



CONJUCHEM INC.

NOTICE ANNUELLE

POUR L'EXERCICE TERMINÉ LE 31 OCTOBRE 2003

Le 12 février 2004

TABLE DES MATIÈRES

1.	CONSTITUTION.....	1
2.	FACTEURS DE RISQUE ET DÉCLARATIONS PROSPECTIVES.....	1
3.	DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DE L'ACTIVITÉ.....	1
4.	DESCRIPTION NARRATIVE DE L'ACTIVITÉ	3
4.1	LE SECTEUR DES MÉDICAMENTS INNOVATEURS	3
4.2	L'ENTREPRISE DE CONJUCHEM	5
4.3	STRATÉGIE D'ENTREPRISE	9
4.4	PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT	11
4.5	CONCURRENCE	13
4.6	BREVETS ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	14
4.7	CADRE RÉGLEMENTAIRE.....	15
4.8	RESSOURCES HUMAINES ET INSTALLATIONS.....	16
4.9	ENVIRONNEMENT	17
5.	PRINCIPAUX ÉLÉMENTS D'INFORMATION FINANCIÈRE.....	17
5.1	INFORMATION ANNUELLE	17
5.2	INFORMATION TRIMESTRIELLE	18
5.3	DIVIDENDES	18
6.	RAPPORT DE GESTION	18
7.	MARCHÉ POUR LA NÉGOCIATION DES TITRES	18
8.	ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	18
8.1	ADMINISTRATEURS	18
8.2	DIRIGEANTS.....	20
9.	RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES.....	21

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. FACTEURS DE RISQUE ET DÉCLARATIONS PROSPECTIVES

Il y a un certain nombre de risques que les investisseurs éventuels devraient considérer avant d'investir dans les titres de ConjuChem, y compris, sans y être limités, les risques mentionnés dans la présente notice annuelle et ainsi que dans le rapport de gestion de temps à autre. Lorsque les titres de la Société font l'objet d'un placement en vertu d'un prospectus simplifié, ce prospectus contiendra une description plus étendue des risques associés à un placement dans les titres de ConjuChem.

Certaines déclarations faites dans la présente notice annuelle et dans les documents qui y sont intégrés par renvoi constituent des déclarations prospectives. Ces déclarations ont trait à des événements futurs ou au rendement financier futur de la Société et impliquent des risques connus et inconnus, des incertitudes et d'autres facteurs qui pourraient faire en sorte que les résultats, les niveaux d'activité, le rendement ou les réalisations réels de ConjuChem ou ceux du secteur de la Société diffèrent de façon appréciable de ce qui est exprimé ou supposé dans les déclarations prospectives de la Société. Certains de ces facteurs figurent sous la rubrique « Déclarations prospectives » et ailleurs dans la présente notice annuelle ou dans les documents qui y sont intégrés par renvoi. Dans certains cas, il est possible de reconnaître les déclarations prospectives par l'utilisation du futur et du conditionnel ainsi que par l'utilisation de verbes comme « prévoir », « s'attendre », « planifier », « estimer », « croire », ou d'autres termes comme « éventuel », « potentiel » ou « continu », ou la forme négative de ces termes ou toute autre terminologie comparable. Ces déclarations ne sont que des prévisions. Les événements ou les résultats réels pourraient être sensiblement différents. Bien que ConjuChem soit d'avis que les attentes dont il est fait état dans les déclarations prospectives soient raisonnables, elle ne peut garantir les résultats, les niveaux d'activité, le rendement ou les réalisations futurs. Sauf dans la mesure exigée par la loi, la Société ne s'engage nullement à mettre à jour pour le public des déclarations prospectives, pour quelque motif que ce soit, après la date de la présente notice annuelle ni à les modifier pour qu'elles soient conformes aux résultats réels ou pour tenir compte de tout changement dans les attentes de ConjuChem.

3. DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DE L'ACTIVITÉ

ConjuChem est une société de biotechnologie qui a développé des technologies exclusives permettant de créer de nouveaux médicaments brevetables améliorés. La plate-forme technologique de la Société s'appuie sur la conception de médicaments modifiés spécialisés appelés complexe médicamenteux affiné, ou **DAC**. Cette technologie du DAC^{MC}, lorsqu'on l'applique à un composé médicamenteux, peut créer un nouveau médicament ayant une activité thérapeutique semblable à celle du médicament original, mais d'une plus grande durée d'activité dans l'organisme et qui n'aura besoin d'être administré qu'à quelques jours.

