le cas échéant, pour les utiliser dans ses activités et ne prévoit pas verser de dividendes dans un avenir prévisible.

DIRECTION

Le tableau suivant contient le nom, la ville de résidence, le poste occupé et l'occupation principale de chacun des administrateurs et membres de la haute direction de la société.

<u>Nom et ville de résidence</u>	<u>Poste au sein de la société</u>	<u>Occupation principale ¹⁾</u>
David Scott ²⁾³⁾ Vancouver (Colombie-Britannique)	Président du conseil et administrateur	Président de MDS Ventures Pacific Inc., filiale de MDS Capital Corporation (société de capital risque)
Michael J. Abrams, Ph.D. Custer (Washington)	Président, chef de la direction et administrateur	Dirigeant de la société
Geoffrey W. Henson, Ph.D. Ferndale (Washington)	Vice-président directeur et chef de l'exploitation	Dirigeant de la société
W.J. (Bill) Adams, C.A. Langley (Colombie-Britannique)	Vice-président, finances, chef des finances, secrétaire et trésorier	Dirigeant de la société
Michael J. Cleare, Ph.D. ²⁾ Kennett Square (Pennsylvanie)	Administrateur	Directeur général et président de la division des matériaux électroniques et du groupe des matériaux pharmaceutiques de Johnson Matthey PLC (société de matériaux nouveaux)
Julia Levy, Ph.D. ²⁾³⁾ Vancouver (Colombie-Britannique)	Administratrice	Présidente, chef de la direction et agent scientifique en chef de QLT PhotoTherapeutics Inc. (société biopharmaceutique)
Colin Mallet ⁴⁾ Vancouver (Colombie-Britannique)	Administrateur	Président et chef de la direction, Synapse Technologies Inc. (société de biotechnologie)
Michael Phillips ³⁾ Vancouver (Colombie-Britannique)	Administrateur	Vice-président principal des placements du Working Opportunity Fund (EVCC) Ltd. (fonds de capital risque)

<u>Nom et ville de résidence</u>	<u>Poste au sein de la société</u>	<u>Occupation principale ¹⁾</u>
Forrest K. Sheffy, Ph.D. ⁴⁾ Kennett Square (Pennsylvanie)	Administrateur	Vice-président et directeur général, matériel pharmaceutique, de Johnson Matthey Inc. (société de matériaux nouveaux).
Willem Wassenaar, M.D. ⁴⁾ Toronto (Ontario)	Administrateur	À la retraite, ancien président de Sterling Drug Ltd. (société pharmaceutique)
Edward J. Wawrzynczak, Ph.D. Tadworth (Angleterre)	Administrateur	Dirigeant, Rothschild Asset Management Limited (société de gestion d'actifs)

Notes :

- 1) Les administrateurs et les dirigeants de la société exercent les occupations principales indiquées en regard de leur nom depuis les cinq dernières années, à l'exception de ce qui est décrit ci-après sous la rubrique « Hauts dirigeants et administrateurs ».
- 2) Membre du comité de rémunération.
- 3) Membre du comité des finances.
- 4) Membre du comité de vérification.

Hauts dirigeants et administrateurs

De brèves notices biographiques des membres de l'équipe de direction et des administrateurs d'AnorMED figurent ci-après.

David Scott, M.B.A., président du conseil et administrateur. M. Scott travaille depuis plus de 30 ans dans le domaine de la gestion et de l'analyse des placements. Il a fondé, mis sur pied et vendu une société de gestion d'organismes de placement collectif, Scotiabank Financial Services Inc. Il a établi la plus importante firme indépendante d'experts-conseils en placement dans le Canada atlantique et est plus tard devenu le président de la société d'investissement de capital risque de stade initial du groupe de La Nord-américaine compagnie d'assurance-vie, Toronto Shared Ventures Inc. En 1988, M. Scott s'est joint à Discovery Enterprises Inc., à titre de président. Depuis 1994, M. Scott est président de MDS Ventures Pacific. Il a été un directeur fondateur de l'Academy of Chief Executives of Technology Companies. Il est également administrateur de plusieurs sociétés de placement et d'entreprises spécialisées dans la technologie. M. Scott est diplômé de l'Université Bishop et est titulaire d'une maîtrise en administration des affaires de la University of Western Ontario.

Michael J. Abrams, Ph.D., président, chef de la direction et administrateur. Tout au cours de sa carrière, M. Abrams a oeuvré dans le domaine de la découverte et du développement de nouveaux médicaments à base de métaux. Il a inventé des produits brevetés qui ont permis le développement de Cardiolite, agent d'imagerie pour le coeur à base de technétium-99m de DuPont Merck et est le coinventeur du JM 216. En 1991, M. Abrams a été promu directeur de la recherche biomédicale à l'échelle internationale de JM. Il est l'inventeur désigné de quinze produits brevetés et a écrit plus de 50 articles scientifiques. Il a obtenu son doctorat en chimie du Massachusetts Institute of Technology.

Geoffrey W. Henson, Ph.D., vice-président directeur et chef de l'exploitation. M. Henson possède plus de dix-sept années d'expérience dans les domaines de la chimiothérapie du cancer et de l'immunologie. Avant de se joindre à AnorMED, M. Henson était directeur du développement clinique et préclinique de JM depuis 1991. Il cumule plus de douze années d'expérience dans les secteurs du développement et de la découverte pharmaceutiques. Il est l'inventeur désigné de trois produits brevetés et l'auteur de onze articles scientifiques. Il est titulaire d'un doctorat en biochimie de l'université de l'État du Nouveau-Mexique et a occupé des postes en recherche au Roswell Park Memorial Institute et au Basel Institute of Immunology.

W.J. (Bill) Adams, C.A., vice-président, finances, chef des finances, secrétaire et trésorier. M. Adams était chef des finances et secrétaire d'Epic Data International Inc. de mars 1993 jusqu'au moment où il s'est joint à AnorMED en juin 1997. Avant mars 1993, il occupait le poste de contrôleur d'Epic Data. Avant de se

joindre à Epic Data en janvier 1992, M. Adams était chef de la vérification chez KPMG et était responsable de la vérification pour un certain nombre de clients dans le domaine de la technologie de pointe. Il est comptable agréé et titulaire d'un baccalauréat en commerce de l'université de la Colombie-Britannique.

Michael J. Cleare, Ph.D., administrateur. Lorsqu'il s'est joint à JM en 1996, M. Cleare a participé à la recherche initiale sur les propriétés antinéoplasiques de composés à base de platine; il est le coinventeur désigné du carboplatine, un important médicament antinéoplasique. M. Cleare a occupé divers postes au sein de JM avant de siéger au comité exécutif de JM en 1995. De 1990 à 1994, il a été président, produits chimiques — division de la technologie des matériaux, et, de 1995 à 1997, directeur général et président, division mondiale des systèmes catalytiques et des produits biomédicaux. Depuis 1997, il est directeur général et président de la division des matériaux pharmaceutiques et de la division mondiale des matériaux électroniques de JM. Il est titulaire d'un doctorat en chimie de l'université de Londres (R.-U.).

Julia Levy, Ph.D., administratrice. M^{me} Levy est présidente, chef de la direction et agent scientifique en chef de QLT PhotoTherapeutics Inc. (« QLT ») depuis février 1996. QLT est un chef de file mondial dans le domaine de la thérapie photodynamique, un nouveau champ médical qui utilise des médicaments activés par la lumière. De novembre 1995 à février 1996, M^{me} Levy a été présidente par intérim et chef de la direction de QLT et, de 1986 à novembre 1995, vice-présidente principale ou vice-présidente de QLT. En outre, elle a été présidente par intérim et chef de la direction de QLT de mai 1991 à février 1992. M^{me} Levy a acquis une vaste expérience en travaillant avec d'importants associés dans le domaine pharmaceutique afin de commercialiser la thérapie photodynamique en Amérique du Nord, en Europe et au Japon. M^{me} Levy est diplômée de l'université de la Colombie-Britannique et de l'université de Londres et est professeur de microbiologie à l'université de la Colombie-Britannique. Elle est administratrice de plusieurs sociétés spécialisées dans la technologie ainsi que du Working Opportunity Fund.

