

**CONJUCHEM**

**CONJUCHEM INC.**

**NOTICE ANNUELLE INITIALE**

**POUR L'EXERCICE TERMINÉ LE 31 OCTOBRE 2001**

**Le 7 mars 2002**

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1.</b>	<b>CONSTITUTION .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>DÉCLARATIONS PROSPECTIVES.....</b>	<b>1</b>
<b>3.</b>	<b>DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DES ACTIVITÉS.....</b>	<b>1</b>
<b>4.</b>	<b>DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ .....</b>	<b>2</b>
4.1	LE SECTEUR DES MÉDICAMENTS INNOVATEURS .....	2
4.2	L'ENTREPRISE DE CONJUCHEM.....	4
4.3	STRATÉGIE D'ENTREPRISE.....	9
4.4	PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT.....	12
4.5	CONCURRENCE .....	14
4.6	BREVETS ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE .....	15
4.7	CADRE RÉGLEMENTAIRE .....	15
4.8	RESSOURCES HUMAINES ET INSTALLATIONS .....	16
4.9	ENVIRONNEMENT.....	17
<b>5.</b>	<b>PRINCIPAUX ÉLÉMENTS D'INFORMATION FINANCIÈRE .....</b>	<b>17</b>
5.1	INFORMATION ANNUELLE .....	17
5.2	INFORMATION TRIMESTRIELLE.....	18
5.3	DIVIDENDES .....	18
<b>6.</b>	<b>ANALYSE PAR LA DIRECTION.....</b>	<b>18</b>
<b>7.</b>	<b>MARCHÉ POUR LA NÉGOCIATION DES TITRES.....</b>	<b>18</b>
<b>8.</b>	<b>ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS .....</b>	<b>18</b>
8.1	ADMINISTRATEURS .....	18
8.2	DIRIGEANTS .....	20
<b>9.</b>	<b>RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES .....</b>	<b>21</b>

## 1. CONSTITUTION

ConjuChem Inc. (« **ConjuChem** » ou « **Société** ») est une société de biotechnologie qui a été constituée en compagnie en vertu de la Partie 1A de la *Loi sur les compagnies* (Québec) le 29 avril 1997 sous la dénomination de RedCell Canada Inc. La Société a modifié ses statuts le 28 avril 1998 pour que son nom soit changé pour celui de ConjuChem Inc., puis le 28 novembre 2000 afin de supprimer les restrictions applicables à une compagnie fermée.

Le siège social de la Société est situé au 225, avenue Président-Kennedy, bureau 3950, Montréal (Québec) H2X 3Y8.

## 2. DÉCLARATIONS PROSPECTIVES

La présente notice annuelle contient des déclarations prospectives, que ConjuChem a établies d'après ses attentes et projections actuelles quant à des événements futurs. Ces déclarations prospectives ne constituent pas des garanties du rendement futur de la Société et sont assujetties à des risques, à des incertitudes et à des hypothèses en ce qui a trait à ConjuChem. La Société n'assume aucune obligation de mettre à jour ou de réviser publiquement des déclarations prospectives, que ce soit par suite de nouvelles informations, d'événements futurs ou autrement. Étant donné ces risques, incertitudes et hypothèses, les événements prospectifs décrits dans la présente notice annuelle pourraient ne pas se produire.

## 3. DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DES ACTIVITÉS

ConjuChem est une société de biotechnologie qui a développé des technologies exclusives permettant de créer rapidement de nouveaux médicaments brevetables améliorés à partir de médicaments existants. La plate-forme technologique de la Société s'appuie sur des médicaments modifiés spécialisés appelés complexes d'affinité pharmacothérapeutiques, ou **DAC**. Cette technologie des **DAC<sup>MC</sup>**, lorsqu'on l'applique à un composé médicamenteux, peut créer un nouveau médicament ayant une activité thérapeutique semblable à celle du médicament original, mais dont la durée d'activité dans l'organisme permet une posologie d'une ou deux fois par mois plutôt que les doses quotidiennes multiples requises dans le cas du médicament original.

Le succès de la technologie des **DAC<sup>MC</sup>** a été démontré tant pour la création rapide de nouveaux médicaments brevetables améliorés à partir de médicaments existants que pour la création de nouveaux médicaments « ressuscités » à partir de médicaments éventuels qui n'avaient pas franchi avec succès toutes les étapes du processus de développement des médicaments. Cette technologie peut s'appliquer à grande échelle à la plupart des petits composés organiques traditionnels et, ce qui est particulièrement important, lorsqu'on l'a appliquée à des peptides thérapeutiques, la technologie de ConjuChem a démontré qu'elle pouvait créer de nouveaux médicaments brevetables dotés de propriétés qui font d'eux des médicaments candidats commerciaux prometteurs en protégeant les peptides contre la dégradation par l'action des peptidases.

Après sa constitution en avril 1997, ConjuChem a acquis les actifs, y compris toute la technologie et toutes les opérations connexes de recherche et développement, de RedCell, Inc., entreprise de la région de San Francisco, et a pris en charge une tranche d'environ 1,8 M\$ de ses dettes. RedCell, Inc. avait fait des travaux de recherche dans le secteur des technologies de bioconjugaison *in vivo*, mais elle ne comptait aucun produit en développement au-delà des premiers stades de la recherche. Un employé cadre clé de RedCell, Inc., soit Dominique P. Bridon, vice-président, recherche et chef des affaires techniques de la Société, a déménagé de la région de San Francisco et est devenu un des employés fondateurs de ConjuChem.

Le 30 novembre 2000, ConjuChem a réalisé un premier appel public à l'épargne portant sur 4 550 000 actions ordinaires au prix de 5,50 \$ chacune aux termes d'un prospectus daté du 20 novembre 2000. ConjuChem a octroyé aux preneurs fermes qui participaient au premier appel public à l'épargne une option visant les attributions excédentaires leur permettant d'acheter un maximum de 682 500 actions ordinaires supplémentaires aux mêmes conditions, option qui a été levée intégralement le 26 janvier 2001. Le produit global que la Société a tiré du premier appel public à l'épargne s'est élevé à 26 908 131 \$ (28 778 750 \$ avant le paiement de la rémunération des preneurs fermes).

Le 29 juin 2001, ConjuChem a mené à bien un placement public dans le cadre duquel les actionnaires ont vendu 3 100 000 actions ordinaires et la Société a émis 3 000 000 d'actions ordinaires nouvelles au prix de 6,25 \$ l'action. ConjuChem a accordé une option visant les attributions excédentaires aux preneurs fermes du placement leur permettant de souscrire jusqu'à 915 000 autres actions ordinaires nouvelles aux mêmes conditions. Le 24 août 2001, cette option visant les attributions excédentaires a été levée en vue de l'acquisition de 831 400 actions ordinaires. Le produit total que la Société a réuni par suite du placement public s'est élevé à 22 509 475 \$ (23 946 750 \$ avant le paiement de la rémunération des preneurs fermes).

Le 28 décembre 2001, la Société a émis des billets non garantis de premier rang convertibles échéant en décembre 2008 d'un capital global de 30 M\$ (« **billets** »). Les billets portent intérêt au taux annuel de 7,07 % deux ans après leur émission, les intérêts étant composés annuellement par la suite et étant payables uniquement à l'échéance. En cas de conversion, la conversion opérera renonciation au droit aux intérêts sur les billets. Les billets sont convertibles en tout temps, en totalité ou en partie, au gré du porteur, en actions ordinaires de la Société à un prix de conversion de 5,31 \$ par action. Les billets sont convertibles au gré de la Société au même prix de conversion si certains objectifs financiers sont atteints.

#### **4. DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ**

##### **4.1 LE SECTEUR DES MÉDICAMENTS INNOVATEURS**

La création de valeur dans le secteur des médicaments innovateurs repose sur la capacité d'identifier et d'élaborer avec succès de nouveaux médicaments. Selon les données du marché publiées par IMS Health Inc. ([www.imshealth.com](http://www.imshealth.com)), le chiffre d'affaires annuel mondial total du secteur des médicaments innovateurs est estimé à plus de 300 G\$ US et progresse à un rythme annuel d'environ 10 %. Entre 10 et 15 grandes sociétés pharmaceutiques dominent ce secteur, chacune d'elles possédant un budget annuel de recherche et développement de médicaments supérieur à 1 G\$ US. Il existe aussi des centaines de petites et moyennes entreprises pharmaceutiques, dont bon nombre axent leurs efforts sur un marché régional, par exemple l'Europe, le Japon ou l'Amérique du Nord, ainsi que des milliers de sociétés de biotechnologie principalement actives, directement ou indirectement, dans le domaine de l'élaboration de médicaments thérapeutiques.

##### ***Défis de l'industrie pharmaceutique***

L'intensification de la concurrence, les pressions exercées sur les prix des médicaments et les frais de développement des médicaments, de même que la diminution du cycle de vie des produits médicamenteux, comptent parmi les nombreux facteurs qui forcent l'industrie à rechercher des moyens d'accroître le taux de découverte de nouveaux médicaments. Même si certaines entreprises peuvent combler les lacunes propres à certains médicaments en obtenant des licences à l'égard de nouveaux médicaments au stade du développement, cette stratégie ne répond pas au besoin d'un plus grand nombre de médicaments candidats de grande qualité à l'échelle de l'industrie. Le défi que le secteur des médicaments innovateurs doit relever consiste à identifier davantage de nouveaux médicaments candidats d'une grande valeur et à

découvrir des moyens permettant de les élaborer plus rapidement, à moindre coût et avec un taux de succès supérieur.

La plupart des médicaments actuellement sur le marché sont de petits composés organiques qui ont été soit dérivés de sources naturelles, soit obtenus par synthèse chimique. Le processus traditionnel de découverte des médicaments comporte le criblage d'un grand nombre de petits composés organiques en vue de l'identification d'un ou de plusieurs composés candidats présentant apparemment les propriétés thérapeutiques convenant à l'indication ciblée par ces criblages. Il est souvent nécessaire de cribler de 10 000 à 100 000 composés afin de choisir un candidat principal en vue d'essais précliniques complets.