La technologie du DAC^{MC} 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 candidats commerciaux intéressants.

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 de la technologie 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 additionnelles aux mêmes conditions, option qui a été levée en totalité 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 \$.

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 d'acheter 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 global que la Société a tiré du placement public s'est élevé à 22 509 475 \$.

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 % commençant deux ans après leur émission, les intérêts étant composés annuellement par la suite et étant payables uniquement à l'échéance. En cas de conversion, il y aura renonciation 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.

Le 27 juin 2003, la Société a conclu un placement privé visant 7 500 000 actions ordinaires, incluant les actions visées par l'option visant les attributions excédentaires des preneurs fermes, au prix de 1,60 \$ l'action, donnant un total de 12 000 000 \$. Le produit net de cette émission s'est élevé à 11 216 909 \$.

Le 6 octobre 2003, la Société a émis un nombre additionnel de 5 220 000 actions ordinaires au prix d'offre de 4,15 \$ l'action. La Société a accordé aux preneurs fermes une option visant les attributions excédentaires leur permettant d'acheter jusqu'à 780 000 actions ordinaires additionnelles aux mêmes conditions; cette option a été levée intégralement le 3 novembre 2003. Le produit global que la Société a tiré de cette émission s'est élevé à 23 351 428 \$.

4. DESCRIPTION NARRATIVE 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), 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 8 %. 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 la recherche, au cours duquel on le soumet à des essais précliniques approfondis sur des animaux afin de caractériser davantage l'activité biologique et le profil d'innocuité du composé. 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 », au paragraphe 4.7. Jusqu'ici, seuls 10 % environ des composés soumis à des essais cliniques ont été approuvés et commercialisés ultimement 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, d'un problème 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 entre 500 M\$ US et 800 M\$ US. 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 ou des composés connus des technologies permettant de créer de nouveaux médicaments aux propriétés améliorées. Ces technologies sont aussi intéressantes parce qu'elles peuvent souvent « ressusciter » des médicaments qui n'ont pas terminé avec succès le processus de développement en raison des inconvénients des composés originaux. 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), des protéines (produits fonctionnels des gènes) et les peptides (les éléments constitutifs 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 récemment permis le développement de nombreux médicaments prometteurs à base de protéines. Selon des rapports établis dans l'industrie, le chiffre d'affaires mondial actuel relié aux protéines thérapeutiques (à l'exclusion des anticorps) dépasse 20 G\$ US et présente un taux de croissance annuel supérieur à 15 %. 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 basés sur de petits composés organiques. 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 médicaments à base de protéines qui sont actuellement commercialisés ou en développement, on a établi que les fragments peptidiques des protéines thérapeutiques respectives présentent une activité semblable à celle de la protéine originale. Bien que peu de médicaments à base de peptides soient déjà commercialisés ou au stade du développement clinique, on a identifié, dans presque toutes les branches de la médecine, plusieurs autres peptides présentant une activité thérapeutique potentiellement intéressante.

La solution de ConjuChem

La technologie du DAC^{MC} de ConjuChem peut s'appliquer à grande échelle à la plupart des petits composés organiques traditionnels et, ce qui est particulièrement important, lorsqu'appliquée à des peptides thérapeutiques, cette technologie a démontré qu'elle pouvait créer de nouveaux médicaments

brevetables en protégeant les peptides contre la dégradation par l'action des peptidases. En allongeant la durée autrement inadéquate de l'activité dans l'organisme, la technologie du DAC^{MC} de ConjuChem peut transformer des peptides en candidats commerciaux intéressants. 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 au complexe médicamenteux affin (DAC^{MC})

La technologie du DAC^{MC} de ConjuChem fait appel à différentes plates-formes et est axée sur l'élaboration de médicaments modifiés spécialisés. Chaque DAC^{MC} 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^{MC} et certaines protéines cibles dans l'organisme). Dans le cas de chaque DAC^{MC}, 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^{MC} doté d'un niveau d'activité biologique (puissance) établi selon l'indication ciblée pour laquelle le DAC^{MC} particulier a été conçu. 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, qui peuvent être incorporés avec succès dans un DAC^{MC}, permettent 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^{MC} sont conçus pour être administrés (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^{MC} et sa protéine cible dans l'organisme se traduit par la formation d'un DAC^{MC} bioconjugué. C'est ce bioconjugué qui fournit les avantages thérapeutiques du médicament dans l'organisme.