Colin Mallet, administrateur. M. Mallet est président et chef de la direction de Synapse Technologies Inc., société de biotechnologie établie à Vancouver, en Colombie-Britannique, depuis mars 1998. Il est, depuis janvier 1996, administrateur de Nortran Pharmaceuticals Inc. et de Micrologix Biotech Inc., deux sociétés de biotechnologie établies à Vancouver, en Colombie-Britannique. De plus, depuis janvier 1995, il est administrateur d'Axcen Pharmaceuticals Inc., société pharmaceutique établie à Montréal. M. Mallet est titulaire d'un baccalauréat ès arts de l'université Cambridge et possède plus de 30 années d'expérience dans le secteur pharmaceutique, acquise en Asie, en Europe et en Amérique du Nord.

Michael E. Phillips, administrateur. M. Phillips est vice-président principal des placements (avant janvier 1998, il était vice-président des placements) du Working Opportunity Fund (EVCC) Ltd. Il possède dix-sept années d'expérience dans le domaine du capital risque et est actuellement responsable de toutes les activités liées au capital risque du Working Opportunity Fund, fonds de capital risque situé en Colombie-Britannique. Avant de faire partie de ce fonds en avril 1993, M. Phillips était directeur des placements chez Vencap Equities Alberta Ltd., fonds de capital risque de l'Alberta coté en bourse. Il est actuellement administrateur de plusieurs sociétés spécialisées dans la technologie.

Forrest K. Sheffy, Ph.D., administrateur. M. Sheffy s'est joint à JM en 1983 et est actuellement vice-président et directeur général des matériaux pharmaceutiques chez JM. Il a obtenu un doctorat en chimie de l'université Cornell et effectué des travaux de recherche postdoctoraux à l'université de l'État du Colorado.

Willem Wassenaar, M.D., M.B.A., administrateur. Le D^r Wassenaar cumule plus de vingt années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et a occupé le poste de président de plusieurs sociétés dont Sterling Drug, Ltd. et Ferring Inc. Il est administrateur de nombreuses sociétés de biotechnologie. Le D^r Wassenaar a obtenu un doctorat en médecine de la University of Western Ontario et une maîtrise en administration des affaires de l'université York, à Toronto, en Ontario.

Edward J. Wawrzynczak, Ph.D., administrateur. M. Wawrzynczak était chef du laboratoire de ciblage de médicaments du Institute of Cancer Research au Royaume-Uni jusqu'en 1992. Depuis juillet 1992, il est directeur de placements au sein de Rothschild Asset Management Limited, conseillers de Biotechnology Investments Limited, société de placements inscrite à la cote de la bourse de Londres. Il a obtenu son doctorat en biochimie de l'université Cambridge (R.-U.).

Gary J. Bridger, Ph.D., directeur de la recherche. M. Bridger s'est joint au groupe de recherche biomédicale de JM en 1990, où il a joué un rôle de premier plan dans toutes les facettes de la recherche chimique. Il est l'inventeur désigné de neuf produits brevetés et a écrit plus de quinze articles scientifiques. Il a obtenu un doctorat en chimie de la University of Manchester Institute of Science and Technology (R.-U.) et a effectué des travaux de recherche postdoctoraux au Boston College.

Simon P. Fricker, Ph.D., directeur de la biologie. M. Fricker s'est joint à JM en 1983, où il a acquis une vaste expérience dans le domaine de la pharmacologie des médicaments à base de métaux. Il est l'inventeur désigné de deux produits brevetés et l'auteur de 25 articles scientifiques. Il est titulaire d'une maîtrise en sciences en enzymologie moléculaire et d'un doctorat en chimie et en sciences moléculaires de l'université de Warwick (R.-U.) et a effectué des travaux de recherche postdoctoraux aux universités de Southampton et Cambridge.

Christen M. Giandomenico, Ph.D., directeur du développement des processus. M. Giandomenico s'est joint à JM en 1985, où il était coinventeur du JM 216, le premier médicament antinéoplasique à base de platine oralement actif. M. Giandomenico est l'inventeur désigné de six produits brevetés et l'auteur de dix-neuf articles scientifiques. Il a obtenu un doctorat en chimie de l'université Columbia et occupé des postes postdoctoraux à l'université de Chicago et au Stanford Research Institute.

Tammy Mullarky, B.A., M.B.A., directrice de l'expansion des activités. M^{me} Mullarky a oeuvré pendant plus de douze ans dans le domaine de la biotechnologie, au début à titre de chercheuse pour ZymoGenetics, où elle était coinventrice d'un système d'extraction de levure à haut rendement pour l'insuline recombinante. Après sa formation en administration des affaires, M^{me} Mullarky a travaillé pour F. Hoffman-LaRoche dans le groupe des acquisitions et fusions d'entreprises. Avant de se joindre à AnorMED, M^{me} Mullarky a participé à la fondation de plusieurs sociétés de biotechnologie dans le nord-ouest du Pacifique. Elle est diplômée en biochimie (baccalauréat ès arts) du Whitman College et titulaire d'une maîtrise en administration des affaires du Massachusetts Institute of Technology.

Comité consultatif scientifique

La société a formé un comité consultatif scientifique composé de scientifiques détenant de l'expérience professionnelle et une importante expertise dans divers domaines thérapeutiques ou de la recherche qui suscitent l'intérêt de la société. À la demande de la direction, ces conseillers scientifiques passent en revue des projets de recherche-développement et fournissent à la société des conseils à cet égard. Les conseillers ont tous signé des conventions de confidentialité. Le comité consultatif scientifique se réunit au moins une fois par année et soumet ses recommandations directement à la direction. Les membres du comité consultatif scientifique reçoivent une allocation de 2 500 \$ US par réunion à laquelle ils assistent, majorée de frais de déplacement. Chacun d'eux a également reçu des options aux termes du régime d'options d'achat d'actions de la société. Une brève notice biographique des membres de ce comité consultatif figure ci-après.

D^r A. Hilary Calvert, M.Sc., M.D., FRCP, professeur d'oncologie clinique et directeur de l'unité de recherche sur le cancer, The University of Newcastle-upon-Tyne, R.-U. Le professeur Calvert est diplômé en médecine (M.B.) de l'université Cambridge (R.-U.) et de l'University College Hospital Medical School, de Londres (1972). Ses études continues dans le domaine de la chimiothérapie du cancer ont été couronnées par une thèse en médecine en 1981 sur les applications cliniques des antifoliques. Le professeur Calvert est un chef de file dans l'introduction clinique de nouveaux médicaments antinéoplasiques. Il a joué un rôle de premier plan dans l'introduction du carboplatine dans la médecine clinique. Il siège au comité de rédaction de cinq revues sur la pharmacologie ou le cancer et a publié 130 articles intégraux dans des publications revues par un comité de lecture. Le professeur Calvert est président du comité des phases I/II (cliniques) de la Cancer Research Campaign, est membre d'un comité du groupe de la pharmacocinétique et des mécanismes moléculaires de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer, et est membre actif du groupe des études cliniques précoces.

D^r Erik De Clercq, M.D., Ph.D., Institut Rega, Katholieke Universiteit, Louvain, Belgique. Le D^r De Clercq est un expert reconnu mondialement dans le domaine de la chimiothérapie antivirale. Il a obtenu sa désignation de médecin en 1966 et son doctorat en 1972, tous les deux de la Katholieke Universiteit de

Louvain, en Belgique. Après une formation postdoctorale à l'université Stanford, tout d'abord à titre de boursier Lilly International et, par la suite, à titre de boursier Damon Runyon en recherche sur le cancer, le D^r De Clercq est retourné à l'école de médecine de l'Université de Louvain, où il est devenu professeur en 1975. Il a été président du département de la microbiologie de 1986 à 1991. En 1986, il est également devenu président du conseil d'administration de l'Institut Rega. En 1994, le D^r De Clercq a été élu fellow de l'American Association for the Advancement of Science et, en 1995, a obtenu la chaire Professeur P. De Somer de microbiologie à la Katholieke Universiteit de Louvain.