Une fois le candidat principal choisi, il passe au stade de développement, au cours duquel on le soumet à des essais précliniques approfondis sur des animaux afin de caractériser davantage son activité biologique et son profil d'innocuité. Si un composé présente encore un profil intéressant après les essais précliniques, il est alors soumis à un long processus d'essais cliniques qui aboutit, s'il est fructueux, à une présentation de drogue nouvelle auprès des organismes de réglementation compétents de chaque pays choisi. Après un processus d'examen intensif, les organismes de réglementation approuveront ou rejeteront le nouveau médicament. Voir « Cadre réglementaire », section 4.7. Jusqu'ici, seuls 10 % environ des composés soumis à des essais cliniques ont été approuvés et commercialisés en fin de compte en tant que médicaments. Malheureusement, la plupart des composés au stade préclinique ou clinique dont l'activité thérapeutique est prometteuse sont abandonnés au cours du processus de développement en raison de leur courte durée d'activité médicamenteuse dans l'organisme, jugée inacceptable, d'effets secondaires ou de toxicité inacceptables, de problèmes de solubilité ou d'une absorption inadéquate dans la circulation sanguine.

L'étape de la découverte de nouveaux médicaments cibles dure traditionnellement de trois à cinq ans ou plus, et la phase préclinique, clinique et réglementaire peut s'étendre sur cinq à huit ans de plus pour la plupart des médicaments. Les frais de recherche et développement moyens par médicament approuvé sont évalués à 500 M\$ US ou plus. Le processus de découverte et de développement des médicaments exige du temps, comporte un risque élevé et nécessite d'importants investissements.

### ***Réactions de l'industrie pharmaceutique***

L'industrie a réagi, entre autres, en cherchant des façons d'appliquer à des médicaments existants (surtout de petits composés organiques) des technologies permettant de créer de nouveaux médicaments aux propriétés améliorées. Les technologies pouvant « ressusciter » des médicaments qui n'ont pas terminé avec succès le processus de développement de manière à créer des médicaments nouveaux et améliorés ne présentant pas les inconvénients des médicaments originaux sont tout aussi intéressantes. En s'attaquant aux lacunes de médicaments qui ont déjà été bien étudiés chez l'animal ou chez l'homme, cette démarche peut réduire considérablement les risques, les coûts et les délais associés à la découverte et au développement. Les sociétés ont notamment utilisé de nouvelles technologies d'administration des médicaments pour parvenir à ce but. Toutefois, chaque technologie d'administration comporte des inconvénients et des limites qui lui sont propres.

Une autre solution adoptée par l'industrie a consisté à développer de nouvelles technologies habilitantes pour créer des médicaments non traditionnels, comme les anticorps (molécules qui combattent la maladie en collaboration avec le système immunitaire), d'autres protéines (produits fonctionnels des gènes) et les peptides (les éléments constituant des protéines). Récemment, des technologies permettant la production d'anticorps entièrement humains ont entraîné une explosion du nombre de médicaments thérapeutiques à base d'anticorps en développement. De la même façon, la technologie des protéines recombinantes a permis le développement de nombreux médicaments prometteurs à base de protéines au cours des vingt dernières années. Selon des rapports établis dans

l'industrie, le chiffre d'affaires mondial actuel relié aux protéines thérapeutiques (à l'exclusion des anticorps) dépasse 12 G\$ US et présente un taux de croissance annuelle supérieur à 30 %. Comparativement aux médicaments traditionnels, les médicaments à base d'anticorps et ceux à base de protéines recombinantes sont généralement perçus comme comportant des délais de développement plus courts et un taux de succès plus élevé au chapitre du développement.

Tout comme les protéines, les peptides présentent généralement une activité très ciblée dans l'organisme, de sorte que leur potentiel d'effets secondaires, à des doses thérapeutiques, est inférieur à celui de la plupart des médicaments traditionnels. Toutefois, même si le potentiel des peptides thérapeutiques est comparable à celui des protéines thérapeutiques, il demeure largement inexploité. La raison pour laquelle on n'a pas utilisé davantage de peptides pour l'élaboration de médicaments est que presque tous les peptides ont une durée d'activité très courte dans l'organisme (généralement à peine quelques minutes) de sorte qu'ils ne se prêtent pas à l'élaboration de médicaments commerciaux.

Dans le cas de la plupart des grands médicaments à base de protéines qui sont actuellement commercialisés ou en développement, on a établi que les fragments peptidiques des protéines thérapeutiques présentent une activité semblable à celle de la protéine originale. De plus, il est généralement moins coûteux, plus facile et plus rapide de fabriquer des peptides plutôt que la plupart des autres types de médicaments, y compris les anticorps et les autres traitements à base de protéines recombinantes. Bien qu'un nombre limité de médicaments à base de peptides soient déjà commercialisés ou au stade du développement clinique, on a identifié provisoirement, dans presque toutes les branches de la médecine, des milliers d'autres peptides présentant une activité thérapeutique intéressante.

### ***La solution de ConjuChem***

ConjuChem a mis au point une technologie dont le succès a été démontré tant pour la création rapide de nouveaux médicaments brevetables améliorés à partir de médicaments existants que pour la création de nouveaux médicaments « ressuscités » à partir de médicaments éventuels qui n'avaient pas franchi avec succès toutes les étapes du processus de développement des médicaments. Cette technologie peut s'appliquer à grande échelle à la plupart des petits composés organiques traditionnels et, ce qui est particulièrement important, lorsqu'on l'a appliquée à des peptides thérapeutiques, la technologie de ConjuChem a démontré qu'elle pouvait créer de nouveaux médicaments brevetables dotés de propriétés qui font d'eux des médicaments candidats commerciaux prometteurs en protégeant les peptides contre la dégradation par l'action des peptidases. La Société estime que sa technologie peut avoir sur le potentiel des peptides thérapeutiques une incidence semblable à la transformation radicale que les technologies reliées aux protéines recombinantes et aux anticorps humains ont provoquée à l'égard du potentiel commercial des traitements protéiques et des anticorps thérapeutiques.

## **4.2 L'ENTREPRISE DE CONJUCHEM**

### ***Technologie reliée aux complexes d'affinité pharmacothérapeutiques (DAC<sup>MC</sup>)***

La technologie des DAC<sup>MC</sup> de ConjuChem fait appel à différentes plates-formes et est axée sur l'élaboration de médicaments modifiés spécialisés. Chaque DAC<sup>MC</sup> compte trois composants : un ingrédient médicamenteux (l'élément responsable de l'activité biologique), un connecteur attaché à l'ingrédient médicamenteux et une partie chimique réactive située à l'extrémité opposée du connecteur (responsable de la liaison permanente entre le DAC<sup>MC</sup> et certaines protéines cibles dans l'organisme). Dans le cas de chaque DAC<sup>MC</sup>, le site où le connecteur est attaché à l'ingrédient médicamenteux, la longueur du connecteur et la composition de ce dernier sont tous conçus et élaborés pour donner naissance à un DAC<sup>MC</sup> doté d'un niveau d'activité biologique (puissance) semblable à celui de l'ingrédient médicamenteux entrant dans sa composition. Toutefois, parce que la partie chimique réactive

se fixe sur des protéines ciblées dans l'organisme, l'activité médicamenteuse est prolongée et le risque d'effets secondaires est réduit. La Société estime qu'elle peut incorporer avec succès de nombreux ingrédients médicamenteux dans des petits composés médicamenteux organiques et que des composés peptidiques thérapeutiques peuvent être incorporés avec succès dans des DAC<sup>MC</sup>, ce qui permet en fait à ConjuChem de choisir ses composés cibles principalement en fonction du besoin médical auquel ils répondent et de leur potentiel commercial.

Ces DAC<sup>MC</sup> sont conçus pour être administrés (généralement par voie d'injection), et pour se fixer alors par liaison covalente à des protéines spécifiques à l'intérieur de l'organisme. Cette liaison entre le DAC<sup>MC</sup> et sa protéine cible dans l'organisme se traduit par la formation d'un DAC<sup>MC</sup> bioconjugué. C'est ce bioconjugué qui fournit les avantages thérapeutiques du médicament dans l'organisme.

Après l'administration d'un DAC<sup>MC</sup> dans l'organisme, le bioconjugué qui en résulte conserve un niveau d'activité biologique semblable à celui de son ingrédient médicamenteux. De plus, le processus de bioconjugaison protège l'ingrédient médicamenteux contre les processus normaux de métabolisme et d'élimination dans l'organisme, y compris l'élimination rénale, le métabolisme hépatique et la dégradation par l'action des enzymes dans le sang. Le DAC<sup>MC</sup> bioconjugué complet réside dans l'organisme (*in vivo*) aussi longtemps que la protéine naturelle à laquelle il est lié, de telle sorte que l'effet du médicament est de très longue durée (des jours, voire des semaines) dans le cas du DAC<sup>MC</sup> bioconjugué comparativement à la durée très courte du médicament original utilisé seul (habituellement entre quelques minutes et quelques heures). De plus, le DAC<sup>MC</sup> bioconjugué suit également le même schéma de distribution dans l'organisme que la protéine originale à laquelle il est lié. Le changement apporté ainsi au profil de métabolisme, d'élimination et de distribution peut dans bien des cas se traduire dans le DAC<sup>MC</sup> bioconjugué par un meilleur profil d'innocuité et d'effets secondaires que dans le cas de l'ingrédient médicamenteux original.

ConjuChem a mis au point deux variantes de sa technologie de bioconjugaison *in vivo* — une technologie reliée aux DAC<sup>MC</sup> à action générale et une technologie reliée aux DAC<sup>MC</sup> à action locale.