Le processus de bioconjugaison protège partiellement 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^{MC} bioconjugué complet réside dans l'organisme (*in vivo*) pendant un aussi grand nombre de jours que la protéine naturelle à laquelle il est lié, de telle sorte que l'effet du médicament est de très longue durée (entre quelques jours et une semaine) dans le cas du DAC^{MC} bioconjugué comparativement à la durée très courte du médicament original utilisé seul (habituellement entre quelques minutes et quelques heures). De plus, le DAC^{MC} 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^{MC} bioconjugué par un meilleur profil d'innocuité et d'effets secondaires que dans le cas de l'ingrédient médicamenteux original.

La plate-forme technologique des DAC^{MC} de ConjuChem permet la création de DAC^{MC} qui sont administrés par injection intraveineuse, injection sous-cutanée 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^{MC} 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^{MC} 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^{MC} 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 facilement la barrière hémato-encéphalique, ce qui réduit les effets secondaires cérébraux éventuels d'un DAC^{MC} bioconjugué.

Validation de la technologie

La technologie du DAC^{MC} a été largement validée dans le cadre de cinq programmes reliés au carnet de produits actuel de la Société. ConjuChem a démontré la conservation de la puissance thérapeutique et la présence de longue durée de ces DAC^{MC} après la conjugaison à des protéines.

DAC^{MC}:GLP-1 (diabète de type II) — En août 2003, ConjuChem a annoncé qu'elle avait obtenu des résultats cliniques positifs provenant de deux études cliniques séparées conduites avec son produit pour le traitement du diabète de type 2, le DAC^{MC}:GLP-1. Durant la première, une étude de phase I/II, le produit était administré à doses multiples. Durant la seconde, le produit a été réadministré à deux reprises afin de vérifier l'absence d'immunogénicité. Les critères d'évaluation principaux de l'étude de phase I/II ont été atteints, à savoir une réduction statistiquement significative du taux moyen quotidien de glucose et une réduction statistiquement significative du taux de glycémie à jeun, ainsi qu'une absence totale de réponse immunitaire adverse. En outre, les patients ont bien toléré le composé, quelle que fût la dose administrée.

Le 11 juin 2003, ConjuChem a annoncé les résultats des trois premières cohortes de cet essai de phase I/II. Dans la quatrième et dernière cohorte, neuf patients atteints du diabète de type II (huit recevant le médicament et un recevant un placebo) ont reçu le produit par voie sous-cutanée selon le schéma posologique suivant : 2 µg/kg/jour pendant trois jours, puis 4 µg/kg/jour pendant les trois jours suivants, puis 8 µg/kg/jour pendant les trois jours suivants, puis 12 µg/kg/jour pendant les onze jours suivants (vingt jours au total). Tous les patients qui ont participé à cette étude ont été sevrés de toute médication anti-diabétique et le DAC^{MC}:GLP-1 a été administré seul.

Cette cohorte a fait ressortir entre autres les éléments clés suivants :

- Une réduction hautement statistiquement significative du taux moyen quotidien de glucose (jusqu'à 35 %, valeur p de 0,003).
- Une réduction hautement statistiquement significative du taux moyen quotidien de glycémie à jeun (jusqu'à 31 %, valeur p de 0,007).
- Une normalisation ou quasi-normalisation de la glycémie (selon les normes de l'American Diabetes Association (« ADA »)) a été obtenue chez tous les patients du quatrième groupe d'étude (aussi bien pour le taux moyen quotidien de glucose que pour le taux de glycémie à jeun).
- Le composé a une durée d'activité prolongée. Les tests de tolérance au glucose effectués sept jours après la fin du traitement ont permis de constater une réduction marquée statistiquement significative du pic de glycémie (moyenne de plus de 30 %, valeur p de 0,04) et une augmentation des taux d'insuline.

- Une réduction statistiquement significative du poids corporel a été observée. La réduction moyenne de poids était d'environ 3 kilogrammes (6,6 livres).
- Du point de vue de l'innocuité, dans toutes les études effectuées jusqu'à présent et dans la quatrième cohorte, le composé a été bien toléré et il n'y a eu aucun effet secondaire sérieux relié au composé et il n'y a eu aucune irritation au point d'injection. Toutefois, comme dans le cas d'autres dérivés du GLP-1, quelques cas légers de nausées et de vomissements ont été observés. L'administration de métoclopramide et/ou l'induction de la tachyphylaxie ont cependant permis de maîtriser ces symptômes.