D^r Mitchell Fink, M.D., chef de la chirurgie, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA. Le D^r Fink a publié de nombreux articles dans le domaine des soins critiques en médecine (128 articles dans des publications revues par un comité de lecture depuis 1974). Il a agi à titre de conseiller auprès de plusieurs sociétés pharmaceutiques et siège actuellement au comité de rédaction de cinq revues médicales. Le D^r Fink a obtenu son doctorat en médecine de l'université Washington de St. Louis en 1976.

Kenneth R. Harrap, C.B.E., Ph.D., D.Sc., FRSC, Surrey, R.-U. Le professeur Harrap est un chef de file reconnu à l'échelle mondiale dans le développement de la chimiothérapie du cancer. Jusqu'à l'automne 1997, M. Harrap était directeur du CRC Centre for Cancer Therapeutics du Institute of Cancer Research. Le professeur Harrap a débuté sa carrière au Chester Beatty Research Institute en 1956, puis a occupé des postes au sein du ICR de 1970 à 1997. Il agit actuellement à titre de conseiller pour l'industrie pharmaceutique. Le professeur Harrap a grandement contribué au développement de médicaments antinéoplasiques à base de platine et d'antimétabolite. Il a publié 350 travaux et siège au comité de rédaction de quatorze revues sur le cancer. En reconnaissance de ses réalisations scientifiques, le professeur Harrap a reçu bon nombre de distinctions, notamment le C.B.E., le Jerry Turner Fellowship du Cancer Research Campaign (en 1994), le Bruce F. Cain Memorial Award de l'American Cancer Society (en 1995) et le Barnett Rosenberg Award (en 1995). Il a obtenu son doctorat en chimie de l'université de Londres en 1961.

Robert S. Kerbel, Ph.D., directeur de la recherche en sciences biologiques du Sunnybrook Health Science Centre, à Toronto, en Ontario. À partir du moment où il a été nommé professeur adjoint au département de pathologie de l'université Queen's en 1975 jusqu'à ce qu'il occupe son poste actuel au Sunnybrook Health Science Centre, M. Kerbel s'est créé une réputation de chef de file dans le domaine de la biologie tumorale. La résistance aux tumeurs, les mécanismes de propagation métastatique et la vascularisation des tumeurs sont des sujets auxquels son laboratoire accorde une attention particulière. M. Kerbel a obtenu un doctorat en immunologie de l'université Queen's, à Kingston, en Ontario, en 1972 et a été boursier postdoctoral au Chester Beatty Research Institute à Londres (R.-U.) dans le domaine de la biologie du cancer.

RÉMUNÉRATION DE LA HAUTE DIRECTION

Le tableau suivant contient un résumé de la rémunération gagnée au cours des exercices terminés les 31 mars 1998 et 1997 par le chef de la direction et un autre membre de la haute direction d'AnorMed (collectivement, les « membres de la haute direction désignés »).

Tableau sommaire de la rémunération pour les exercices 1997 et 1998

Nom et poste principal	Rémunération annuelle		Rémunération à long terme	Toutes autres formes de rémunération
	Année	Salaire	Titres visés par des options	
Michael Abrams, Ph.D. Président, chef de la direction et administrateur	1998	211 008 \$	—	6 473 \$ ¹⁾
	1997	169 678 \$	350 000	5 477 \$ ¹⁾
Geoffrey W. Henson, Ph.D. Vice-président directeur et chef de l'exploitation	1998	188 000 \$	—	6 591 \$ ¹⁾
	1997	142 337 \$	350 000	5 575 \$ ¹⁾

Note :

- 1) MM. Abrams et Henson ont tous deux reçu une allocation en contrepartie partielle de leur réinstallation.

Aucune option d'achat d'actions n'a été accordée aux membres de la haute direction désignés au cours de l'exercice terminé le 31 mars 1998.

**Total des options levées au cours de l'exercice 1998
et valeur des options en fin d'exercice**

Nom et poste principal	Actions acquises à la levée	Valeur totale réalisée	Options non levées au 31 mars 1998 — Pouvant/ne pouvant pas être levées	Valeur des options dans le cours non levées au 31 mars 1998 — Pouvant/ne pouvant pas être levées ¹⁾
Michael Abrams, Ph.D. Président, chef de la direction et administrateur	—	—	116 667/233 333	193 667 \$/387 334 \$
Geoffrey W. Henson, Ph.D. Vice-président directeur et chef de l'exploitation	—	—	116 667/233 333	193 667 \$/387 334 \$

Note :

- 1) Suppose une valeur de marché de 4,50 \$ l'action, soit le dernier prix d'émission des actions ordinaires. Se reporter sous la rubrique « Placements antérieurs ».

Contrats de travail

Le comité de rémunération de la société passe en revue tous les ans ses contrats de travail actuels avec les membres de la haute direction désignés. On prévoit que tous les contrats seront renouvelés selon des modalités similaires pour l'essentiel à celles actuellement en vigueur. Ces contrats prévoient le maintien de polices d'assurance-vie à l'égard des membres de la haute direction désignés (le produit étant payable aux bénéficiaires qu'ils peuvent désigner) et, advenant la cessation de leur emploi, le versement d'indemnités de départ correspondant à douze mois de salaire plus un mois de salaire pour chaque année de service complète jusqu'à concurrence de quinze mois.

Rémunération des administrateurs

Des options visant l'achat d'actions ordinaires de la société peuvent être attribuées aux membres du conseil, au gré de celui-ci, aux termes du régime d'options d'achat d'actions de la société. De plus, AnorMED rembourse aux administrateurs les dépenses qu'ils engagent pour le compte de la société, y compris pour assister aux réunions du conseil. Pour l'exercice terminé le 31 mars 1998, les administrateurs d'AnorMED n'ont reçu aucune rémunération pour avoir siégé au conseil, sauf M. Colin Mallet et le D^r Willem Wassenaar, qui reçoivent tous deux 10 000 \$ par année. Les administrateurs ne faisant pas partie de la haute direction de la société ont reçu un total de 65 000 options d'achat d'actions au cours de l'exercice terminé le 31 mars 1997. Se reporter sous la rubrique « Rémunération de la haute direction — Rémunération sous forme d'actions et d'options d'achat d'actions ».

Assurance des dirigeants et administrateurs

La société souscrit une assurance responsabilité pour ses administrateurs et dirigeants totalisant deux millions de dollars, sous réserve d'une perte déductible de 50 000 \$ payable par la société. La société acquitte la prime annuelle actuelle, qui est de 21 000 \$.

Assurance pour dirigeants clés

La société est le bénéficiaire aux termes d'une police d'assurance pour dirigeants clés de trois millions de dollars US sur la vie de M. Michael Abrams. La société acquitte la prime annuelle actuelle de cette police, qui est de 6 860 \$ US.

Régime d'options d'achat d'actions

La société a actuellement un régime d'options d'achat d'actions (le « régime ») aux termes duquel des options visant l'achat de 1 370 500 actions ordinaires (dont la totalité est non cessible) ont été attribuées à des membres de la haute direction, administrateurs, membres du comité consultatif scientifique, experts-conseils et employés de la société et sont en circulation. Le régime sera modifié avant la clôture du présent placement, sous réserve de l'approbation de la Bourse de Toronto, de manière à ce qu'un maximum de 1 029 500 actions ordinaires supplémentaires de la société soient conditionnellement mises de côté aux fins d'émission dans le cadre du régime.