#### *DAC<sup>MC</sup> à action générale*

La plate-forme technologique des DAC<sup>MC</sup> à action générale de ConjuChem crée des DAC<sup>MC</sup> qui sont administrés par injection intraveineuse ou perfusion rapide et qui se fixent alors rapidement à l'albumine par liaison covalente et d'une manière très sélective. Les parties chimiques réactives de ces DAC<sup>MC</sup> sont conçues pour se lier individuellement à l'albumine, toujours au même site sur la molécule. L'albumine, qui a fait l'objet d'études approfondies et a été caractérisée, est une cible très attrayante pour la bioconjugaison générale. Il s'agit de la principale composante protéique du sang puisqu'elle représente environ 60 % de toutes les protéines du sérum sanguin. Parce que l'albumine est présente en aussi fortes concentrations dans l'organisme, la plupart des DAC<sup>MC</sup> n'ont besoin de se lier qu'à une très petite fraction de l'albumine présente dans l'organisme pour qu'on obtienne l'activité thérapeutique désirée.

L'albumine circule non seulement dans le sang, mais aussi dans divers tissus de l'organisme. Environ 40 % de l'albumine du corps est en circulation, et le reste est présent dans presque tous les tissus. C'est pourquoi un DAC<sup>MC</sup> bioconjugué à l'albumine peut atteindre des récepteurs situés autant dans le système circulatoire que dans la plupart des tissus. Toutefois, l'albumine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui réduit les effets secondaires cérébraux éventuels d'un DAC<sup>MC</sup> bioconjugué. De plus, les concentrations plasmatiques des DAC<sup>MC</sup> bioconjugués devraient être proches du profil de demi-vie de l'albumine, qui est d'environ 20 jours chez l'homme. ConjuChem prévoit par conséquent qu'il suffira de n'administrer les DAC<sup>MC</sup> à action générale qu'une ou deux fois par mois pour obtenir des effets thérapeutiques optimaux.

### *DAC<sup>MC</sup> à action locale*

La plate-forme technologique des DAC<sup>MC</sup> à action locale de ConjuChem crée des DAC<sup>MC</sup> qui sont administrés localement au site ciblé de l'activité désirée. Ces DAC<sup>MC</sup> se fixent alors par liaison covalente à différentes protéines fixes (non circulantes) locales, par exemple les protéines des membranes cellulaires ou les protéines interstitielles, dans la zone locale où ils sont administrés. Les DAC<sup>MC</sup>, bioconjugués à des protéines fixes, demeurent alors en très fortes concentrations d'activité thérapeutique dans la zone locale pendant des jours, voire des semaines. Aucun effet thérapeutique significatif ne se fait sentir à l'extérieur de la zone locale ciblée. Pour plusieurs indications et catégories de médicaments, ce mode de traitement peut induire un très fort degré d'activité thérapeutique désirée dans une zone locale ciblée sans les effets secondaires ou les limitations posologiques associés à l'administration d'un médicament à action générale.

### *Validation de la technologie*

La technologie des DAC<sup>MC</sup> a été largement validée dans le cadre de onze programmes reliés au carnet de produits de la Société. ConjuChem a démontré la conservation de la puissance et la présence de longue durée après la conjugaison à des protéines dans le cas de huit de ces DAC<sup>MC</sup>, tandis que trois sont actuellement au stade de la recherche et deux autres, après avoir été intégrés avec succès dans des DAC<sup>MC</sup>, ont été abandonnés pour d'autres raisons liées principalement au potentiel commercial. Les résultats des principaux programmes de la Société sont les suivants : i) DAC : IT<sup>MC</sup> local (thrombose) — L'activité antithrombinique a été clairement démontrée *in vitro* et *in vivo* après la conjugaison à une protéine (dans le cas des plates-formes technologiques tant à action générale qu'à action locale). La présence de longue durée dans les tissus locaux ou par injection à action générale a également été clairement observée. Le DAC : IT<sup>MC</sup> en est actuellement aux essais de phase I; ii) DAC opioïde<sup>MC</sup> (gestion de la douleur) — L'activité de l'agoniste opioïde qu'est la Dynorphine A 1-13 a été clairement démontrée *in vitro* et *in vivo* après la conjugaison à l'albumine. L'efficacité de longue durée a été observée dans plusieurs essais précliniques sur l'animal. Le DAC opioïde<sup>MC</sup> a eu des résultats positifs dans une étude clinique de phase I et est maintenant soumis à des essais cliniques de phase II pour trois indications de douleur différentes; iii) cancer — Le maintien de l'inhibition de la migration cellulaire *in vitro* a été clairement démontré pour plusieurs DAC<sup>MC</sup> après la conjugaison à l'albumine. De même, une prolongation remarquable de la stabilité du plasma a été observée avec la bioconjugaison des DAC<sup>MC</sup>; iv) diabète de type II — La pleine conservation de l'activité *in vivo* a été observée dans le modèle de libération d'insuline chez le rat après la conjugaison à l'albumine. De même, une excellente corrélation avec des niveaux moins élevés de glucose a été observée pour plusieurs DAC<sup>MC</sup>; et v) anti-virus A — Une excellente conservation de l'activité a été observée pour les DAC<sup>MC</sup> antiviraux dans les essais de liaison cellulaire après la liaison à l'albumine.

Cinq des programmes de la Société font l'objet d'ententes de collaboration en matière de recherche et d'option de licence conclues avec des partenaires des secteurs pharmaceutique et biotechnologique. ConjuChem compte deux DAC<sup>MC</sup> au stade du développement de phase II, un DAC<sup>MC</sup> au stade du développement de phase I, et ses autres produits sont à divers stades de la recherche et du développement préclinique. ConjuChem estime que ces résultats, conjugués aux résultats obtenus pour ses autres DAC<sup>MC</sup> au cours du stade de la recherche, ont contribué à valider la technologie des DAC<sup>MC</sup> en démontrant ce qui suit :

- La capacité de créer de façon fiable, à partir de petits médicaments organiques et de peptides thérapeutiques, des DAC<sup>MC</sup> qui conservent à peu près le même degré d'activité biologique que le médicament original.

- La capacité d'obtenir constamment des DAC<sup>MC</sup> bioconjugués d'une très longue durée *in vivo* chez les animaux.
- La démonstration répétée de l'efficacité pour des modèles de maladie chez les animaux.
- L'absence de toxicité associée à la partie chimique réactive du DAC<sup>MC</sup>.
- L'absence d'immunogénicité des DAC<sup>MC</sup> après l'administration répétée de doses.
- La facilité de fabrication des DAC<sup>MC</sup>, leur pureté et les faibles coûts qui y sont associés par comparaison avec d'autres types de traitement.
- La démonstration répétée de l'innocuité au cours des essais cliniques.

À la connaissance de ConjuChem, aucune autre entreprise n'a mis au point des médicaments thérapeutiques modifiés destinés à la bioconjugaison *in vivo*. La découverte essentielle de la Société qui a permis la bioconjugaison *in vivo* générale a été l'identification et le développement subséquent d'une structure chimique réactive qui établit très rapidement et de façon très sélective une liaison covalente individuelle avec l'albumine. ConjuChem estime que son vaste portefeuille de brevets empêcherait une autre entreprise de commercialiser un médicament modifié, quel qu'il soit, destiné à la bioconjugaison *in vivo*.

### ***Avantages de la technologie des DAC<sup>MC</sup>***

#### *Amélioration des propriétés thérapeutiques*

L'application de la technologie des DAC<sup>MC</sup> à la plupart des peptides et des petites molécules organiques donne généralement naissance à de nouveaux médicaments brevetables qui peuvent présenter des propriétés thérapeutiques considérablement supérieures à celles de l'entité médicamenteuse originale. Bon nombre de ces entités médicamenteuses originales ont de très courtes demi-vies *in vivo* qui limitent leur utilité thérapeutique. La dérivation (modification de groupes fonctionnels chimiques existant au sein de l'ingrédient médicamenteux original) de DAC<sup>MC</sup> à partir de ces entités médicamenteuses originales peut donner naissance à de nouveaux médicaments dotés d'une efficacité et d'une activité biologique semblables à celles des entités médicamenteuses originales, mais dont la durée d'activité sera suffisante, selon la Société, pour permettre une posologie d'une ou deux fois par mois plutôt que de plusieurs fois par jour. Ce facteur offre la possibilité d'améliorer considérablement la commodité de la posologie et d'en faciliter grandement l'observance par les malades. Il pourrait aussi entraîner la réduction du coût des médicaments et de l'ensemble des coûts associés aux soins aux malades.

#### *Diminution des effets secondaires*

Nombre de médicaments produisent des effets secondaires attribuables au métabolisme, à l'élimination ou à la distribution dans l'organisme. Ces effets secondaires peuvent être supprimés ou réduits considérablement avec le DAC<sup>MC</sup> à action générale correspondant. Ce résultat tient en partie au fait que le bioconjugué adopte le profil métabolique et éliminatoire de l'albumine même, ce qui réduit considérablement le métabolisme de l'ingrédient médicamenteux, diminue sa susceptibilité de dégradation par l'action des enzymes dans le sang et prévient presque toute l'élimination rénale. C'est pourquoi les DAC<sup>MC</sup> devraient présenter un potentiel d'effets secondaires réduits sur le foie et les reins comparativement aux ingrédients médicamenteux originaux. De plus, pour la majorité des médicaments existants, il existe une corrélation entre l'intensité des effets secondaires et les concentrations maximales du médicament dans le sang. L'administration de DAC<sup>MC</sup> procure des niveaux très stables du DAC<sup>MC</sup> bioconjugué dans le sang et les tissus vu la très longue demi-vie du bioconjugué, sans les écarts élevés

répétés de concentration du médicament (et le potentiel d'effets secondaires en résultant) observés pour les médicaments dont la période active est beaucoup plus courte. De plus, parce que l'albumine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, les DAC<sup>MC</sup> bioconjugués ne devraient pas avoir les effets secondaires cérébraux qu'on retrouve avec certains médicaments tels que les narcotiques.

Dans bien des cas, le traitement médicamenteux optimal consisterait à maintenir des degrés élevés d'activité biologique pendant une longue période au site spécifique ciblé pour cette activité médicamenteuse, sans exposer le malade aux effets secondaires généraux que peut entraîner le traitement médicamenteux. La technologie reliée aux DAC<sup>MC</sup> à action locale de ConjuChem procure un moyen d'atteindre cet objectif.