Le DAC^{MC}:GRF (facteur de libération de l'hormone de croissance) – Il s'agit du prochain composé que ConjuChem mènera au stade des essais cliniques. ConjuChem prévoit utiliser sa technologie du DAC^{MC} pour rehausser le profil pharmacocinétique du facteur de libération de l'hormone de croissance (GRF), un peptide naturellement présent dans le corps humain, afin de s'attaquer aux conditions définies par les faibles niveaux de l'hormone de croissance en circulation. Le GRF stimule naturellement la libération de l'hormone de croissance en provenance de la glande pituitaire selon un processus pulsatile qui est considéré avantageux par rapport à l'injection quotidienne de cette hormone. Grâce à son processus pulsatile, le GRF imite de près l'activité naturelle de l'hormone de croissance dans le corps humain et a le potentiel de réduire les effets secondaires défavorables associés à des injections de cette hormone. Le DAC^{MC}:GRF devrait être administré environ une fois par semaine comparativement aux injections quotidiennes associées aux thérapies à l'hormone de croissance actuellement disponibles et aux nouveaux composés GRF en voie de développement. Le DAC^{MC}:GRF est actuellement rendu au stade du développement préclinique et le début des essais cliniques de Phase I est prévu pour le deuxième trimestre 2004 aux États-Unis.

ConjuChem compte un DAC^{MC} au stade du développement de phase II (DAC^{MC}:GLP-1), 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^{MC} au cours du stade de la recherche, ont contribué à valider la technologie du DAC^{MC} en démontrant ce qui suit :

- La capacité de créer de façon fiable, à partir de petits médicaments organiques et de peptides thérapeutiques, des DAC^{MC} qui conservent un degré d'activité biologique suffisant.
- La capacité d'obtenir constamment des DAC^{MC} bioconjugués d'une très longue durée *in vivo* chez les humains.
- La démonstration de l'efficacité pour des modèles de maladie chez les humains et chez les animaux.
- L'absence de toxicité associée à la partie chimique réactive du DAC^{MC}.
- L'absence d'immunogénicité des DAC^{MC} après l'administration répétée de doses.
- La facilité de fabrication des DAC^{MC}, 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 devrait empêcher une autre entreprise de commercialiser un médicament modifié, quel qu'il soit, destiné à la bioconjugaison *in vivo*. Voir « Brevets et autres droits de propriété intellectuelle », au paragraphe 4.6.

Avantages de la technologie du DAC^{MC}

Amélioration des propriétés thérapeutiques

L'application de la technologie du DAC^{MC} 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) du DAC^{MC} 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 possédant une durée d'activité telle que, selon la Société, il ne sera nécessaire de les administrer qu'à quelques jours d'intervalle plutôt que 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^{MC} à action générale correspondant. Ce résultat tient en partie au fait que le bioconjugué adopte en grande partie 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 retarde l'élimination rénale. C'est pourquoi les DAC^{MC} 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^{MC} procure des niveaux stables du DAC^{MC} bioconjugué dans le sang et les tissus vu sa très longue demi-vie, 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 facilement la barrière hémato-encéphalique, les DAC^{MC} bioconjugués ne devraient pas avoir les effets secondaires cérébraux qu'on retrouve avec certains médicaments.

Développement accéléré et moins coûteux de médicaments

La durée du stade de découverte traditionnel est de trois à cinq ans pour la plupart des médicaments. La technologie du DAC^{MC} de ConjuChem peut réduire ce délai et le ramener à environ dix mois dans certains cas. Parce que les DAC^{MC} 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.

Les étapes supplémentaires nécessaires à la fabrication d'un DAC^{MC} 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^{MC} 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^{MC}, la technologie du DAC^{MC} 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^{MC} puissants à action prolongée à partir de chacun des ingrédients médicamenteux que la Société a ciblés pour en dériver un DAC^{MC}.

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

Pour choisir les composés cibles susceptibles d'être incorporés dans des DAC^{MC} (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; et
- le principal lieu de l'utilisation prévue du médicament, par exemple les hôpitaux, les cliniques ou le domicile.