Le régime prévoit que le conseil d'administration peut à l'occasion attribuer des options visant l'acquisition de la totalité ou d'une partie des actions assujetties au régime à toute personne qui est employé ou administrateur de la société ou d'une de ses filiales ou à toute autre personne physique ou morale qui fournit des services permanents de gestion, de consultation, scientifiques, financiers ou similaires à la société ou à l'une de ses filiales. Après la clôture du placement, le prix de levée des options attribuées dans le cadre du régime sera déterminé selon la moyenne du cours de clôture des actions ordinaires de la société sur une période de cinq jours. La durée de toute option attribuée sera généralement de dix ans à compter de la date à laquelle cette option a été attribuée, sauf dans le cas des experts-conseils, dont les options ne doivent pas dépasser cinq ans à compter de la date d'attribution. Sauf indication contraire ailleurs dans le régime, les options peuvent être levées par tranches de façon cumulative pendant leur durée, à la fréquence que le conseil aura déterminée, laquelle sera répartie, en règle générale, sur une période de 36 mois. Le régime ne prévoit pas que la société offrira une aide financière aux détenteurs d'options pour ce qui est de la levée des options.

Options en circulation

Le tableau suivant contient certains renseignements concernant les options en circulation attribuées aux membres de la haute direction, aux administrateurs, aux membres du comité consultatif scientifique, aux experts-conseils et aux employés de la société en date du 30 avril 1998.

	Nombre total d'actions ordinaires faisant l'objet d'options ¹⁾	Prix de levée (par action ordinaire)/valeur de marché des actions ordinaires à la date d'attribution ²⁾	Date d'expiration
Membres de la haute direction (trois)	700 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	9 janvier 2007
	100 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	9 juin 2007
Administrateurs (quatre)	65 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	4 novembre 2006
Comité consultatif scientifique (cinq) :			
M. Kenneth R. Harrap	10 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	9 janvier 2002
D ^r Erik De Clercq	10 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	9 janvier 2002
D ^r A. Hilary Calvert	10 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	9 janvier 2002
D ^r Mitchell Fink.....	10 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	9 janvier 2000
M. Robert S. Kerbel	10 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	11 février 2002
Experts-conseils (deux) :			
Ian D. Robertson	6 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	9 janvier 2002
Gary Schweikhardt.....	20 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	9 janvier 2007
Employés (22)	5 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	9 janvier 2002
	294 000	2,00 \$ US/2,00 \$ US	9 janvier 2007 au 1 ^{er} juillet 2007
	80 500	3,25 \$ US/3,25 \$ US	21 juillet 2007 au 4 février 2008
Total	<u>1 320 500</u>		

Notes :

- 1) Le 22 mai 1998, des options visant l'achat de 50 000 actions ordinaires au prix de 3,25 \$ US l'action ont été attribuées à un employé de la société dans le cadre d'un contrat d'emploi conclu en octobre 1997.
- 2) Le prix de levée a été déterminé selon le dernier prix auquel les actions ordinaires ont été émises avant l'attribution de l'option. La valeur de marché a été déterminée selon le dernier prix auquel les actions ordinaires ont été émises avant la date d'attribution. Se reporter sous la rubrique « Placements antérieurs ».

DIRIGEANTS ET AUTRES PERSONNES INTÉRESSÉS DANS DES OPÉRATIONS IMPORTANTES

Aucun administrateur, haut dirigeant ni aucune personne ayant des liens avec un administrateur ou haut dirigeant ni, à la connaissance des administrateurs et hauts dirigeants d'AnorMED, aucune personne physique ou morale qui détient en propriété effective, directement ou indirectement, des titres avec droit de vote d'AnorMED comportant plus de dix pour cent des droits de vote rattachés à une catégorie de titres avec droit de vote d'AnorMED en circulation à la date des présentes, ou toute personne du même groupe qu'elle ou ayant les liens avec elle, n'a d'intérêt dans une opération importante à laquelle AnorMED est partie, sauf JM, qui a transféré des actifs à la société aux termes de la convention relative au transfert d'actifs datée du 28 juin 1996 et qui a conclu certaines opérations avec la société décrites à la note 8 afférente aux états financiers de celle-ci. Se reporter sous les rubriques « Contrats importants » et « États financiers ».

FONDATEUR

M. Michael Abrams a amorcé et dirigé les pourparlers avec JM qui ont amené celle-ci à vendre le groupe de recherche biomédicale à la société et, par la suite, a pris l'initiative de voir à l'organisation et au financement de la société. Par conséquent, on peut dire que M. Abrams est le promoteur de la société au sens des lois sur les valeurs mobilières de certaines provinces du Canada. En sus de la rémunération qu'il a reçue à titre de dirigeant et d'employé de la société, M. Abrams a acquis 150 000 actions ordinaires de la société et s'est vu attribuer 350 000 options visant l'achat d'actions ordinaires de la société.

CONTRATS IMPORTANTS

Exception faite des contrats conclus dans le cours normal des affaires, les seuls contrats ou conventions que la société a conclus au cours des deux dernières années et qui peuvent raisonnablement être considérés comme étant actuellement importants sont énumérés ci-après :

- 1) la convention de prise ferme mentionnée sous la rubrique « Mode de placement »;
- 2) la convention de blocage mentionnée sous la rubrique « Conventions de mise en commun et de blocage »;
- 3) la convention de mise en commun mentionnée sous la rubrique « Conventions de mise en commun et de blocage »;
- 4) la convention de l'agent chargé de la tenue des registres et agent des transferts devant porter la date de clôture du présent placement intervenue entre la société et la Compagnie Montréal Trust du Canada;
- 5) la convention relative au transfert d'actifs datée du 28 juin 1996 et intervenue entre JM et AnorMED, qui est mentionnée sous la rubrique « La société »;
- 6) le contrat de licence et de cession intervenu le 28 juin 1996 entre JM et AnorMED prévoyant le transfert à la société de certains droits rattachés aux brevets et la concession sous licence à JM de certains droits;
- 7) la convention de prise en charge et de cession générale datée du 28 juin 1996 et intervenue entre JM et AnorMED, prévoyant la cession à la société et la prise en charge par celle-ci des droits aux termes de conventions de collaboration;
- 8) la convention de licence datée du 2 février 1996 et intervenue entre JM et Shire, telle que modifiée par la convention de modification et de cession intervenue le 15 décembre 1997 entre JM, Shire, AnorMED et Shire International Licensing BV, mentionnée sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Partenariats »;

- 9) la convention de licence et de collaboration aux fins de recherche, ayant pris effet le 15 décembre 1996, intervenue entre AnorMED et DuPont Merck, qui est mentionnée sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Partenariats »;
- 10) la convention de licence datée du 31 mars 1998 intervenue entre Zeneca Limited et AnorMED, mentionnée sous la rubrique « Activités d'AnorMED — Partenariats ».

Des exemplaires des conventions et contrats susmentionnés peuvent être examinés pendant les heures d'ouverture normales au siège social de la société à Vancouver, en Colombie-Britannique, et au bureau principal de la Compagnie Montréal Trust du Canada, à Toronto, pendant la durée du placement des actions ordinaires dans le public et pendant 30 jours par la suite. Certains passages des conventions et contrats susmentionnés ont été supprimés des exemplaires pouvant être examinés par le public pour des raisons de confidentialité.

DROITS DE RÉSOLUTION 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 ou la réception réputée 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.

NOTE SPÉCIALE CONCERNANT LES DÉCLARATIONS PROSPECTIVES

Le présent prospectus contient des déclarations prospectives qui comportent des incertitudes, des risques connus et inconnus et d'autres facteurs qui pourraient faire en sorte que les résultats, le rendement ou les réalisations réels de la société, ou les résultats du secteur dans son ensemble, diffèrent considérablement des résultats, du rendement ou des réalisations futurs décrits ou suggérés dans les déclarations prospectives. Ces facteurs comprennent, entre autres, les faits suivants : la société est au stade initial de son développement, n'a à ce jour tiré aucun revenu de la vente des produits, aura besoin d'un financement supplémentaire considérable, ne possède actuellement aucune assurance responsabilité du fait du produit et dépend de certaines personnes clés de son effectif; le succès de la société sera tributaire, en partie, de sa capacité d'obtenir des brevets et de protéger ses droits exclusifs et de sa capacité d'établir et de maintenir des rapports avec ses collaborateurs, licenciés et autres associés en matière de recherche; les activités de la société sont assujetties à une réglementation gouvernementale considérable, notamment les lois sur la manipulation des substances dangereuses, et sa capacité de commercialiser ses produits peut dépendre, en partie, de la mesure dans laquelle le coût de ces produits est remboursé par les autorités gouvernementales, les assureurs offrent des régimes d'assurance maladie privés ou d'autres organismes; les secteurs pharmaceutique et biotechnologique sont sujets à des transformations technologiques importantes et rapides; et la concurrence en matière de technologie que se livrent les sociétés pharmaceutiques, les sociétés de biotechnologie et les centres de recherche est vive et s'intensifiera sans doute. Se reporter sous la rubrique « Facteurs de risque ».

