RESVERLOGIX CORP.

NOTICE ANNUELLE

Pour l'exercice terminé le 30 avril 2013

Le 26 juillet 2013

TABLE DES MATIÈRES

GLOSSAIRE ... 3
REMARQUE CONCERNANT LES INFORMATIONS PROSPECTIVES ... 12
MONNAIE ... 15
STRUCTURE DE L'ENTREPRISE ... 16
Nom et constitution ... 16
Liens intersociétés ... 16
DESCRIPTION DE L'ENTREPRISE ... 16
Généralités ... 16
Processus réglementaire de mise au point des médicaments ... 16
Stratégie de mise au point des médicaments de Resverlogix ... 17
RVX-208 ... 18
Affaires réglementaires ... 18
Maladies cardiovasculaires et cholestérol ... 18
Rôle protecteur de l'Apo A-I, du HDL et des particules favorisant le transport inverse du cholestérol ... 19
Pourcentage du volume d'athérome (PAV), en tant que facteur de risque de cardiopathie ... 20
Plateforme de découverte de médicaments en épigénétique ... 22
Diabète sucré ... 22
Maladies neuro-dégénératives ... 23
Cadre concurrentiel ... 24
Propriété intellectuelle ... 24
DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DE L'ACTIVITÉ ... 25
Résumé des essais cliniques ... 25
Historique de l'entreprise sur les trois dernières années ... 30
Propriété intellectuelle ... 31
Employés ... 31
Mode d'action ... 31
Conseil d'administration, comité consultatif scientifique, comité consultatif clinique et direction ... 31
Financement ... 32
Faits récents ... 33
FACTEURS DE RISQUE ... 37
Risques propres à notre entreprise ... 37
Risques relatifs à notre propriété intellectuelle ... 51
Risques relatifs à la propriété de nos actions ordinaires ... 53
DIVIDENDES ... 55
DESCRIPTION DE LA STRUCTURE DU CAPITAL ... 55
Actions ordinaires ... 55
Actions privilégiées ... 55
Actions privilégiées avec redevance ... 56
MARCHÉ POUR LA NÉGOCIATION DES TITRES ... 56
VENTES ET PLACEMENTS ANTÉRIEURS ... 57
ADMINISTRATEURS ET MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION ... 57
Nom, poste et titres détenus ... 57
Conseil consultatif scientifique et clinique sur les maladies neuro-dégénératives ... 60
Comité directeur clinique ... 60
Questions relatives au comité d'audit ... 60
Ordonnances d'interdiction des opérations, faillites, amendes ou sanctions ... 62
Conflits d'intérêts ... 63

MEMBRES DE LA DIRECTION ET AUTRES PERSONNES INTÉRESSÉS DANS DES OPÉRATIONS IMPORTANTES 63
AGENT DES TRANSFERTS ET AGENT CHARGÉ DE LA TENUE DES REGISTRES 63
CONTRATS IMPORTANTS 63
INTÉRÊTS DES EXPERTS 65
RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES 65
ANNEXE A 66

GLOSSAIRE

Dans la présente notice annuelle, sauf si le contexte exige une autre interprétation, les mentions de « Resverlogix », « nous », « nos », « notre » ou des expressions semblables renvoient à Resverlogix Corp. (soit seule, soit avec ses filiales) et les termes mentionnés ci-après ont les significations énoncées, sauf en cas de définition contraire ailleurs dans les présentes :

Acide désoxyribonucléique (ADN)	matériau à l'intérieur du noyau cellulaire qui transporte les informations génétiques.
Actions ordinaires	les actions ordinaires du capital de Resverlogix Corp.
Agent pharmaceutique	composition ou composant couvert par une déclaration valide.
Agent pharmacologique	(*voir « Médicament »*).
Allométrie	il s'agit de l'étude de la corrélation entre la taille d'un corps et sa forme, son anatomie, sa physiologie et sa biologie, en application pratique aux taux d'accroissement différentiel des parties d'un organisme vivant.
Alpha1 HDL	particules matures riches en lipides impliquées dans le transport inverse du cholestérol au moyen desquelles le cholestérol est éliminé des membranes cellulaires et envoyé vers le foie pour excrétion.
ALT	l'alanine transférase, aussi appelée glutamate pyruvate transaminase (SGPT) ou alanine amino transférase (ALAT), se trouve dans le plasma sanguin et est habituellement associé au foie; on en effectue la mesure dans le cadre d'une évaluation diagnostique lors d'une lésion hépatocellulaire.
Angiographie	technique d'imagerie médicale utilisée pour visualiser l'intérieur (lumen) des vaisseaux sanguins et des organes du corps, et plus particulièrement celui des artères, des veines et des cavités du cœur.
Angioplastie	réparation chirurgicale d'un vaisseau sanguin consistant à insérer un cathéter flottant à ballonnet pour dilater le vaisseau ***(aussi appelée angioplastie percutanée transluminale).***
Apo A-I	un des composants apolipoprotéiniques de la particule HDL.
Apo $A\text{-}I_{Milano}$	variante naturelle d'Apo A-I, découverte chez certaines personnes vivant à Limone-sul-Garda, en Italie.
Apo B	un des composants apolipoprotéiniques de la particule LDL.