Eu égard à ces critères de sélection, ConjuChem estime qu'il existe de nombreuses cibles qui pourraient être prometteuses en vue de la création et du développement de DAC^{MC}. 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^{MC} éventuel. Les DAC^{MC} 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 projette d'établir des partenariats aux premiers stades au moyen de collaborations en matière de recherche et, dans d'autres cas, ConjuChem projette de développer 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^{MC}, ConjuChem prévoit établir à un moment ou à un autre des partenariats pour la plupart des DAC^{MC} qu'elle développe. En ayant recours au partenariat, ConjuChem s'attend à 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 également 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^{MC}, dérivés de l'ingrédient médicamenteux ciblé, possédant approximativement la même activité biologique que le médicament original cible mais ayant, dans le cas du DAC^{MC} 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 permettra 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^{MC} qu'elle aura développés elle-même jusqu'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 clinique et réglementaire qui sont associés au composé. Ces accords de licence seront typiquement 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.

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 davantage la protection que les brevets offrent déjà à sa technologie des DAC^{MC}. Ensuite, la Société cherche à protéger par de nouveaux brevets chacun des nouveaux DAC^{MC} et chacune des nouvelles catégories de DAC^{MC} qu'elle développe. Cette protection des DAC^{MC} comprend des revendications relatives aux nouveaux DAC^{MC} 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 qu'elle 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^{MC} soit conforme à celle des composés médicamenteux dont ils ont été dérivés, les autres propriétés des DAC^{MC}, 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^{MC} 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.

ConjuChem prévoit dans certains cas pouvoir développer et commercialiser des DAC^{MC} 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^{MC} 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 de multiples programmes de recherche simultanément. 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.

Insulinotrope (DAC^{MC}:GLP-1)

En juin 2001, ConjuChem a choisi un des principaux composés de son programme de DAC^{MC}:GLP-1 et a entrepris des études précliniques sur ce composé. Le DAC^{MC}:GLP-1 vise le traitement des malades souffrant de diabète de type II. La Société a lancé 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 (glycogénogenèse), 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^{MC}:GLP-1 est dérivé d'un analogue peptidique d'une hormone peptidique insulinothèque (stimulant l'insuline) présente naturellement dans le corps humain, soit le peptide apparenté au glucagon 1 (*glucagon-like peptide 1*, ou GLP-1). D'après les données recueillies chez les humains et les animaux, le DAC^{MC}:GLP-1 devrait constituer un médicament très puissant pour le traitement de la plupart des malades atteints du diabète de type II. ConjuChem prévoit une posologie 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.

Le DAC^{MC}:GLP-1 a fait l'objet d'un essai clinique de phase I/II en Europe, dont les résultats ont été publiés vers le milieu de 2003.

En août 2003, ConjuChem a annoncé qu'elle avait obtenu des résultats cliniques positifs provenant de deux études cliniques séparées conduites avec son produit pour le traitement du diabète de type 2, le DAC^{MC}:GLP-1. Durant la première, une étude de phase I/II, le produit était administré à doses multiples. Durant la seconde, le produit a été réadministré à deux reprises afin de vérifier l'absence d'immunogénicité. Les critères d'évaluation principaux de l'étude de phase I/II ont été atteints, à savoir une réduction statistiquement significative du taux moyen quotidien de glucose et une réduction statistiquement significative du taux de glycémie à jeun, ainsi qu'une absence totale de réponse immunitaire adverse. En outre, les patients ont bien toléré le composé, quelle que fût la dose administrée.

Le 11 juin 2003, ConjuChem a annoncé les résultats des trois premières cohortes de cet essai de phase I/II. Dans la quatrième et dernière cohorte, neuf patients atteints du diabète de type II (huit recevant le médicament et un recevant un placebo) ont reçu le produit par voie sous-cutanée selon le schéma posologique suivant : 2 µg/kg/jour pendant trois jours, puis 4 µg/kg/jour pendant les trois jours suivants, puis 8 µg/kg/jour pendant les trois jours suivants, puis 12 µg/kg/jour pendant les onze jours suivants (vingt jours au total). Tous les patients qui ont participé à cette étude ont été sevrés de toute médication anti-diabétique et le DAC^{MC}:GLP-1 a été administré seul.