Par exemple, avec notre DAC : IT<sup>MC</sup>, le médicament se fixe localement aux parois veineuses ou artérielles de manière à fournir un effet antithrombinique prolongé qui se traduit par une amélioration remarquable de la prévention de la formation de caillots dans les modèles animaux. Les technologies actuelles ne peuvent produire des effets anticoagulants locaux efficaces sans des niveaux élevés d'action générale qui risquent d'être dommageables pour le malade. De plus, sans l'utilisation de la technologie des DAC<sup>MC</sup> pour fixer par liaison covalente le médicament aux protéines présentes dans la paroi veineuse ou artérielle, le médicament, lorsqu'il est administré localement, est emporté par la circulation sanguine en quelques minutes. La technologie des DAC<sup>MC</sup> de ConjuChem apporte une réponse médicale à un besoin clinique non comblé : un effet anticoagulant de longue durée à un site local sans effets secondaires généraux désastreux. De même, dans le cas du DAC opioïde<sup>MC</sup> de ConjuChem, le médicament existant dont il est dérivé, soit la Dynorphine A 1-13, a une demi-vie chez l'homme de quelques minutes, ce qui empêche son utilisation comme médicament commercial. En bioconjugant la Dynorphine A 1-13 à l'albumine, ConjuChem a prolongé sa demi-vie pour la porter à plusieurs jours. Parce que l'albumine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, le DAC opioïde<sup>MC</sup> de ConjuChem devrait pouvoir soulager la douleur périphérique sans entraîner les effets secondaires cérébraux observés avec les médicaments opioïdes actuels.

#### *Développement de médicaments accéléré et moins coûteux*

La durée du stade de découverte traditionnel est de trois à cinq ans pour la plupart des médicaments. La technologie des DAC<sup>MC</sup> de ConjuChem peut réduire considérablement ce délai et le ramener à environ dix mois. Parce que les DAC<sup>MC</sup> peuvent utiliser des composés médicamenteux éprouvés dont les profils d'activité biologique et de toxicité sont déjà bien documentés et compris, il est également possible de réduire à un an ou moins, dans la plupart des cas, la durée du stade subséquent de développement préclinique. Par exemple, ConjuChem a modifié l'Argatroban (commercialisé actuellement par SmithKline Beecham) à l'aide de sa technologie des DAC<sup>MC</sup> de manière à créer une nouvelle entité chimique appelée DAC : IT<sup>MC</sup>. Quatre brevets ont été accordés jusqu'ici à ConjuChem aux États-Unis pour la nouvelle entité médicamenteuse résultant de la « combinaison » de sa technologie des DAC<sup>MC</sup> avec l'Argatroban, et plusieurs autres demandes de brevet sont en instance. ConjuChem a déposé une demande d'homologation de drogue nouvelle de recherche (*Investigational New Drug* ou « **IND** »), qui a été acceptée par la *Food and Drug Administration* (« **FDA** ») aux États-Unis à la fin de juin 2000, en vue de l'utilisation du DAC : IT<sup>MC</sup>. Dans le cadre de cette demande d'homologation d'IND, un dossier préclinique complet tenant compte des données relatives à la fabrication du médicament et des données pharmacologiques et toxicologiques a été présenté à la FDA à des fins d'examen. Tout le programme relatif au DAC : IT<sup>MC</sup>, depuis le lancement du stade de la découverte jusqu'à la fin du stade préclinique, a été accompli en moins de 22 mois. Ce processus dure normalement de cinq à sept ans. Le composé DAC opioïde<sup>MC</sup> de la Société constitue un autre exemple. ConjuChem a modifié la Dynorphine A 1-13, un peptide opioïde non commercial bien connu, de manière à créer une nouvelle entité chimique appelée DAC opioïde<sup>MC</sup>. La Société a déposé une demande d'homologation d'IND, qui a été acceptée par la FDA en octobre 2000, ce qui a donné lieu au lancement d'un essai de phase I de ce produit chez des volontaires normaux en santé. Dans le cadre de cette demande d'homologation d'IND, un dossier préclinique complet

tenant compte des données relatives à la fabrication du médicament et des données pharmacologiques et toxicologiques a été présenté à la FDA à des fins d'examen. Là encore, parce que la Dynorphine A 1-13 est un médicament qui existe déjà, ses profils d'activité biologique et de toxicité étaient déjà bien compris, ce qui a accéléré la préparation de la demande d'homologation d'IND. Tout le programme relatif au DAC opioïde<sup>MC</sup>, depuis le lancement du stade de la découverte jusqu'à la fin du stade préclinique, a été accompli en moins de 20 mois. Encore une fois, ce processus dure normalement de cinq à sept ans. Les étapes supplémentaires nécessaires à la fabrication d'un DAC<sup>MC</sup> à partir du médicament original sont peu nombreuses et relativement simples. Par conséquent, si les procédés de fabrication des composés originaux sont déjà au point, les étapes finales de modification chimique en vue de la création d'un DAC<sup>MC</sup> peuvent être accomplies à l'aide d'un procédé de fabrication conventionnel de chimie médicinale ou de synthèse peptidique dont le coût est faible et qui présente peu de risques. Les délais s'écoulant depuis la conception initiale du produit jusqu'au lancement des essais cliniques peuvent être beaucoup plus courts que dans le cas de la plupart des médicaments traditionnels. Cette accélération du développement du médicament se traduit directement par une réduction des frais de développement du médicament et par la mise en marché plus rapide du médicament.

#### *Accroissement de la productivité relative à la création de nouveaux médicaments*

ConjuChem estime qu'en faisant appel à des ingrédients médicamenteux éprouvés pour l'élaboration des DAC<sup>MC</sup>, la technologie des DAC<sup>MC</sup> peut accroître considérablement le taux de succès des composés au cours du processus de découverte et de développement. Jusqu'ici, la Société a réussi à créer des DAC<sup>MC</sup> puissants à action prolongée à partir de chacun des onze ingrédients médicamenteux que la Société a ciblés pour en dériver un DAC<sup>MC</sup>. ConjuChem pense que les DAC<sup>MC</sup> jouiront également d'un taux de succès supérieur lors du développement préclinique et clinique, ce qui réduira le risque général lié à la découverte et au développement de médicaments. ConjuChem s'attend à ce que cet avantage se traduise par la possibilité de développer davantage de nouveaux médicaments brevetables moyennant des frais globaux de découverte et de développement moins élevés.

### 4.3 STRATÉGIE D'ENTREPRISE

Les principaux éléments de la stratégie d'entreprise de ConjuChem sont brièvement décrits ci-après :

#### *Sélection et développement de médicaments présentant un potentiel commercial très intéressant*

La technologie des DAC<sup>MC</sup> trouve de très vastes applications. ConjuChem a déjà créé des DAC<sup>MC</sup> comportant des indications ciblées dans un grand nombre de domaines thérapeutiques. À l'interne, ConjuChem a identifié et étudié de façon préliminaire de nombreux composés médicamenteux à base de petites molécules organiques et de peptides thérapeutiques dont on pourrait, selon elle, dériver de nouveaux DAC<sup>MC</sup> présentant un potentiel commercial intéressant.

Pour choisir les composés cibles susceptibles d'être incorporés dans des DAC<sup>MC</sup> (soit en vue de leur développement à l'interne, soit en vue de l'établissement de partenariats), ConjuChem tient compte de certains critères, dont les suivants :

- la mesure dans laquelle il existe un besoin médical non comblé à l'égard de l'indication cible
- l'ampleur des possibilités commerciales
- les avantages attendus qui sont associés à la durée prolongée de l'activité thérapeutique

- la somme de données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité du composé cible
- le principal lieu de l'utilisation prévue du médicament, par exemple les hôpitaux, les cliniques ou le domicile
- dans le cas des DAC<sup>MC</sup> à action locale, les avantages liés à l'administration spécifique dans certains tissus

Eu égard à ces critères de sélection, ConjuChem estime qu'il existe des milliers de cibles qui pourraient être prometteuses en vue de la création et du développement de DAC<sup>MC</sup>. Ces cibles éventuelles se retrouvent dans une grande variété de domaines thérapeutiques. Toutefois, ce ne sont pas tous les composés à base de petites molécules organiques ou les composés à base de peptides thérapeutiques qui constituent des cibles prometteuses pour la dérivation d'un DAC<sup>MC</sup> éventuel. Les DAC<sup>MC</sup> à action générale doivent être administrés par voie parentérale (par injection). Il existe de nombreuses catégories et indications de médicaments où les médicaments existants administrés par voie orale répondent aux besoins médicaux actuels des malades.

### ***Rentabilisation de la technologie de la Société grâce à des ententes de partenariat***

L'établissement de partenariats avec d'autres entreprises biopharmaceutiques constitue un élément essentiel de la stratégie d'entreprise de ConjuChem. Dans certains cas, ConjuChem établira des partenariats aux premiers stades au moyen de collaborations en matière de recherche et, dans d'autres cas, ConjuChem développera ses propres composés et entreprendra les essais cliniques avant de chercher des partenaires auxquels concéder des licences.

Eu égard au grand nombre de cibles prometteuses pour le développement de DAC<sup>MC</sup>, ConjuChem prévoit établir à un moment ou à un autre des partenariats pour la plupart des DAC<sup>MC</sup> qu'elle développe. En ayant recours au partenariat, ConjuChem tente de répartir son risque lié aux produits entre beaucoup plus de produits et bien des domaines d'affections différents. Étant donné que les partenaires qui collaborent à la recherche financent et gèrent la majeure partie des efforts de développement de produits subséquents, la Société dispose de ce fait de la possibilité de poursuivre plus de programmes de développement simultanément.