Apo E	l'apolipoprotéine E est un des composants des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et elle joue un rôle dans l'élimination de l'excès de cholestérol du corps. L'Apo E joue également un rôle dans divers processus biologiques pas directement liés au transport des lipoprotéines, y compris la maladie d'Alzheimer, la régulation immunitaire et la cognition.
Apolipoprotéine	protéine associée à un lipide pour former une apolipoprotéine, un composant du HDL et du LDL.
Athérosclérose	maladie dans laquelle le dépôt de lipides et les cellules inflammatoires de la paroi artérielle créent une plaque entraînant un durcissement des artères et une diminution du calibre intérieur de ces dernières.
Bêta-amyloïde 40 (Bêta-A 40)	Le bêta-amyloïde 40 est une isoforme formée à partir du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Tout comme $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$ a été trouvé dans le liquide céphalo-rachidien et dans le plasma et semble jouer un rôle dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer. Ces deux isoformes sont des cibles thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer, et font l'objet d'études en tant que biomarqueurs expérimentaux pour cette maladie.
b.i.d.	*bis in die* (latin); posologie de deux fois par jour.
Bilirubine	produit de dégradation jaune du catabolisme normal de l'hème, excrété dans la bile et dans l'urine; un taux élevé de bilirubine indique la présence d'une maladie.
Biodisponibilité	degré et taux d'absorption d'un médicament dans un organisme vivant ou de disponibilité du médicament au site d'activité après administration.
Bonnes pratiques cliniques	normes de qualité scientifiques et éthiques internationales pour concevoir, mener, consigner et présenter les essais réunissant des sujets humains.
Bonnes pratiques de fabrication (BPF)	ensemble des règlements internationaux, codes et directives visant la fabrication des médicaments, des dispositifs médicaux, des produits de diagnostic et des produits alimentaires.
Bonnes pratiques de laboratoire	règlement international concernant l'ensemble des principes qui fournissent une structure aux études de laboratoire, en s'assurant que les normes de recherche sont élevées et les données fiables.
Brevet autorisé	i) tout brevet, toute demande de brevet, ou toute déclaration d'invention mentionné dans l'annexe A de l'entente de droits d'utilisation modifiée et ajustée datée du 3 juin 2013; ii) toute réémission, toute continuation, toute division, toute partie de continuation, tout réexamen, tout renouvellement, tout substitut, tout prolongement (y compris un certificat de protection supplémentaire), ou tout brevet ou demande de brevet homologue étranger mentionné