QUESTIONS D'ORDRE JURIDIQUE

Certaines questions d'ordre juridique ayant trait à l'émission et à la vente des actions ordinaires feront l'objet d'avis délivrés, pour la société, par Russell & DuMoulin et pour les preneurs fermes, par Farris, Vaughan, Wills & Murphy. Au 31 mars 1998, les membres des cabinets Russell & DuMoulin et Farris, Vaughan, Wills & Murphy détenaient collectivement moins de un pour cent des actions ordinaires en circulation de la société.

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

Les vérificateurs de la société sont KPMG, comptables agréés, 777 Dunsmuir Street, Vancouver (Colombie-Britannique), Canada, V7Y 1K3.

L'agent des transferts et agent chargé de la tenue des registres pour les actions ordinaires est la Compagnie Montréal Trust du Canada à ses bureaux principaux à Vancouver et à Toronto.

RAPPORT DES VÉRIFICATEURS

Aux administrateurs de AnorMED Inc.

Nous avons vérifié le bilan de AnorMED Inc. au 31 mars 1998 et les états des résultats et du déficit et de l'évolution de la situation financière de l'exercice terminé à cette date. 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 notre vérification.

Notre vérification a été effectuée conformément aux normes de vérification généralement reconnues. 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 présentent fidèlement, à tous égards importants, la situation financière de la société au 31 mars 1998, ainsi que les résultats de son exploitation et l'évolution de sa situation financière pour l'exercice terminé à cette date selon les principes comptables généralement reconnus.

Comptables agréés

Vancouver, Canada

Le 5 mai 1998

(le ● 1998 pour la note 12 c))

RAPPORT DES VÉRIFICATEURS

Aux administrateurs de AnorMED Inc.

Nous avons vérifié le bilan de AnorMED Inc. au 31 mars 1997 et les états des résultats et du déficit et de l'évolution de la situation financière du premier exercice terminé à cette date. 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 notre vérification.

Notre vérification a été effectuée conformément aux normes de vérification généralement reconnues. 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 présentent fidèlement, à tous égards importants, la situation financière de la société au 31 mars 1997, ainsi que les résultats de son exploitation et l'évolution de sa situation financière pour l'exercice terminé à cette date selon les principes comptables généralement reconnus.

Comptables agréés
Vancouver, Colombie-Britannique
Le 22 mai 1997

AnorMED Inc.

BILANS

	Aux 31 mars	
	1998	1997
ACTIF		
Actif à court terme		
Encaisse et placements à court terme	22 543 048 \$	16 504 422 \$
Comptes clients	136 590	175 629
Charges payées d'avance	169 008	40 980
Tranche à court terme du dépôt de garantie	125 000	—
	<u>22 973 646</u>	<u>16 721 031</u>
Dépôt de garantie	475 000	600 000
Immobilisations (note 2)	1 101 165	827 902
Propriété intellectuelle et brevets (note 3)	6 308 226	8 394 839
	<u>30 858 037 \$</u>	<u>26 543 772 \$</u>
PASSIF ET AVOIR DES ACTIONNAIRES		
Passif à court terme		
Comptes fournisseurs et charges à payer	1 093 080 \$	635 044 \$
Tranche à court terme des obligations découlant des contrats de location-acquisition (note 4)	44 016	27 234
	<u>1 137 096</u>	<u>662 278</u>
Obligations découlant des contrats de location-acquisition (note 4) ...	162 274	113 492
	<u>1 299 370</u>	<u>775 770</u>
Avoir des actionnaires		
Capital-actions (note 5)	43 389 139	33 206 975
Déficit	(13 830 472)	(7 438 973)
	<u>29 558 667</u>	<u>25 768 002</u>
Engagements (note 10)		
Événements postérieurs à la date du bilan (note 12)		
	<u>30 858 037 \$</u>	<u>26 543 772 \$</u>

Au nom du conseil,

(signé) COLIN MALLET
Administrateur

(signé) MICHAEL E. PHILLIPS
Administrateur

Se reporter aux notes afférentes aux états financiers.

AnorMED Inc.

ÉTATS DES RÉSULTATS ET DU DÉFICIT

	Exercices terminés les 31 mars	
	1998	1997
Produits		
Recherche sous contrats	350 933 \$	440 205 \$
Intérêts créditeurs	736 147	668 985
	<u>1 087 080</u>	<u>1 109 190</u>
Dépenses de recherche et de développement		
Amortissement	2 425 322	1 770 032
Consultation	21 425	86 423
Recherche sous contrats	1 041 852	198 431
Activités en laboratoire	690 733	434 882
Brevets	262 296	550 351
Coûts liés au personnel	1 065 461	654 135
Déplacements et congrès	96 586	17 183
	<u>5 603 675</u>	<u>3 711 437</u>
Frais généraux et administratifs		
Frais de comptabilité et honoraires juridiques	213 951	108 157
Amortissement	129 859	3 206
Consultation	197 949	230 393
Activités de bureau	336 718	470 294
Coûts liés au personnel	836 933	457 160
Déplacements et congrès	68 333	132 793
	<u>1 783 743</u>	<u>1 402 003</u>
Perte avant les éléments suivants	(6 300 338)	(4 004 250)
Autres charges		
Relocalisation de l'entreprise	91 161	450 173
Dévaluation de la propriété intellectuelle (note 3)	—	2 984 550
Perte nette	(6 391 499)	(7 438 973)
Déficit, au début de l'exercice	(7 438 973)	—
Déficit, à la fin de l'exercice	<u>(13 830 472)\$</u>	<u>(7 438 973)\$</u>
Perte nette par action ordinaire	<u>(0,47)\$</u>	<u>(0,75)\$</u>

Se reporter aux notes afférentes aux états financiers.

AnorMED Inc.

ÉTATS DE L'ÉVOLUTION DE LA SITUATION FINANCIÈRE

	Exercice terminé le 31 mars	
	1998	1997
Rentrées (sorties) de fonds liées aux activités suivantes :		
Exploitation		
Perte nette	(6 391 499)\$	(7 438 973)\$
Éléments n'ayant pas d'incidence sur l'encaisse :		
Amortissement	2 555 181	1 773 238
Dévaluation de la propriété intellectuelle	—	2 984 550
Variations du fonds de roulement hors caisse lié à l'exploitation	369 047	621 611
	<u>(3 467 271)</u>	<u>(2 059 574)</u>
Financement		
Augmentation des obligations découlant des contrats de location-acquisition	65 564	140 726
Émission d'actions	10 182 164	33 206 976
Rachat d'actions	—	(1)
	<u>10 247 728</u>	<u>33 347 701</u>
Investissement		
Avance d'un dépôt	—	(600 000)
Achat d'immobilisations	(512 395)	(546 705)
Achat de droits rattachés aux brevets	(229 436)	—
Acquisition d'une entreprise (note 6)	—	(13 637 000)
	<u>(741 831)</u>	<u>(14 783 705)</u>
Augmentation de l'encaisse et des placements à court terme	6 038 626	16 504 422
Encaisse et placements à court terme, au début de l'exercice	16 504 422	—
Encaisse et placements à court terme, à la fin de l'exercice	<u>22 543 048 \$</u>	<u>16 504 422 \$</u>

Se reporter aux notes afférentes aux états financiers.

AnorMED Inc.

NOTES AFFÉRENTES AUX ÉTATS FINANCIERS

Exercice terminé le 31 mars 1998

La société a été constituée le 5 janvier 1996 en vertu de la *Loi sur les sociétés par actions* (Canada) et elle a commencé ses activités le 1^{er} avril 1996. La société est essentiellement engagée dans la découverte et le développement de produits pharmaceutiques innovateurs, fondés sur des composés de métaux et de liaison par métaux.