Cette cohorte a fait ressortir entre autres les éléments clés suivants :

- Une réduction hautement statistiquement significative du taux moyen quotidien de glucose (jusqu'à 35 %, valeur p de 0,003).
- Une réduction hautement statistiquement significative du taux moyen quotidien de glycémie à jeun (jusqu'à 31 %, valeur p de 0,007).
- Une normalisation ou quasi-normalisation de la glycémie (selon les normes de l'American Diabetes Association (« ADA ») a été obtenue chez tous les patients du quatrième groupe d'étude (aussi bien pour le taux moyen quotidien de glucose que pour le taux de glycémie à jeun).
- Le composé a une durée d'activité prolongée. Les tests de tolérance au glucose effectués sept jours après la fin du traitement ont permis de constater une réduction statistiquement significative marquée du pic de glycémie (moyenne de plus de 30 %, valeur p de 0,04) et une augmentation des taux d'insuline.

- Une réduction statistiquement significative du poids corporel a été observée. La réduction moyenne de poids était d'environ 3 kilogrammes (6,6 livres).

Du point de vue de l'innocuité, dans toutes les études effectuées jusqu'à présent et dans la quatrième cohorte, le composé a été bien toléré et il n'y a eu aucun effet secondaire sérieux relié au composé et il n'y a eu aucune irritation au point d'injection. Toutefois, comme dans le cas d'autres dérivés du GLP-1, quelques cas légers de nausées et de vomissements ont été observés. L'administration de métoclopramide et/ou l'induction de la tachyphylaxie ont cependant permis de maîtriser ces symptômes.

Facteur de libération de l'hormone de croissance (DAC^{MC}:GRF)

Le DAC^{MC}:GRF est le prochain composé que ConjuChem mènera au stade des essais cliniques. ConjuChem prévoit utiliser sa technologie des DAC^{MC} pour rehausser le profil pharmacocinétique du facteur de libération de l'hormone de croissance (GRF), un peptide naturellement présent dans le corps humain, afin de s'attaquer aux conditions définies par les faibles niveaux de l'hormone de croissance en circulation. Le GRF stimule naturellement la libération de l'hormone de croissance en provenance de la glande pituitaire selon un processus pulsatile qui est considéré avantageux par rapport à l'injection quotidienne de cette hormone. Grâce à son processus pulsatile, le GRF imite de près l'activité naturelle de l'hormone de croissance dans le corps humain et a le potentiel de réduire les effets secondaires défavorables associés à des injections de cette hormone. Le DAC^{MC}:GRF devrait être administré environ une fois par semaine comparativement aux injections quotidiennes associées aux thérapies à l'hormone de croissance actuellement disponibles et aux nouveaux composés GRF en voie de développement. Le DAC^{MC}:GRF est actuellement rendu au stade du développement préclinique et le début des essais cliniques de Phase I est prévu pour le deuxième trimestre 2004 aux États-Unis.

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^{MC} à activité ciblée. Nos partenaires dans le cadre de deux de ces collaborations étaient des sociétés de biotechnologie, dont l'une était active en santé animale et l'autre 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^{MC} thérapeutique vétérinaire visant une indication non divulguée.

En date de février 2004, une collaboration en matière de recherche de ConjuChem est encore active.

4.5 CONCURRENCE

La concurrence est vive sur le plan de la technologie au sein du secteur du développement de drogues nouvelles. Nous sommes en concurrence avec des sociétés pharmaceutiques, des sociétés biopharmaceutiques et des universités, dont certaines disposent de ressources financières et techniques beaucoup plus importantes que les nôtres, de capacités de recherche et de développement plus grandes et

de ressources plus importantes sur les plans de la commercialisation, de la distribution, de la fabrication et des effectifs.

Indirectement, la technologie des DAC^{MC} 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^{MC} profitent de la protection en matière de brevets dont jouissent les nouveaux médicaments brevetables. De plus, la technologie des DAC^{MC} 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^{MC}. 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^{MC} 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^{MC} en matière de simplicité et de polyvalence des procédés de fabrication.

4.6 BREVETS ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

La réussite de ConjuChem dépend, en partie, de sa capacité d'obtenir et de protéger ses droits de propriété intellectuelle et d'exercer ses activités sans enfreindre les droits de propriété intellectuelle de tiers ou sans que des tiers contournent les droits qui lui appartiennent ou qui lui sont accordés en vertu d'une licence. 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 d'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 33 brevets octroyés en plus de 83 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).

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^{MC}. ConjuChem estime que trois de ses brevets américains et six de ses demandes de brevet américain couvrent la technologie de base. Le plus ancien de ces brevets (qui expire en 2010) 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^{MC} avec des peptides thérapeutiques pour former de nouveaux DAC^{MC} destinés à la bioconjugaison *ex vivo*.