	dans l'annexe A de l'entente de droits d'utilisation modifiée et ajustée, mais seulement dans le domaine spécialisé pour toute réémission, continuation, division, partie de continuation, réexamen, renouvellement, substitut, prolongement, ou savoir-faire autorisé d'un brevet homologue étranger ou qui a été divulgué dans le brevet ou la demande de brevet décrite dans i); et iii) tout brevet et toute demande de brevet qui revendique la priorité aux termes d'un traité international ou d'une convention ou autrement dit du brevet ou de la demande de brevet tel que décrit dans i) ou ii).
Bromodomaine	(*voir protéines BET*).
Cancer	maladie caractérisée par une croissance cellulaire anormale et non contrôlée.
Chaîne dépendante du SR-BI	le récepteur éboueur de classe B, membre 1, est une protéine membranaire intégrale qu'on trouve dans de nombreux types de cellules et de tissus; il facilite l'absorption des esters de cholestéryle en servant de récepteur pour les lipoprotéines de haute densité.
Champ résiduel	tout autre champ qui n'est pas le champ thérapeutique d'Apo A-I.
Champ thérapeutique d'Apo A-I	prévention, traitement ou atténuation de toute maladie au moyen de l'administration d'un agent pharmaceutique entraînant l'élévation thérapeutique pertinente des taux plasmatiques d'Apo A-I, qui dans un modèle prévisible d'expression d'Apo A-I, utilise un modèle humain ou de primate non humain, où l'agent pharmaceutique a démontré au moins une augmentation de sept pour cent (7 %) chez les humains et de cinquante pour cent (50 %) chez les primates non humains du taux plasmatique d'Apo A-I au cours des deux semaines consécutives de traitement en utilisant moins de 30 milligrammes – b.i.d. (60 milligrammes par jour) de cet agent pharmaceutique par kilogramme de poids du sujet.
Cholestérol	molécule grasse essentielle au fonctionnement normal du corps, y compris la production d'hormones et d'acides biliaires; c'est aussi un élément important d'une membrane cellulaire.
Chromatine	association d'ADN et de protéines qui constitue le contenu du noyau d'une cellule. Les fonctions premières de la chromatine sont les suivantes : conditionnement de l'ADN dans un plus petit volume pour tenir dans la cellule, renforcement de l'ADN pour permettre la mitose et la méiose et prévenir un endommagement de l'ADN, contrôle de l'expression génétique et de la duplication de l'ADN. Les composants protéiniques de base de la chromatine sont les histones qui condensent l'ADN.
Composant	substance chimique composée de deux ou de plusieurs éléments (*voir aussi Médicament*).

Coronaropathie	la coronaropathie est la maladie du cœur la plus courante. C'est la principale cause de décès aux États-Unis aussi bien chez les hommes que chez les femmes. La coronaropathie survient lorsque les artères qui alimentent le muscle cardiaque en sang se durcissent et rétrécissent. Cela est dû à l'accumulation de cholestérol et autre matériau, appelé plaque, sur leurs parois internes.
Déclaration valide	revendication de brevet dans un brevet autorisé (reconnu par un certificat de protection supplémentaire, le cas échéant) qui n'a pas pris fin, où la déclaration n'a pas été désavouée ou annulée sur le brevet autorisé.
Direction des produits thérapeutiques (DPT)	organisme gouvernemental responsable de la réglementation et de l'homologation des ventes de médicaments et de produits de diagnostic au Canada.
Dispositif médical	article de diagnostic ou thérapeutique qui ne fonctionne pas par processus chimique (*voir Stent*).
Drogue nouvelle de recherche (« DNR »)	demande présentée à la FDA avant de tester un médicament sur l'humain dans le cadre d'essais cliniques.
Droits de propriété intellectuelle d'Apo	tout droit, couvert par un brevet, une demande de brevet ou une déclaration d'invention ou autre, à utiliser, ou pour empêcher les autres d'utiliser, tout produit, dispositif, processus, substance, composition ou service qui appartient à un champ thérapeutique d'Apo A-I.
Droits de propriété intellectuelle transférée	tous droits de propriété intellectuelle qui protègent ou encore concernent la technologie transférée, et qui sans aucune limite comprennent les droits des inventions couverts par les demandes de brevets mentionnées dans l'annexe A de l'entente d'obligation et de service datée du 3 juin 2013 et en vigueur depuis le 1er mai 2012, et toute division, continuation, partie de continuation ou homologue étranger de telles demandes de brevets, et tous les brevets découlant de ces demandes, divisions, continuations, parties de continuation, ou homologues étrangers, et toutes réémissions, tout renouvellement, tout réexamen, tout certificat et prolongement de tels brevets ou demandes de brevets.
Dyslipidémie	trouble associé à un taux anormal de lipides sanguins et de lipoprotéines.
Échographie intra-vasculaire	procédé effractif mené en même temps qu'un cathétérisme cardiaque; une sonde miniature (transducteur) se trouvant au-dessus d'un cathéter coronarien est enfilée dans les artères coronaires et, à l'aide d'ondes sonores de haute fréquence, elle permet d'obtenir des images détaillées de la paroi interne des artères. Alors que l'angiographie montre une silhouette bidimensionnelle de l'intérieur des artères coronaires, l'échographie intra-vasculaire montre une coupe transversale de l'intérieur de la paroi des artères et des différentes couches.