ConjuChem prévoit axer ses efforts d'expansion commerciale principalement sur les partenariats de collaboration en matière de recherche. À cet égard, les ingrédients médicamenteux cibles pourront provenir soit des produits d'un partenaire, soit des programmes internes de la Société. Selon l'expérience de ConjuChem, ces collaborations prendront généralement la forme de programmes d'étude de six à dix mois financés par ses partenaires. À la conclusion de chaque collaboration en matière de recherche, ConjuChem a pour objectif de démontrer qu'il est possible de créer un ou plusieurs DAC<sup>MC</sup>, dérivés de l'ingrédient médicamenteux ciblé, possédant approximativement la même activité biologique que le médicament original cible mais ayant, dans le cas du DAC<sup>MC</sup> à action générale, une durée d'activité proche de celle de l'albumine. Le partenaire a alors la possibilité d'entreprendre des négociations en vue de la conclusion d'un accord de licence visant les composés spécifiques étudiés dans le cadre du programme de collaboration en matière de recherche. La Société estime que cette démarche articulée autour de partenariats de collaboration en matière de recherche lui permet d'établir des partenariats plus rapidement et plus fréquemment.

ConjuChem prévoit aussi conclure des accords de licence avec des partenaires du secteur biopharmaceutique en concédant des licences d'exploitation de DAC<sup>MC</sup> qu'elle aura développés elle-même jusqu'au dernier stade préclinique ou au stade clinique. ConjuChem prévoit que, dans la plupart de ses accords de licence, le partenaire tiendra un rôle de premier plan dans les travaux additionnels de

développement préclinique, clinique et réglementaire qui sont associés au composé. Ces accords de licence seront structurés de manière à prévoir des paiements forfaitaires initiaux, des paiements à chaque étape du processus de développement, des paiements de soutien à la recherche et au développement et des redevances sur les ventes commerciales éventuelles du composé.

ConjuChem a décidé de garder le contrôle de ses deux principaux composés (l'un lié à la technologie des DAC<sup>MC</sup> à action générale et l'autre lié à la technologie des DAC<sup>MC</sup> à action locale) afin de valider l'utilité de chacune de ces plates-formes pendant tout le développement préclinique et les premiers essais cliniques. ConjuChem prévoit accorder des licences à l'égard de ces composés, conformément à sa stratégie de partenariat aux derniers stades, une fois qu'elle aura obtenu des données sur l'efficacité chez l'homme. Dans le cas de cinq autres programmes de DAC<sup>MC</sup>, la Société a conclu des collaborations en matière de recherche conformes à sa stratégie de partenariat aux premiers stades.

### ***Valorisation du placement des actionnaires par l'accroissement des droits de propriété intellectuelle***

La stratégie de ConjuChem en matière de propriété intellectuelle compte deux objectifs principaux. D'abord, la Société cherche à élargir continuellement son portefeuille de brevets en y ajoutant de nouvelles demandes de brevet renforçant encore la protection que les brevets offrent déjà à sa technologie des DAC<sup>MC</sup>. Ensuite, la Société cherche à protéger par de nouveaux brevets chacun des nouveaux DAC<sup>MC</sup> et chacune des nouvelles catégories de DAC<sup>MC</sup> qu'elle développe. Cette protection des DAC<sup>MC</sup> comprend des revendications relatives aux nouveaux DAC<sup>MC</sup> synthétisés, au mode d'utilisation et au procédé de fabrication. Par comparaison, les revendications possibles de brevets sont normalement plus limitées lorsqu'on applique la plupart des technologies d'administration des médicaments à des composés existants.

Selon ConjuChem, vu les brevets américains que ConjuChem détient actuellement, une autre entreprise ne peut commercialiser un produit médicamenteux faisant appel à la bioconjugaison *in vivo* aux États-Unis ou à une technologie très semblable sans violer un ou plusieurs de ses brevets américains. ConjuChem a confiance que ses demandes de brevet en instance à l'extérieur des États-Unis lui assureront une protection similaire. Toutefois, il n'est pas assuré que des brevets seront délivrés en réponse aux demandes de brevet en instance de la Société ni que ses brevets existants ne seront pas jugés comme constituant des contrefaçons ou qu'ils ne feront pas l'objet de litiges entraînant leur invalidation.

Bien que l'activité thérapeutique des DAC<sup>MC</sup> soit conforme à celle des composés médicamenteux dont ils ont été dérivés, les autres propriétés des DAC<sup>MC</sup>, par exemple leur durée d'activité et leur profil d'innocuité, sont sensiblement différentes de celles des composés médicamenteux originaux. C'est pourquoi ConjuChem estime que les DAC<sup>MC</sup> qu'elle crée seront considérés comme nouveaux et non évidents, ce qui leur permettra de bénéficier de la protection d'un brevet pour un nouveau composé. Un brevet renfermant des revendications relatives à de nouveaux composés a déjà été délivré à ConjuChem aux États-Unis pour le DAC<sup>MC</sup> inhibiteur de la thrombine à action locale.

ConjuChem prévoit dans certains cas pouvoir développer et commercialiser des DAC<sup>MC</sup> dérivés de composés médicamenteux actuellement visés par des brevets sans devoir obtenir une licence à l'égard de ces brevets. Dans bien des cas, ConjuChem développera des DAC<sup>MC</sup> incorporant un ingrédient médicamenteux qui n'est pas ou n'est plus protégé par un brevet ou qui est visé par des brevets dont l'expiration est proche.

### ***Gestion de la croissance et de la rentabilité***

ConjuChem dispose à l'heure actuelle de la capacité de mener simultanément de six à huit programmes de recherche et elle a l'intention d'accroître ses effectifs et son matériel de recherche ainsi que d'agrandir ses installations de recherche afin d'augmenter cette capacité, au besoin. ConjuChem augmentera également ses effectifs affectés au développement de produits et à l'expansion commerciale. ConjuChem a recours à l'impartition pour tous ses besoins en matière d'essais cliniques et de fabrication commerciale et prévoit continuer à le faire à l'avenir. ConjuChem a par ailleurs l'intention d'accroître le nombre de ses collaborations avec des établissements d'enseignement supérieur afin d'augmenter de manière rentable le nombre de programmes de recherche et développement auxquels elle peut participer simultanément.

#### **4.4 PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT**

Le texte qui suit décrit les produits de ConjuChem et leur stade de développement respectif.

##### ***Inhibiteur de la thrombine (DAC : IT<sup>MC</sup>) à action locale***

Le DAC : IT<sup>MC</sup> à action locale est un DAC<sup>MC</sup> inhibiteur de la thrombine actuellement en développement pour la prévention localisée de l'obstruction des vaisseaux atteints d'une lésion. ConjuChem a l'intention de développer ce produit pour i) le traitement aigu des fistules artérioveineuses (utilisées pour assurer un accès à un flux sanguin élevé chez les malades traités par dialyse rénale) soumises à une revascularisation et ii) le traitement chronique des fistules artérioveineuses en vue d'empêcher la formation de caillots. Dans ces indications, l'obstruction locale représente un problème médical important, et il n'existe actuellement aucun traitement local disponible.

Le DAC : IT<sup>MC</sup> à action locale de ConjuChem a démontré son efficacité pour la prévention de la thrombose aiguë et locale dans deux modèles animaux pertinents. Une demande d'homologation d'IND a été soumise à la FDA en mai 2000 et a été acceptée à la fin de juin 2000. Le 16 mai 2001, ConjuChem a annoncé que l'essai de phase I relatif à son DAC : IT<sup>MC</sup> à action locale avait été mené à bien. Cette étude a été menée auprès de malades hémodialysés traités pour la revascularisation de leur fistule artérioveineuse obstruée. Ce sont des malades chez qui on enlève le caillot sanguin obstruant la fistule artérioveineuse par des moyens mécaniques ou au moyen d'un médicament désobstruant dans le but de tenter de restaurer le débit sanguin dans la fistule à un niveau suffisant pour les besoins de l'hémodialyse rénale. Le taux de formation de nouveaux caillots est élevé après ces opérations de revascularisation, ce qui empêche dans bien des cas la sauvegarde de la fistule et entraîne alors la nécessité de créer chirurgicalement une nouvelle fistule artérioveineuse. Au cours de l'essai de phase I, la Société a réussi à démontrer que le DAC : IT<sup>MC</sup> était bien toléré chez l'homme. Sur la foi de ces résultats positifs, la Société a entrepris un essai de phase Ib pour déterminer la tolérance à la dose maximale. Cette étude sera suivie d'un programme d'étude de l'efficacité de phase II mené auprès de malades hémodialysés qui, selon le calendrier actuel, devrait commencer au deuxième trimestre de l'année civile 2002.

##### ***Agoniste opioïde (DAC opioïde<sup>MC</sup>) à action générale***

ConjuChem développe un composé DAC opioïde<sup>MC</sup> à action générale en vue du traitement de la douleur subaiguë et chronique. Le 10 avril 2001, la Société a annoncé que l'essai clinique de phase I relatif à son composé DAC opioïde<sup>MC</sup> auprès de volontaires en bonne santé avait été mené à bien. Forte des résultats fructueux de cet essai de phase I, la Société a entrepris, en septembre 2001, des essais de phase II multiples portant sur plusieurs indications de douleur. Ces indications comprennent la prévention de la douleur faisant suite à d'importantes chirurgies et la prévention de la douleur neuropathique.

Les narcotiques opioïdes actuels, par exemple la morphine, sont des médicaments très efficaces pour soulager la douleur. Toutefois, leur utilisation peut causer de graves effets secondaires cérébraux, comme la dépendance, la sédation indésirable et la dépression cardiorespiratoire. De plus, la plupart des médicaments opioïdes actuels peuvent causer des effets secondaires gastro-intestinaux graves, principalement la constipation aiguë. Enfin, les médicaments opioïdes actuels ont une durée d'action assez courte et nécessitent par conséquent des doses fréquentes.