Aux États-Unis seulement, ConjuChem détient quatorze brevets et quatorze demandes de brevet portant principalement sur des revendications relatives à des composés, des procédés de fabrication et (ou) des indications pathologiques se rapportant à des DAC^{MC}. De plus, elle possède deux brevets américains et une demande de brevet américain portant sur des utilisations non thérapeutiques des technologies reliées aux DAC^{MC} 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^{MC}, 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 son service de la propriété intellectuelle.

La stratégie de ConjuChem repose en grande partie sur sa capacité de créer de nouveaux médicaments brevetables par l'élaboration de DAC^{MC} dérivés de composés médicamenteux originaux. Rien ne garantit que ConjuChem remportera du succès avec cette approche, et l'incapacité d'obtenir la protection de brevets pour nos DAC^{MC} pourrait nuire considérablement à la Société et à sa situation financière.

4.7 CADRE RÉGLEMENTAIRE

Processus réglementaire régissant le développement de médicaments

Un grand nombre de lois et de règlements régissent la fabrication et la vente de produits thérapeutiques destinés aux humains au Canada, aux États-Unis et dans d'autres pays où ConjuChem se propose de commercialiser ses produits. Ces lois et règlements concernent, entre autres, l'approbation des installations de fabrication, des méthodes de mise à l'essai et de la recherche contrôlée, l'examen et l'approbation des données relatives à la fabrication et des données précliniques et cliniques avant que ne soit donnée l'autorisation de commercialiser les produits, y compris le respect des bons procédés de fabrication au stade de la fabrication et de l'entreposage, et la réglementation des activités de commercialisation, y compris la publicité et l'étiquetage. Les produits et procédés que la Société développe actuellement nécessitent d'importants essais en cours de développement ainsi que l'investissement de fonds importants avant leur commercialisation.

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 Food and Drug Administration (« **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 relative à un médicament au stade de l'enquête (*Investigational New Drug*) 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 : Lorsque les essais cliniques de phase III sont terminés, 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 47 employés, dont dix sont titulaires d'un Ph.D. et deux d'un doctorat en médecine, ou M.D. Environ 80 % de ces employés font partie des équipes de recherche et développement de ConjuChem. ConjuChem ne prévoit pas augmenter ses effectifs d'une façon importante au cours des douze prochains mois. Le succès de ConjuChem dépend de certains membres clés de la direction et de son personnel scientifique, et la perte des services d'un ou plusieurs de ces membres pourrait avoir un effet défavorable sur la Société.

ConjuChem occupe actuellement des locaux d'une superficie d'environ 15 000 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 en janvier 2005, 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

ConjuChem fait un usage contrôlé de certaines matières dangereuses et radioactives dans le cadre de ses procédés de découverte et de mise au point, par conséquent, elle est assujettie aux lois et aux règlements fédéraux, provinciaux et locaux régissant l'utilisation, la fabrication, l'entreposage, la manipulation et l'élimination de ces matières et de certains déchets. Pour autant que la Société le sache, la conformité à ces lois et règlements environnementaux n'a pas et n'aura pas 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. Rien ne garantit que ConjuChem ne sera pas tenue d'engager des dépenses considérables pour se conformer aux lois et règlements environnementaux dans l'avenir ni que des lois ou règlements environnementaux actuels ou futurs n'auront pas d'incidence défavorable importante sur son exploitation, ses activités ou ses éléments d'actifs.

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 31 octobre 2003, 31 octobre 2002 et 31 octobre 2001. Les données présentées ci-dessous doivent être lues en parallèle avec les états financiers et les notes complémentaires et sont données entièrement sous réserve de ces dernières.

	EXERCICE TERMINÉ LE		
	31 octobre 2003	31 octobre 2002	31 octobre 2001
SOMMAIRE DES RÉSULTATS (EN MILLIERS DE DOLLARS)			
Produits :			
Produits tirés de contrats	171	468	1 147
Intérêts créditeurs	967	1 490	1 650
	1 138	1 958	2 797
Perte nette	28 093	37 632	18 263
STRUCTURE FINANCIÈRE (EN MILLIERS DE DOLLARS)			
Total de l'actif	48 385	43 928	45 715
Dette à long terme	24 221	21 751	230
Capitaux propres	20 619	16 046	41 896
ACTIONS ORDINAIRES (\$)			
Perte nette par action ordinaire (non diluée et diluée)	(0,92)	(1,38)	(0,78)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires	30 410 261	27 219 593	23 497 389