1. Principales conventions comptables

a) *Estimations*

Le fait de dresser les états financiers conformément aux principes comptables généralement reconnus exige que la direction fasse des estimations et pose des hypothèses qui ont une incidence sur les montants déclarés de l'actif et du passif et sur la présentation de l'actif et du passif éventuels à la date des états financiers et sur les montants déclarés des produits et des charges au cours de l'exercice à l'étude. Les domaines importants exigeant l'utilisation d'estimations par la direction ont trait à l'évaluation de la récupérabilité de la propriété intellectuelle et des brevets ainsi qu'à l'établissement du passif éventuel. Les montants déclarés et les notes sont établis selon les meilleures estimations faites par la direction, fondées sur des hypothèses qui reflètent les conditions économiques les plus probables et les lignes de conduite que la direction entend suivre. Les résultats réels pourraient être différents de ces estimations.

b) *Encaisse et placements à court terme*

L'encaisse et les placements à court terme, y compris les intérêts courus, sont évalués au prix coûtant qui se rapproche de la valeur marchande. Les placements à court terme se composent d'acceptations bancaires et de papiers commerciaux à faible risque dont la durée est de moins de 12 mois.

c) *Immobilisations*

Les immobilisations sont inscrites au prix coûtant. L'amortissement est calculé selon les méthodes et les taux annuels suivants :

Biens	Méthode	Taux
Matériel de laboratoire	dégressive	20 %
Matériel de bureau	dégressive	20 %
Matériel informatique	dégressive	30 %
Logiciels	linéaire	3 ans
Améliorations locatives	linéaire	5 ans

Les immobilisations acquises ou vendues au cours de l'exercice sont amorties proportionnellement sur la période durant laquelle elles sont utilisées.

d) *Propriété intellectuelle*

La propriété intellectuelle est inscrite au prix coûtant. L'amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur quatre ans. La direction de la société estime annuellement la récupérabilité de la propriété intellectuelle en évaluant si les flux monétaires nets futurs estimatifs excèdent la valeur comptable.

e) *Brevets*

Les brevets sont inscrits au prix coûtant. L'amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur la durée résiduelle des brevets au moment de leur acquisition. La direction de la société estime annuellement la récupérabilité des brevets, selon l'utilisation prévue de la technologie sous-jacente, et en évaluant si les flux monétaires nets futurs estimatifs excèdent la valeur comptable.

f) *Constatation des produits*

Les produits tirés des conventions de recherche collective de la société, notamment les frais de licences initiaux, les paiements liés à la recherche sous contrats et les paiements d'étape, sont constatés lorsqu'ils sont gagnés, selon les modalités des conventions connexes.

g) *Frais de recherche et de développement*

Les frais de recherche, autres que les dépenses en immobilisations, sont imputés aux résultats lorsqu'ils sont engagés. Les frais de développement sont imputés aux résultats au cours de la période durant laquelle ils sont engagés à moins qu'un projet de

développement ne réponde au critère du report et de l'amortissement, en vertu des principes comptables généralement reconnus. Aux 31 mars 1998 et 1997, aucuns frais de développement n'avaient été reportés.

h) Conversion des comptes établis en 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 date du bilan. Les produits et les charges sont convertis au taux de change en vigueur à la date de chaque opération. Les gains ou les pertes de change en découlant sont imputés aux résultats.

i) Juste valeur des instruments financiers

Pour certains instruments financiers de la société, notamment l'encaisse, les placements à court terme, les comptes clients, le dépôt de garantie, les dépôts à recevoir ainsi que les comptes fournisseurs et les charges à payer, la valeur comptable se rapproche de leur juste valeur en raison de leur courte durée.

La juste valeur des obligations découlant des contrats de location-acquisition, calculée à la valeur actualisée des paiements futurs de capital et d'intérêt prévus aux contrats, actualisée au taux d'intérêt du marché imputée à la société pour les instruments financiers dont les modalités sont similaires, se rapproche de leur valeur comptable.

j) Perte nette par action ordinaire

La perte nette par action ordinaire est calculée en fonction du nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période. La perte diluée par action ordinaire n'a pas été présentée étant donné que l'incidence des actions ordinaires pouvant être émises au moment de la levée d'options ou de l'exercice de bons de souscription en serait une d'antidilution.

2. Immobilisations

1998			
	Prix coûtant	Amortissement cumulé	Valeur comptable nette
Matériel de laboratoire	381 424 \$	70 376 \$	311 048 \$
Matériel de bureau	178 457	36 440	142 017
Matériel informatique	173 783	39 719	134 064
Logiciels	26 793	6 755	20 038
Améliorations locatives	594 269	100 271	493 998
	<u>1 354 726 \$</u>	<u>253 561 \$</u>	<u>1 101 165 \$</u>
1997			
	Prix coûtant	Amortissement cumulé	Valeur comptable nette
Matériel de laboratoire	257 547 \$	11 223 \$	246 324 \$
Matériel de bureau	115 314	2 741	112 573
Matériel informatique	101 104	465	100 639
Logiciels	16 840	—	16 840
Améliorations locatives	351 526	—	351 526
	<u>842 331 \$</u>	<u>14 429 \$</u>	<u>827 902 \$</u>

Le matériel détenu aux termes de contrats de location-acquisition comprend du matériel de bureau de 107 440 \$ (49 862 \$ en 1997), du matériel informatique de 114 658 \$ (75 870 \$ en 1997) et des logiciels de 18 297 \$ (14 994 \$ en 1997). L'amortissement du matériel détenu aux termes de contrats de location-acquisition était de 13 654 \$ (néant en 1997).

3. Propriété intellectuelle et brevets

La propriété intellectuelle et les brevets se composent de ce qui suit :

	1998	1997
Propriété intellectuelle, au prix coûtant (note 8)	11 938 198 \$	11 938 198 \$
Moins :		
Amortissement cumulé	(3 917 217)	(1 678 809)
Dévaluation	(2 984 550)	(2 984 550)
	<u>5 036 431</u>	<u>7 274 839</u>
Brevets	1 429 435	1 200 000
Moins :		
Amortissement cumulé	(157 640)	(80 000)
	<u>1 271 795</u>	<u>1 120 000</u>
	<u>6 308 226 \$</u>	<u>8 394 839 \$</u>

Au cours des exercices terminés les 31 mars 1998 et 1997, la société a évalué la récupérabilité de la valeur comptable de la propriété intellectuelle en fonction des flux monétaires nets futurs prévus. Selon cette évaluation, la société n'a dévalué aucune propriété intellectuelle (dévaluation de 2 984 550 \$ en 1997).

4. Obligations découlant des contrats de location-acquisition

Postérieurement au 31 mars 1998, les paiements minimums aux termes des contrats de location-acquisition seront les suivants :

1999	60 506 \$
2000	60 506
2001	52 194
2002	43 181
2003	30 280
Par la suite	856
	<u>247 523</u>
Moins : Montant représentant les intérêts calculés à des taux variant de 8,25 % à 9,03 % par année	41 233
	<u>206 290</u>
Moins : Tranche à court terme des obligations découlant des contrats de location-acquisition	44 016
	<u>162 274 \$</u>