Le composé DAC opioïde<sup>MC</sup> est dérivé d'un peptide agoniste opioïde très puissant, la Dynorphine A, présent naturellement chez l'homme. Parce que l'albumine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, le DAC opioïde<sup>MC</sup> de la Société devrait avoir une action puissante de soulagement de la douleur périphérique sans les effets secondaires cérébraux associés aux médicaments opioïdes actuels. Ce composé s'est révélé très puissant dans les modèles animaux de douleur périphérique. Les essais précliniques n'ont démontré aucune preuve d'immunogénicité, et de fortes doses chez le singe n'ont pas semblé causer d'effets secondaires cérébraux. Les niveaux thérapeutiques de ce composé chez les animaux semblent avoir des effets secondaires gastro-intestinaux considérablement moindres que les médicaments opioïdes existants.

### ***Insulinotrope à action générale (DAC : GLP-1<sup>MC</sup>)***

En juin 2001, ConjuChem a choisi un des principaux composés de son programme de DAC : GLP-1<sup>MC</sup> et a entrepris des études précliniques sur ce composé. Le DAC : GLP-1<sup>MC</sup> vise le traitement des malades souffrant de diabète de type II. La Société prévoit lancer un essai clinique de phase I/II au troisième trimestre de l'année civile 2002.

On croit généralement que le GLP-1 contribue au maintien d'une glycémie normale en i) accroissant la synthèse et la sécrétion pancréatiques d'insuline dépendantes du glucose, ii) augmentant la fixation de l'insuline dans le tissu périphérique (glycogénogénèse), iii) restaurant la sensibilité du glucose à l'insuline chez les personnes glucorésistantes, iv) inhibant la sécrétion de glucagon et la production de glucose hépatique et v) atténuant les pics glycémiques grâce à des retards d'évacuation gastrique et à des diminutions postprandiales des sécrétions d'acide gastrique.

Le GLP-1 stimule la libération de l'insuline uniquement en présence de glycémie anormalement élevée. Pour toutes les raisons susmentionnées, un médicament possédant une activité semblable au GLP-1 serait un candidat intéressant pour le traitement du diabète. De plus, parce qu'il a été démontré que les récepteurs du GLP-1 sont très localisés au pancréas et aux voies gastro-intestinales, un médicament possédant une activité semblable au GLP-1 devrait avoir un profil d'innocuité très positif.

Le DAC : GLP-1<sup>MC</sup> est dérivé d'un analogue peptidique d'une hormone peptidique insulinotrope (stimulant l'insuline) présente naturellement, soit le peptide apparenté au glucagon 1 (*glucagon-like peptide 1*, ou GLP-1). D'après les données recueillies chez les animaux, le DAC : GLP-1<sup>MC</sup> devrait constituer un médicament très puissant pour le traitement de la plupart des malades atteints du diabète de type II (tant insulino-dépendants que non insulino-dépendants). ConjuChem prévoit une posologie de deux fois par semaine qui contribuera à stabiliser la glycémie sans les effets secondaires provoqués par les traitements antidiabétiques courants et améliorera l'observance du traitement chez le malade.

### ***Programmes de recherche***

Depuis mai 2000, ConjuChem a conclu quatre collaborations en matière de recherche en vue du développement et des essais initiaux de DAC<sup>MC</sup> à activité ciblée. Nos partenaires dans le cadre de deux de ces collaborations sont des sociétés de biotechnologie, dont l'une est active en santé animale et l'autre est

une société pharmaceutique européenne. La structure de chacune de ces collaborations en matière de recherche est conforme à la stratégie d'entreprise de la Société, décrite plus haut.

Les indications visées par trois de ces collaborations sont le cancer et deux anti-viraux. Ces trois ententes portent sur des composés peptidiques. Dans l'une des collaborations, le composé cible était déjà en cours de développement par le partenaire. Dans les deux autres cas, ConjuChem a proposé au départ à son partenaire une collaboration en matière de recherche basée sur un composé cible qui, même s'il n'était pas en cours de développement par son partenaire, appartenait néanmoins à un domaine d'intérêt thérapeutique stratégique de celui-ci. La quatrième entente porte sur le développement d'un DAC<sup>MC</sup> thérapeutique vétérinaire visant une indication non divulguée.

ConjuChem participe également à quatre programmes de recherche interne. L'un d'eux a trait à l'incorporation d'un peptide gastro-intestinal dans un DAC<sup>MC</sup> à action générale. Le deuxième porte sur l'incorporation de plusieurs médicaments cytotoxiques existants dans des DAC<sup>MC</sup> ayant une activité cytotoxique dirigée contre les tumeurs cancéreuses. Le troisième vise l'amélioration d'affections anémiques. Le quatrième porte sur le développement de DAC<sup>MC</sup> basés sur un peptide traitant les troubles de croissance.

#### 4.5 CONCURRENCE

Indirectement, la technologie des DAC<sup>MC</sup> entre en concurrence avec toutes les autres technologies conçues pour permettre de découvrir plus rapidement de nouveaux médicaments brevetables prometteurs ou pour identifier des formulations de composés existants présentant davantage d'intérêt et un meilleur potentiel de succès. Ces technologies comprennent un certain nombre de technologies d'administration de spécialités médicamenteuses telles que celles visant l'administration de médicaments injectables à action générale (qui comprennent divers polymères en gel, des liposomes et le polyéthylène-glycol), l'administration par voie orale de peptides ou de protéines et l'administration par inhalation. Parmi les principales sociétés d'administration de spécialités médicamenteuses, on compte Alkermes, Inhale Therapeutics et Emisphere. Contrairement à la plupart des technologies d'administration des médicaments, les composés créés à l'aide des technologies reliées aux DAC<sup>MC</sup> profitent de la protection en matière de brevets dont jouissent les nouveaux médicaments brevetables. De plus, la technologie des DAC<sup>MC</sup> est particulièrement bien adaptée à la création de médicaments modifiés à base de peptides. Bien que certaines technologies d'administration des médicaments soient susceptibles de mesurer la libération graduelle des peptides thérapeutiques, une fois qu'ils se retrouvent dans la circulation, ces composés présentent encore les problèmes liés au métabolisme et à l'élimination rapides qu'on retrouve dans le cas de la plupart des médicaments peptidiques.

Les technologies reliées à la création et à la production d'anticorps monoclonaux entièrement humains ainsi que diverses technologies reliées à la création et à la production de médicaments à base de protéines recombinantes font aussi concurrence indirectement aux technologies reliées aux DAC<sup>MC</sup>. Parmi les principales sociétés actives dans ce secteur, on compte PDL, Medarex, Abgenix et Cambridge Antibody Technologies. Ces technologies offrent le potentiel d'étendre l'utilisation des anticorps monoclonaux et des protéines recombinantes à de nouveaux médicaments cibles un peu de la même manière que ce que la technologie des DAC<sup>MC</sup> peut accomplir selon ConjuChem pour les peptides thérapeutiques. Toutefois, les technologies reliées à la création de médicaments à base de nouveaux anticorps ou de nouvelles protéines ne peuvent offrir les avantages que présente la technologie des DAC<sup>MC</sup> en matière de simplicité et de polyvalence des procédés de fabrication.

#### 4.6 BREVETS ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

ConjuChem estime que son portefeuille de brevets contribue de façon importante à la valeur de son entreprise. ConjuChem dépense d'ailleurs d'importantes sommes chaque année pour conserver et accroître son portefeuille de brevets. La Société a pour politique de déposer ses demandes de brevet dans tous les grands marchés mondiaux. ConjuChem adopte une démarche à plusieurs paliers afin de s'assurer la protection de brevets portant non seulement sur diverses revendications générales relatives à une vaste technologie, mais également sur des revendications relatives à des composés, des indications pathologiques et des procédés de fabrication spécifiques. ConjuChem détient actuellement 13 brevets qui ont été délivrés ou octroyés en plus de 75 demandes de brevet en instance. La plupart des demandes de brevet en instance déposées ailleurs qu'aux États-Unis ont été déposées en tant que demandes PCT (à l'échelle mondiale) ou OEB (pour toute l'Europe).

Au cœur de la stratégie de ConjuChem en matière de brevets se trouvent plusieurs brevets de base comprenant des revendications relatives à l'utilisation de la technologie des DAC<sup>MC</sup>. ConjuChem estime que huit de ses brevets et demandes de brevet américains (soit trois brevets délivrés ou octroyés et cinq en instance) sont des brevets de base. Le plus ancien de ces brevets (qui expire en 2014) comprend des revendications relatives à la méthode générale d'utilisation de la bioconjugaison *in vivo* pour toutes les applications thérapeutiques. Au début de 2000, ConjuChem a déposé une demande de brevet de base d'une vaste portée comprenant des revendications générales relatives à l'utilisation de la technologie des DAC<sup>MC</sup> avec des peptides thérapeutiques pour former de nouveaux DAC<sup>MC</sup> destinés à la bioconjugaison *in vivo*.

Treize brevets et demandes de brevet américains portent principalement sur des revendications relatives à des composés, des procédés de fabrication et (ou) des indications pathologiques se rapportant à des DAC<sup>MC</sup>. Les cinq autres brevets américains portent sur des utilisations non thérapeutiques des technologies reliées aux DAC<sup>MC</sup> ou sur d'autres technologies.

ConjuChem a mis au point des procédés internes d'examen de sa stratégie en matière de brevets, d'identification de technologie brevetable et de surveillance du statut des brevets. ConjuChem a aussi acquis un important savoir-faire en développement de DAC<sup>MC</sup>, dont certains demeurent des secrets commerciaux. La Société a pour politique d'exiger que ses employés signent une entente de confidentialité avant leur embauche. Cette entente prévoit la confidentialité ainsi que la cession par l'employé à ConjuChem de tous les nouveaux droits de propriété intellectuelle pouvant résulter des travaux accomplis au sein de ConjuChem. Tous les droits de propriété intellectuelle et le portefeuille de brevets de ConjuChem sont gérés à l'interne par le directeur de la propriété intellectuelle de ConjuChem.

#### 4.7 CADRE RÉGLEMENTAIRE

##### *Processus réglementaire régissant le développement de médicaments*

La production et la fabrication des médicaments candidats de ConjuChem et ses activités de recherche et de développement sont assujetties à la réglementation de diverses autorités gouvernementales à l'échelle mondiale en ce qui a trait à leur innocuité et à leur efficacité.