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 2003				31 octobre 2002			
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
	(en milliers de dollars, sauf le bénéfice par action)							
Produits	392	273	138	335	802	458	416	282
Perte nette	(6 546)	(6 683)	(6 745)	(8 119)	(6 123)	(10 865)	(9 442)	(11 202)
Perte de base et diluée par action	(0,24)	(0,24)	(0,22)	(0,22)	(0,23)	(0,40)	(0,34)	(0,41)

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. RAPPORT DE GESTION

Le rapport de gestion pour l'exercice terminé le 31 octobre 2003, qui est intégré dans les présentes par renvoi, est présenté aux pages 13 à 17 du rapport annuel de la Société pour l'exercice 2003. Afin de compléter cette analyse, le lecteur est prié de se reporter à la section financière du rapport annuel 2003, qui renferme les états financiers et les notes afférentes aux états financiers pour les exercices terminés les 31 octobre 2003 et 2002.

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.

Nom et municipalité de résidence	Occupation principale	Administrateur depuis
FELIX BAKER ¹ New York (New York)	Associé directeur, Baker/Tisch Investments (fonds de placement dans le secteur des sciences de la vie)	2001
JACQUES R. LAPOINTE Milton (Ontario)	Président du conseil, président et chef de la direction par intérim de la Société	2001
NANCY LURKER ² Peapack (New Jersey)	Présidente et chef de la direction, Impact RX (société spécialisée en efficacité commerciale des produits pharmaceutiques)	2004
STEVE PERRONE ² Montréal (Québec)	Chef des finances Q-biogene Inc. (société de biotechnologie)	2002
PHILIPPE POULETTY ¹ Paris (France)	Associé commandité, Truffle Venture (fonds d'investissement)	1997
CLAUDE VEZEAU ^{1,2} Lorraine (Québec)	Président et chef de la direction Innodia Inc. (société de biotechnologie)	2000

¹ Membre du comité de la rémunération.

² Membre du comité de vérification.

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 Jacques R. Lapointe qui, avant le 15 juillet 2003, était président du conseil de la Société et administrateur de sociétés et qui, avant 2001, était président et chef de l'exploitation de BioChem Pharma Inc.; Nancy Lurker qui, avant 2003, était vice-présidente de groupe, activités mondiales de médicaments d'ordonnance, thérapeutique II de Pharmacia; Steve Perrone qui, avant 2000, était vice-président finances et chef des finances du Groupe LGS inc.; Philippe Pouletty qui, avant 2003, était président du conseil de DrugAbuse Sciences, Inc.; et Claude Vezeau qui, avant 2002, était associé et vice-président de Groupe de Gestion BioCapital Inc. et, avant 1999, 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 MM. Steve Perrone et Claude Vezeau et M^{me} Nancy Lurker; toutes ces personnes sont des administrateurs non reliés et externes.

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 MM. Claude Vezeau, Philippe Pouletty et Felix Baker; 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>
JACQUES R. LAPOINTE Montréal (Québec)	Président du conseil, président et chef de la direction par intérim
DOMINIQUE P. BRIDON Montréal (Québec)	Vice-président, recherche et chef de la technologie
JEAN-PAUL CASTAIGNE Montréal (Québec)	Vice-président, développement et chef des affaires scientifiques
QUEENIE JANG Vancouver (Colombie-Britannique)	Vice-présidente, développement des affaires corporatives
LENNIE RYER Montréal (Québec)	Vice-président, finances et chef des finances
CLEMENS MAYR ¹ Montréal (Québec)	Secrétaire

¹ 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 : Jacques R. Lapointe qui, avant le 15 juillet 2003, était président de conseil de la Société et administrateur de sociétés et qui, avant 2001, était président et chef de l'exploitation de BioChem Pharma Inc.; 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; et 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.

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 202 000 actions ordinaires, soit 0,48 % 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 5 752 880 actions ordinaires et de billets subordonnés de premier rang convertibles 7,07 % dont le capital, de 30 M\$, est convertible en actions ordinaires au gré de leur porteur à un prix de conversion de 5,31 \$ par action.

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 de la direction de ConjuChem datée du 8 janvier 2004 portant sur l'assemblée générale annuelle et extraordinaire des actionnaires tenue le 11 février 2004. 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 2003.

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 2003, 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 de la direction de la Société datée du 8 janvier 2004 à l'égard de son assemblée générale annuelle et extraordinaire des actionnaires du 11 février 2004; 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.