5. Capital-actions

a) Autorisé

Un nombre illimité d'actions ordinaires sans valeur nominale

b) Émis et en circulation

	Nombre d'actions	Montant
Émises lors de la constitution en société	1 000	1 \$
Émises contre une somme au comptant	7 564 625	19 829 260
Émises lors de l'acquisition d'une entreprise (note 6)	5 000 000	13 637 000
Rachetées contre une somme au comptant	(11 500)	(1)
Frais d'émission d'actions	—	(259 285)
En circulation au 31 mars 1997	<u>12 554 125</u>	<u>33 206 975</u>
Émises contre une somme au comptant	113 500	310 991
Émises contre une somme au comptant lors de placements privés	1 790 059	8 055 265
Acquisition d'actions	(1 235 112)	(5 558 004)
Revente d'actions	1 235 112	5 558 004
Émises lors de l'exercice de bons de souscription	718 750	2 055 546
Frais d'émission d'actions	—	(239 638)
En circulation au 31 mars 1998	<u>15 176 434</u>	<u>43 389 139 \$</u>

c) Convention d'actionnariat

Aux termes de la convention d'actionnariat datée du 28 juin 1996, les porteurs de 7 090 625 actions ordinaires ont le droit d'exiger de la société qu'elle rachète leurs actions si elle ne mène pas à terme un premier appel public à l'épargne d'ici le 30 juin 2001, pour un produit brut d'au moins 10 000 000 \$ US. La demande de rachat des actionnaires ne peut réduire le capital-actions de la société à moins de 5 000 000 \$. Dans les six mois suivant la réception de cette demande et l'établissement du prix de l'évaluation, soit le plus élevé de la juste valeur marchande des actions, cinq fois le bénéfice, tel qu'il est précisé dans la convention, et le plus récent prix par action versé par un acheteur sans lien de dépendance, la société doit racheter les actions pour une somme au comptant ou émettre des débentures portant intérêt au taux préférentiel bancaire majoré de 1 %. Les modalités des débentures exigeraient un remboursement de 50 % du montant en capital en versements trimestriels égaux, y compris les intérêts, 90 jours après la date d'émission, et le solde du capital et des intérêts remboursés dans les deux ans suivant la date du premier remboursement.

d) Placement privé

Au cours de l'exercice terminé le 31 mars 1998, la société a mené à terme deux placements privés visant l'émission de 1 790 059 unités pour un produit de 8 055 265 \$. Chaque unité se composait d'une action ordinaire et d'un bon de souscription à prix protégé. Chaque bon de souscription à prix protégé donne à son porteur le droit de recevoir des actions supplémentaires de la société sans contrepartie supplémentaire si la société vend des actions ordinaires pour moins de 4,50 \$ l'action au plus tard, au moment du premier appel public à l'épargne de la société. Au 31 mars 1998, la société comptait 1 790 059 bons de souscription à prix protégé en circulation. En outre, au cours de l'exercice 1998, la société a racheté 1 235 112 actions ordinaires d'actionnaires existants et, concurremment, elle a mené à terme un placement privé de 1 235 112 actions ordinaires, à 4,50 \$ l'action.

e) Bons de souscription d'actions ordinaires

Au 31 mars 1998, la société avait 7 980 513 bons de souscription d'actions en circulation, exclusion faite des bons de souscription à prix protégé dont il est question à la note 5 d) (12 090 625 au 31 mars 1997). Pour quatre bons de souscription qu'il détient, un porteur peut faire l'acquisition d'une action ordinaire aux prix d'exercice suivants :

	<u>\$ US</u>
Avant les 31 décembre 1998	2,50 \$
1999	3,00
2000	3,50
2001	4,00

Les bons de souscription viennent à expiration le 30 juin 2001 ou, si la société mène un premier appel public à l'épargne, d'ici le 31 décembre 1998, les bons de souscription viennent à expiration le 30 juin 1999. Au cours de l'exercice terminé le 31 mars 1998, 2 875 000 bons de souscription avaient été exercés pour l'acquisition de 718 750 actions ordinaires à 2,00 \$ US l'action, et 1 235 112 bons avaient été annulés.

f) Régime d'options d'achat d'actions à l'intention des employés

La société offre un régime d'options d'achat d'actions qui prévoit l'octroi d'options aux administrateurs, aux dirigeants, aux employés et aux conseillers.

Au 31 mars 1998, la société avait octroyé à divers dirigeants, administrateurs, employés, conseillers et membres du comité consultatif scientifique des options visant l'acquisition de 1 320 500 actions (1 041 000 au 31 mars 1997) du capital-actions de la société. Ces options peuvent être levées à des prix variant de 2,00 \$ US à 3,25 \$ US l'action et elles viennent à expiration entre le 9 janvier 2002 et le 4 février 2008.

La société a un programme d'acquisition pour son régime d'options d'achat d'actions. Toutes les actions disponibles pour émission aux termes du régime d'options d'achat d'actions peuvent être acquises sur une période de trois ans. Le nombre d'options d'achat d'actions ayant été acquises et qui pouvaient être levées au 31 mars 1998 était de 347 000 (néant au 31 mars 1997).

6. Acquisition d'une entreprise

Le 28 juin 1996, la société a fait l'acquisition de l'actif et des activités d'une division de recherche biomédicale de Johnson Matthey Inc. pour 13 637 000 \$. La contrepartie versée comprend 5 000 000 d'actions ordinaires. Concurremment à la clôture de cette acquisition, la société a émis à des tiers non liés à Johnson Matthey Inc. des actions ordinaires contre une somme au comptant.

Cette acquisition a été comptabilisée selon la méthode de l'achat pur et simple à compter du 28 juin 1996 et, par conséquent, le coût a été ventilé à l'actif corporel acquis, selon la juste valeur et le coût excédentaire de la propriété intellectuelle.

L'actif net acquis se détaille comme suit :

Actif à court terme	203 176 \$
Immobilisations	295 626
Brevets	1 200 000
Propriété intellectuelle	11 938 198
	<u>13 637 000 \$</u>

7. Impôts sur le revenu

La société a environ 1 015 000 \$ au titre de dépenses en recherche et développement pouvant être reportées prospectivement indéfiniment, des crédits d'impôt à l'investissement non réclamés d'environ 330 000 \$, venant à expiration entre 2007 et 2008, et des pertes autres qu'en capital d'environ 5 600 000 \$, venant à expiration entre 2004 et 2005, montants pouvant tous servir à réduire les impôts sur le revenu futurs canadiens autrement exigibles. En outre, la société a une déduction pour amortissement excédentaire pour ses immobilisations, sa propriété intellectuelle et ses brevets sur la valeur comptable nette de ces éléments d'actif autres que les montants n'ayant pas encore servi de déductions aux fins de l'impôt sur le revenu, totalisant environ 4 180 000 \$.

L'avantage fiscal qui pourrait découler de l'utilisation de ces montants n'a pas été constaté dans les présents états financiers.

8. Opérations entre apparentés

Au cours de l'exercice, la société a conclu avec Johnson Matthey Inc., un actionnaire et Johnson Matthey PLC, une société apparentée, certaines opérations. Ces dépenses représentent des paiements pour le coût des brevets et certains coûts d'exploitation (en 1997, ces montants représentaient le remboursement de coûts engagés pour des activités provisoires menées aux locaux de Johnson Matthey Inc. et le coût des brevets). Les opérations se résument comme suit :

	1998	1997
Produits tirés de la recherche sous contrats	— \$	170 525 \$
Frais de recherche et développement et frais administratifs	538 919 \$	2 018 184 \$

Ces opérations ont été conclues dans le cours normal des affaires et elles sont calculées au montant de l'échange, soit le montant de la contrepartie établie et convenue par les sociétés apparentées.

Les comptes clients comprenaient un montant de 45 254 \$ (néant en 1997) à recevoir de ces sociétés apparentées. Les comptes fournisseurs comprenaient un montant de 285 856 \$ (195 138 \$ en 1997) à payer à ces sociétés apparentées.

9. Conventions de recherche collective

a) DuPont Merck Pharmaceutical Company («DuPont Merck»)

En 1997, la société a conclu avec DuPont Merck une convention de licence aux termes de laquelle DuPont Merck se voyait octroyer une licence de droits exclusifs à l'échelle mondiale pour la technologie d'imagerie diagnostique d'AnorMED, utilisée pour le dépistage du cancer. Aux termes de cette convention, DuPont Merck financera une partie des dépenses de la société ayant trait à la recherche sur la technologie d'imagerie diagnostique, elle effectuera des paiements d'étape pour chaque produit au fur et au mesure de l'avancement du processus de réglementation et elle versera des redevances sur son chiffre d'affaires net.