Au Canada, ces activités sont régies par les dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* et le règlement pris aux termes de cette loi, dont la mise en œuvre est assurée par le Programme des produits thérapeutiques (« PPT »). Aux États-Unis, les médicaments et les produits biologiques sont assujettis à la réglementation de la FDA. Cette entité et les législations applicables exigent l'obtention de licences pour les installations de fabrication et de recherche contractuelle, un contrôle rigoureux de la recherche et de l'essai des produits et l'examen des résultats et (ou) leur approbation par les autorités gouvernementales

avant la commercialisation de produits thérapeutiques. De plus, les sociétés pharmaceutiques doivent se conformer à de bonnes pratiques de laboratoires ainsi qu'à de bonnes pratiques cliniques pendant la phase des essais cliniques et à de bonnes pratiques de fabrication pendant la phase de la production. Les processus d'approbation des nouveaux médicaments au Canada et aux États-Unis sont généralement considérés comme certains des plus rigoureux du monde.

On trouvera ci-après un bref exposé des étapes nécessaires à l'approbation d'un médicament au Canada et aux États-Unis.

**Études précliniques :** Les études précliniques ont surtout pour objectif de déterminer la toxicité, le profil pharmacocinétique et le métabolisme d'un médicament chez l'animal afin d'établir son innocuité et sa biodisponibilité avant son administration à des sujets humains dans le cadre d'essais cliniques. Un programme d'études précliniques s'étend habituellement sur une période de 18 à 24 mois. Les résultats des études précliniques ainsi que la description détaillée des études cliniques envisagées sur des sujets humains sont ensuite présentés dans le cadre de la demande d'IND présentée à la FDA et au PPT. Cette étape est nécessaire (aux États-Unis et dans la plupart des autres pays) avant d'entreprendre des études cliniques.

**Essais cliniques de phase I :** Les essais cliniques de phase I durent habituellement un an et portent en général sur un nombre restreint de sujets humains en santé. Ils permettent d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et les propriétés pharmacocinétiques du médicament.

**Essais cliniques de phase II :** Les essais cliniques de phase II durent habituellement un ou deux ans et portent sur un nombre relativement restreint de personnes souffrant de la maladie ou de l'affection ciblée. Ils permettent de déterminer l'efficacité du médicament et d'évaluer le ratio dose-réponse. Cette phase des essais permet également de recueillir des données supplémentaires sur l'innocuité du médicament et d'identifier les effets secondaires courants à court terme et les risques qu'il pourrait présenter s'il était administré à un groupe élargi de malades. Dans certains cas, la FDA autorisera une étude clinique de phase I/II où le médicament sera administré à des malades plutôt qu'à des volontaires en bonne santé.

**Essais cliniques de phase III :** Les essais cliniques de phase III durent habituellement de deux à quatre ans et portent sur un nombre beaucoup plus important de personnes souffrant de la maladie ou de l'affection ciblée. Ces études comprennent des essais contrôlés et (ou) non contrôlés sur un bassin agrandi de malades (de plusieurs centaines à plusieurs milliers) dans des centres d'essai dispersés géographiquement (essais multicentres) afin d'établir l'innocuité et l'efficacité cliniques du médicament. Ces essais génèrent également des données permettant de déterminer le rapport avantages-risques général et orientant l'étiquetage du produit. Dans certains cas, la FDA approuvera l'exécution d'une étude clinique de phase II/III qui servira d'essai déterminant pour confirmer l'efficacité d'un produit, à l'appui d'une demande d'homologation de nouveau médicament.

**Demande d'homologation de nouveau médicament :** Une fois terminés les essais cliniques de phase III, la société pharmaceutique qui présente le nouveau médicament rassemble toutes les données des essais précliniques et cliniques et les soumet au PPT ou à la FDA dans le cadre de sa présentation de drogue nouvelle au Canada ou de sa demande d'homologation d'un nouveau médicament aux États-Unis. L'organisme de réglementation étudie ensuite la présentation ou la demande en vue de l'approbation de la commercialisation du médicament. Cette étude du dossier s'étend généralement sur 12 à 18 mois.

#### 4.8 RESSOURCES HUMAINES ET INSTALLATIONS

À la date des présentes, ConjuChem compte 60 employés, dont 12 sont titulaires d'un doctorat (Ph.D. ou M.D.) Environ 80 % de ces employés font partie des équipes de recherche et développement de

ConjuChem. ConjuChem prévoit augmenter ses effectifs au cours des douze prochains mois afin de renforcer ses capacités de recherche, de développement et d'expansion commerciale.

ConjuChem occupe actuellement des locaux d'une superficie d'environ 12 500 pieds carrés qui servent à des laboratoires et à des bureaux au 225, avenue Président-Kennedy, bureau 3950, Montréal (Québec), dans un immeuble appartenant à l'Université du Québec à Montréal. Le bail actuel de ConjuChem expire dans trois ans, et la Société dispose d'options de prolongation pour deux autres périodes de deux ans. ConjuChem estime que tous ces locaux répondront adéquatement à ses besoins pour le reste du bail en cours.

#### 4.9 ENVIRONNEMENT

Les exigences en matière de protection de l'environnement n'ont pas et n'auront pas, à la connaissance de la Société, d'effet important sur les dépenses en capital, sur les bénéfices ni sur la compétitivité de la Société dans le cours normal de ses activités d'exploitation.

### 5. PRINCIPAUX ÉLÉMENTS D'INFORMATION FINANCIÈRE

#### 5.1 INFORMATION ANNUELLE

Les principales informations financières fournies ci-dessous sont tirées des états financiers vérifiés de ConjuChem pour les exercices terminés les 30 avril 1999 et 2000, pour le semestre terminé le 31 octobre 2000, nouvelle date de fin d'exercice de la Société, et pour l'exercice terminé le 31 octobre 2001. Les données présentées ci-dessous doivent être lues en parallèle avec les états financiers et les notes complémentaires.

	<b>EXERCICE TERMINÉ LE</b>			
	31 octobre 2001 (52 semaines)	31 octobre 2000 (26 semaines)	30 avril 2000 (52 semaines)	30 avril 1999 (52 semaines)
<b>SOMMAIRE DES RÉSULTATS (EN MILLIERS DE DOLLARS)</b>				
Produits :				
Produits tirés de contrats	1 147	699	2 225	716
Intérêts créditeurs	1 650	277	443	185
	2 797	926	2 668	901
Perte nette	18 263	6 788	8 762	5 426
<b>STRUCTURE FINANCIÈRE (EN MILLIERS DE DOLLARS)</b>				
Total de l'actif	45 715	9 624	16 568	7 781
Dette à long terme	230	392	474	252
Capitaux propres	41 896	7 081	13 870	6 508
<b>ACTIONS ORDINAIRES (\$)</b>				
Perte nette par action ordinaire (non diluée)	(0,78)	(0,46)	(0,77)	(0,70)
Perte nette par action ordinaire (diluée)	(0,78)	(0,46)	(0,77)	(0,70)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires	23 497 389	14 610 843	11 379 111	7 793 475

## 5.2 INFORMATION TRIMESTRIELLE

Les principales informations financières fournies ci-dessous sont tirées des états financiers trimestriels non vérifiés de ConjuChem pour chacun des huit derniers trimestres, qui couvrent tous des périodes de trois mois.

### EXERCICE TERMINÉ LE

	31 octobre 2001				31 octobre 2000		30 avril 2000	
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
	(en milliers de dollars, sauf le bénéfice par action)							
Produits	910	479	762	646	651	325	58	1 794
Bénéfice net (perte)	(2 901)	(5 131)	(4 950)	(5 281)	(3 007)	(3 781)	(2 779)	(2 457)
par action	(0,15)	(0,22)	(0,21)	(0,23)	(0,21)	(0,26)	(0,20)	(0,17)
dilué	(0,15)	(0,22)	(0,21)	(0,23)	(0,21)	(0,26)	(0,20)	(0,17)

Éléments touchant la comparabilité des principales informations financières :

#### 2000

La Société a changé sa fin d'exercice pour la faire passer du 30 avril au 31 octobre.

## 5.3 DIVIDENDES

ConjuChem a actuellement l'intention de conserver ses bénéfices futurs, s'il en est, pour les affecter à ses activités, et elle ne prévoit pas verser de dividendes sur les actions ordinaires de la Société dans un avenir rapproché. Toute décision de verser des dividendes futurs demeurera à la discrétion du conseil d'administration de la Société et sera prise en tenant compte de sa situation financière et d'autres facteurs jugés pertinents par le conseil d'administration de la Société.

## 6. ANALYSE PAR LA DIRECTION

L'analyse par la direction de la situation financière et des résultats d'exploitation pour l'exercice terminé le 31 octobre 2001, qui est intégrée dans les présentes par renvoi, est présentée aux pages 16 à 33 du rapport annuel de la Société pour l'exercice 2001. Afin de compléter cette analyse, le lecteur est prié de se reporter à la section financière du rapport annuel 2001, qui renferme les états financiers et les notes afférentes aux états financiers pour l'exercice terminé le 31 octobre 2001, la période de six mois terminée le 31 octobre 2000 et l'exercice terminé le 30 avril 2000. Ces états financiers et ces notes sont intégrés dans les présentes par renvoi.

## 7. MARCHÉ POUR LA NÉGOCIATION DES TITRES

Les actions ordinaires de la Société sont inscrites à la cote de la Bourse de Toronto où elles sont affichées à des fins de négociation et négociées sous le symbole CJC.

## 8. ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

### 8.1 ADMINISTRATEURS

Le tableau suivant indique le nom, le poste, la municipalité de résidence et l'occupation principale de chacun des administrateurs de ConjuChem ainsi que l'année où ils ont été élus pour la

première fois. Chaque administrateur élu exerce son mandat jusqu'à la prochaine assemblée annuelle des actionnaires ou jusqu'à ce qu'un successeur soit élu par les actionnaires, sauf si l'administrateur donne sa démission ou si son poste devient vacant en raison de la destitution de l'administrateur, de son décès ou d'une autre cause.