De plus, DuPont Merck a obtenu d'Ortho Pharmaceutical Corporation («Ortho») une sous-licence lui octroyant une licence de droits exclusifs à l'échelle mondiale sur les applications pour les cas autres que le cancer de certaines technologies de la société en matière d'imagerie diagnostique. Aux termes de cette convention, DuPont Merck est responsable du développement clinique, de la fabrication et de la commercialisation des produits, et elle versera à la société, par le biais d'Ortho, des redevances sur le chiffre d'affaires net des agents pour les applications non oncologiques.

b) Shire Pharmaceuticals Group PLC («Shire»)

La société a conclu avec Shire une convention de licence qui octroie à cette dernière une licence de droits à l'échelle mondiale sur le brevet de la société pour les agents de terres rares contre l'hyperphosphatémie. Aux termes de cette convention, Shire est responsable du financement des dépenses de développement supplémentaires et elle versera à la société des redevances sur la valeur du chiffre d'affaires net des agents de Shire à l'échelle mondiale.

c) Autres

La société a conclu avec certains laboratoires d'établissements d'enseignement et de sociétés des conventions de recherche collective qui prévoient des ressources et de l'expertise pour compléter le programme en recherche et développement de la société. Aux termes de ces conventions, la société est tenue de verser des redevances, à divers taux et fondées sur divers facteurs, sur le chiffre d'affaires net, dans la mesure où un produit breveté ou une technologie pouvant être brevetée ont été développés dans ces laboratoires.

Aux 31 mars 1998 et 1997, aucune redevance n'était payable aux termes de ces contrats. Les dépenses engagées aux termes de ces contrats totalisaient environ 600 000 \$ au 31 mars 1998.

10. Engagements

La société loue ses locaux aux termes d'un contrat de location-exploitation venant à expiration le 31 janvier 2007. Les loyers minimums futurs sont les suivants :

Exercices se terminant les 31 mars 1999	212 530 \$
2000	212 530
2001	212 530
2002	215 206
2003	228 570
Par la suite	876 184
	<u>1 957 550 \$</u>

La société a donné en garantie un dépôt de 600 000 \$ aux termes d'un contrat de location-exploitation. Ces fonds sont bloqués et seront mis à la disposition de la société comme suit :

1 ^{er} février 1999	125 000 \$
2001	125 000
2003	100 000
2005	150 000
2007	100 000
	<u>600 000 \$</u>

11. Chiffres correspondants

Certains chiffres correspondants ont été reclassés afin d'en permettre la comparaison avec ceux de l'exercice à l'étude.

12. Événements postérieurs à la date du bilan

a) Convention de licence

Postérieurement au 31 mars 1998, la société a conclu avec Zeneca Limited (« Zeneca ») une convention de licence prenant effet le 31 mars 1998 et visant le développement et la commercialisation à l'échelle mondiale de l'AMD-473, un composé de platine de la troisième génération développé par la société. La société a convenu de transférer à Zeneca le droit d'utiliser l'AMD-473 et la technologie connexe. Aux termes de cette convention, la société obtiendra des revenus de licence initiaux de 6 000 000 \$ US au cours de l'exercice 1999 et divers paiements d'étape par la suite, totalisant 27 000 000 \$ US, ainsi que des redevances fondées sur le chiffre d'affaires net. La société s'est engagée à verser à l'*Institute of Cancer Research* une redevance de 15 % sur tous les revenus de licence, les paiements d'étape et les redevances reçus. Zeneca prendra en charge la responsabilité de tous les coûts de développement de l'AMD-473. La société fournira à Zeneca l'AMD-473 pour des essais cliniques.

b) Émission d'actions ordinaires

Postérieurement au 31 mars 1998, la société a émis à un employé 12 000 actions ordinaires à un prix d'émission de 4,50 \$ l'action.

c) Placement d'actions ordinaires

Le ● 1998, la société a conclu une convention de prise ferme prévoyant l'achat et la vente de ● actions ordinaires à un prix de ● \$ l'action. Le produit du présent placement sera de ● \$ pour la société (déduction faite des commissions des preneurs fermes de ● \$ et des frais d'émission estimatifs de ● \$). La société a également octroyé aux preneurs fermes une option pouvant être levée durant une période de 30 jours suivant la date de clôture du placement et visant l'acquisition de ● actions ordinaires supplémentaires au même prix. À la clôture du placement, la totalité des bons de souscription à prix protégé en circulation (note 5 d)) viendront automatiquement à expiration. Les droits de rachat aux termes de la convention des actionnaires (note 5 c)) viendront également à expiration.

ATTESTATION DE LA SOCIÉTÉ

Le 26 mai 1998

Le présent prospectus constitue un exposé complet, véridique et clair de tous les faits importants se rapportant aux titres offerts par les présentes, aux termes de la partie 9 de la loi intitulée *Securities Act* (Colombie-Britannique), de la partie 8 de la loi intitulée *Securities Act* (Alberta), de la partie XI de la loi intitulée *The Securities Act*, 1988 (Saskatchewan), de la partie VII de la *Loi sur les valeurs mobilières* (Manitoba), de la partie XV de la *Loi sur les valeurs mobilières* (Ontario), de la partie II de la loi intitulée *Securities Act* (Île-du-Prince-Édouard), de la loi intitulée *Securities Act* (Nouvelle-Écosse), de la partie 13 de la *Loi sur les valeurs* (Nouveau-Brunswick), de la loi intitulée *The Securities Act, 1990* (Terre-Neuve) et des règlements respectifs adoptés en vertu de ces lois. 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, aux termes de la *Loi sur les valeurs mobilières* (Québec) et du règlement adopté en vertu de cette loi.

(signé) MICHAEL J. ABRAMS
Président et chef de la direction

(signé) WILLIAM J. ADAMS
Vice-président, Finances et chef
des services financiers

Au nom du conseil d'administration

(signé) DAVID SCOTT
Administrateur

(signé) MICHAEL E. PHILLIPS
Administrateur

Promoteur

(signé) MICHAEL J. ABRAMS
Promoteur

ATTESTATION DES PRENEURS FERMES

Le 26 mai 1998

Au meilleur de notre connaissance, information et croyance, le présent prospectus constitue un exposé complet, véridique et clair de tous les faits importants se rapportant aux titres offerts par les présentes, aux termes de la partie 9 de la loi intitulée *Securities Act* (Colombie-Britannique), de la partie 8 de la loi intitulée *Securities Act* (Alberta), de la partie XI de la loi intitulée *The Securities Act, 1988* (Saskatchewan), de la partie VII de la *Loi sur les valeurs mobilières* (Manitoba), de la partie XV de la *Loi sur les valeurs mobilières* (Ontario), de la partie II de la loi intitulée *Securities Act* (Île-du-Prince-Édouard), de la loi intitulée *Securities Act* (Nouvelle-Écosse), de la partie 13 de la *Loi sur les valeurs* (Nouveau-Brunswick) et de la loi intitulée *The Securities Act, 1990* (Terre-Neuve) et des règlements respectifs adoptés en vertu de ces lois. À notre connaissance, 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, aux termes de la *Loi sur les valeurs mobilières* (Québec) et du règlement adopté en vertu de cette loi.

NESBITT BURNS INC.

Par : (signé) GRAEME N. FALKOWSKY

CIBC WOOD GUNDY VALEURS MOBILIÈRES INC.

RBC DOMINION VALEURS MOBILIÈRES INC.

Par : (signé) CATHY R. STEINER

Par : (signé) JILL D. LEVERSAGE

GOEPEL McDERMID INC.

Par : (signé) BRIAN K. BEGERT

La liste ci-dessous comprend le nom de chaque personne détenant une participation, directe ou indirecte, d'au moins cinq pour cent dans le capital de :

NESBITT BURNS INC. : The Nesbitt Burns Corporation Limited, filiale en propriété exclusive d'une banque à charte canadienne;

CIBC WOOD GUNDY VALEURS MOBILIÈRES INC. : filiale en propriété exclusive d'une banque à charte canadienne;

RBC DOMINION VALEURS MOBILIÈRES INC. : filiale en propriété exclusive d'une banque à charte canadienne; et

GOEPEL McDERMID INC. : aucune.