<b>Nom et municipalité de résidence</b>	<b>Occupation principale</b>	<b>Administrateur depuis</b>
FELIX BAKER <sup>2</sup> New York (New York)	Associé directeur, Baker/Tisch Investments (fonds de placement dans le secteur des sciences de la vie)	2001
ROBERT S. DUFRESNE Wellesley (Massachusetts)	Président et chef de la direction, ConjuChem	1998
JACQUES LAPOINTE <sup>2</sup> Mississauga (Ontario)	Administrateur de sociétés	2001
STEVE PERRONE <sup>1</sup> Montréal (Québec)	Chef des finances Qbiogene Inc. (société de biotechnologie)	2002
PHILIPPE POULETTY <sup>2</sup> San Francisco (Californie)	Président du conseil, DrugAbuse Sciences, Inc. (société de biotechnologie)	1997
MARK SKALETSKY <sup>1</sup> Sudbury (Massachusetts)	Président du conseil et chef de la direction, Essential Therapeutics Inc. (société pharmaceutique)	1999
LEIGH THOMPSON Charleston (Caroline du Sud)	Président et chef de la direction Profound Quality Resources Ltd. (cabinet d'experts-conseils)	2002
CLAUDE VEZEAU <sup>1</sup> Lorraine (Québec)	Président du conseil de ConjuChem et associé et vice-président Groupe de Gestion BioCapital Inc. (société d'investissement en biotechnologie)	2000

<sup>1</sup> Membre du comité de vérification.

<sup>2</sup> Membre du comité de la rémunération.

Au cours des cinq dernières années, chacun des administrateurs susmentionnés a exercé son occupation principale actuelle ou d'autres fonctions de direction au sein des sociétés indiquées en regard de son nom ou auprès de sociétés ou d'entreprises associées, y compris des sociétés appartenant au même groupe et des sociétés remplacées, sauf : Robert S. DuFresne qui, avant 1997, était président et chef de la direction de Cibus Pharmaceutical; Jacques Lapointe qui, avant 1998, était président et chef de la direction de Glaxo Canada, Inc. et, avant 2001, président et chef de l'exploitation de BioChem Pharma Inc.; Steve Perrone qui, avant 2000, était vice-président finances et chef des finances du Groupe LGS inc. et, avant 1997, vice-président et chef des finances du Groupe DMR inc.; Philippe Pouletty qui, avant 1998, était chef de la direction de SangStat Medical Corporation; Mark Skaletsky qui, avant 2001, était président et chef de la direction de GelTex Pharmaceuticals, Inc.; et Claude Vezeau qui, avant 1999, était président de BioChem Vaccins, division de BioChem Pharma Inc.

ConjuChem possède un comité de vérification et un comité de la rémunération.

Le comité de vérification supervise le processus de présentation de l'information financière et les contrôles internes de la Société et consulte la direction, le service de la comptabilité et les vérificateurs indépendants de la Société en ce qui a trait aux questions reliées à sa vérification annuelle et aux contrôles internes, aux états financiers publiés, aux principes comptables et aux procédés de vérification qui sont appliqués. Le comité revoit également l'évaluation par la direction de l'indépendance des vérificateurs et présente ses recommandations au conseil au sujet de la nomination des vérificateurs. Les membres actuels du comité de vérification sont Steve Perrone, Mark Skaletsky et Claude Vezeau; aucun n'est membre de la direction de la Société.

Le comité de la rémunération administre le régime d'options d'achat d'actions de la Société. De plus, il consulte généralement le conseil et fait des recommandations à ce dernier en ce qui a trait à la rémunération des hauts dirigeants, y compris les taux des salaires individuels et toute autre rémunération supplémentaire. Les membres actuels du comité de la rémunération sont Felix Baker, Jacques Lapointe et Philippe Pouletty; aucun n'est membre de la direction de la Société.

## 8.2 DIRIGEANTS

Le tableau suivant indique le nom, la municipalité de résidence et le poste au sein de ConjuChem de chacun des hauts dirigeants qui n'est pas également administrateur à la date des présentes.

<u>Nom et municipalité de résidence</u>	<u>Poste au sein de ConjuChem</u>
DOMINIQUE P. BRIDON Montréal (Québec)	Vice-président, recherche et chef des affaires techniques
JEAN-PAUL CASTAIGNE Montréal (Québec)	Vice-président, développement et chef des affaires scientifiques
QUEENIE JANG Montréal (Québec)	Vice-présidente, développement des affaires corporatives
CHANTAL LAPOINTE Mont-St-Hilaire (Québec)	Directrice, finances et administration
LENNIE RYER Montréal (Québec)	Vice-président, finances et chef des finances
CLEMENS MAYR <sup>1</sup> Montréal (Québec)	Secrétaire

<sup>1</sup> L'occupation principale de M. Clemens Mayr est celle d'associé d'Ogilvy Renault, société en nom collectif (cabinet d'avocats).

Au cours des cinq dernières années, chacun des dirigeants susmentionnés a exercé son occupation principale actuelle ou d'autres fonctions de direction au sein des sociétés indiquées en regard de son nom ou auprès de sociétés ou d'entreprises associées, y compris des sociétés appartenant au même groupe et des sociétés remplacées, sauf : Dominique P. Bridon qui, avant 1997, était directeur, chimie biologique chez RedCell, Inc. et qui, avant 1996, était chercheur chez Abbott Laboratories; Jean-Paul Castaigne qui, avant 2000, était vice-président et directeur de R&D mondial au sein du Groupe Fournier, en France et qui, avant 1999, était vice-président, R&D, affaires médicales et réglementaires au sein de Novartis Pharma Canada; Queenie Jang qui, avant 1999, était directrice, marketing et expansion commerciale chez Dupont Pharma Canada, avant 1998, directrice, soins de santé et sciences de la vie, service de consultation en gestion d'Ernst & Young Canada et avant 1997, vice-présidente, stratégie et marketing chez Sanofi Winthrop Canada; Chantal Lapointe qui, avant 1998, était contrôleure pour Synoptech, Inc.; Lennie Ryer qui, avant 1999, était associé directeur au sein du cabinet de comptables agréés BDO Dunwoody et, avant

2001, vice-président, finances et chef des finances des Laboratoires Paladin Inc.; et Clemens Mayr qui, avant 1997, était avocat salarié chez Stikeman Elliot.

Les administrateurs et les hauts dirigeants de ConjuChem, en tant que groupe, sont véritables propriétaires, directement ou indirectement, exercent le contrôle ou ont la haute main sur 49 064 actions ordinaires, soit 0,0018 % des actions ordinaires émises et en circulation de la Société. De plus, M. Felix Baker est associé directeur de Baker Biotech Fund I, L.P., de Baker Biotech Fund II, L.P., de Baker/Tisch Investments, L.P., de Baker Bros. Investments I, L.P. et de Baker Bros. Investments II, L.P., qui sont véritables propriétaires, au total, de 618 800 actions ordinaires et de billets subordonnés de premier rang convertibles 7,07 % dont le capital, de 24 millions \$, est convertible en actions ordinaires au gré de leur porteur à un prix de conversion de 5,31 \$ par action. En outre, M. Claude Vezeau est propriétaire de 29,4 % des actions émises et en circulation de Groupe de Gestion BioCapital Inc., qui est pour sa part véritable propriétaire de la totalité des actions émises et en circulation de Gestion de Fonds Mutuel BioCapital Inc., le gérant de BioCapital Fonds en Biotechnologie et Santé. BioCapital Fonds en Biotechnologie et Santé est véritable propriétaire de 748 608 actions ordinaires de ConjuChem.

## **9. RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES**

Des renseignements complémentaires, y compris des renseignements sur la rémunération des administrateurs et des dirigeants, sur les prêts consentis à ces derniers, sur les principaux porteurs de titres de la Société, sur les options visant l'achat de titres et sur les initiés intéressés dans des opérations importantes se trouvent, s'il y a lieu, dans la circulaire de sollicitation de procurations par la direction de ConjuChem datée du 31 janvier 2002 portant sur l'assemblée générale annuelle et extraordinaire des actionnaires devant être tenue le 7 mars 2002. On trouvera des renseignements financiers complémentaires, y compris les états financiers vérifiés et l'analyse par la direction de la situation financière et des résultats d'exploitation de ConjuChem dans le rapport annuel aux actionnaires de ConjuChem pour l'exercice terminé le 31 octobre.

Lorsque les titres de la Société feront l'objet d'un placement au moyen d'un prospectus simplifié ou lorsqu'un prospectus simplifié provisoire aura été déposé relativement à un placement de titres de la Société, celle-ci fournira à toute personne, physique ou morale, qui en fera la demande au secrétaire les documents suivants :

1. un exemplaire de la présente notice annuelle ainsi qu'un exemplaire de tout document ou des pages pertinentes de tout document qui sont intégrés par renvoi dans la présente notice annuelle;
2. un exemplaire des états financiers comparatifs de la Société contenus dans le rapport annuel pour l'exercice terminé le 31 octobre 2001, ainsi que le rapport des vérificateurs y afférent, et un exemplaire des états financiers intermédiaires postérieurs que la Société a déposés;
3. un exemplaire de la circulaire de sollicitation de procurations par la direction de la Société datée du 31 janvier 2002 à l'égard de son assemblée générale annuelle et extraordinaire des actionnaires du 7 mars 2002; et
4. un exemplaire de tout autre document intégré par renvoi dans le prospectus simplifié provisoire ou dans le prospectus simplifié.

On peut se procurer en tout temps un exemplaire des documents mentionnés aux paragraphes 1, 2, 3 et 4 ci-dessus en s'adressant au secrétaire de la Société. Toutefois, la Société pourra demander le paiement de frais raisonnables si la demande n'émane pas d'un actionnaire de ConjuChem.

Toute demande de documents mentionnés ci-dessus doit être adressée au secrétaire, ConjuChem Inc., 225, avenue Président-Kennedy, bureau 3950, Montréal (Québec) H2X 3Y8 ou au numéro de télécopieur suivant : (514) 844-1119.