Écoulement du cholestérol	transport du cholestérol des tissus vers le foie pour excrétion.
Endogène	processus au cours duquel une molécule est produite dans le corps.
Enzyme	protéine agissant comme un catalyseur dans la médiation et l'accélération d'une réaction chimique donnée.
Épidémiologie	étude des facteurs concernant la santé et les maladies des populations, servant de base et de logique étayant les interventions faites dans l'intérêt de la santé publique et de la médecine préventive. On considère qu'il s'agit de la pierre angulaire de la méthodologie de la recherche en santé publique et est très cotée en médecine fondée sur l'expérience clinique pour cerner les facteurs de risque de maladie et choisir les meilleurs traitements en pratique clinique.
Épigénétique	étude des traits héréditaires non causés par une modification du code génétique. En général, ces derniers sont assurés par des modifications secondaires de l'ADN et des protéines qui y sont liées et qui régulent l'expression génétique contenue dans l'ADN.
Essai clinique de phase 1	étude à plus petite échelle, au cours duquel un médicament est tout d'abord testé sur un petit nombre de bénévoles humains en bonne santé pour évaluer l'innocuité du médicament, son administration, sa posologie, sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamique (essai d'une durée d'environ 1 an à 2 ans).
Essai clinique de phase 2	étude effectuée chez des patients (pas des bénévoles en bonne santé) ayant pour objectif principal d'établir l'innocuité et l'efficacité de la dose pour les essais cliniques de phase 3.
Essai clinique de phase 3	étude ou études menée(s) chez une population de patients spécifique visant à démontrer l'effet d'un médicament pour appuyer l'utilisation de ce dernier pour une indication précise, par exemple traitement de patients déjà atteints d'une coronaropathie pour éviter la survenue d'une coronaropathie indésirable massive.
Étude/Essai clinique	étude de recherche sur des sujets humains pour évaluer un nouveau médicament, un nouveau dispositif médical, un nouveau produit biologique ou autre dans un milieu scientifique strictement contrôlé.
Études d'habilitation pour une DNR	ensemble de données toxicologiques, comprenant des études sur la toxicité générale aiguë et avec des doses répétées, ainsi que sur la génotoxicité, des études d'innocuité pharmacologique, selon les bonnes pratiques de travail en laboratoire et en conformité avec les directives de la International Conference of Harmonization (M3(R1)) pour appuyer le dépôt d'une demande de DNR (21.CFR.312). La collecte des données toxicologiques survient lorsque les protocoles ont été rédigés et qu'un laboratoire a été choisi pour mener les études.

Études précliniques	études menées sur des animaux pour évaluer les effets toxiques, la pharmacocinétique et le métabolisme d'un médicament pour fournir une preuve de son innocuité, de son efficacité et de sa biodisponibilité avant de l'administrer à des humains dans le cadre d'études cliniques.
Food and Drug Administration (FDA)	organisme gouvernemental des États-Unis responsable de l'homologation, de la fabrication, de l'utilisation et de la vente des produits alimentaires, de diagnostic et thérapeutiques.
Gène	séquence d'ADN encodant une protéine.
Histones	protéines fortement alcalines qu'on trouve dans les noyaux cellulaires eucaryotes qui conditionnent et organisent l'ADN en unités structurales appelées nucléosomes. Les histones sont les principaux composants protéiniques de la chromatine et elles servent de bobines autour desquelles l'ADN s'enroule; elles jouent un rôle dans la régulation des gènes.
In vivo	procédure expérimentale menée dans un organisme vivant.
Lipides	substances grasses, incluant le cholestérol et les triglycérides, qui sont présentes dans les membranes cellulaires et les tissus du corps.
Lipoprotéine de haute densité (« HDL »)	complexe de lipides et de protéines (Apo A-I) fonctionnant dans le transport du cholestérol loin des tissus et vers le foie, associé à une diminution du risque d'athérosclérose et de cardiopathie ischémique (*aussi appelé « bon cholestérol »*).
Lipoprotéines	complexe de protéines et de lipides qui représentent le principal moyen selon lequel la graisse et le cholestérol sont transportés dans le sang; les principales lipoprotéines sont les LDL et les HDL.
Lipoprotéines de basse densité (LDL)	complexe de lipides et de protéines (Apo B) fonctionnant en transportant le cholestérol vers les tissus, en particulier les artères, et associé à un risque accru d'athérosclérose et de cardiopathie ischémique (*aussi appelé « mauvais cholestérol »*).
Loi ABCA	loi intitulée *Business Corporations Act* (Alberta).
Lysine acétylée	dérivé acétylé de l'acide aminé lysine. Chez les protéines, l'acétylation des résidus de lysine est un mécanisme épigénétique important. Cela joue un rôle dans la régulation de la transcription génétique en recrutant des protéines supplémentaires pour les histones associées à l'ADN.
Macrophage	type de globule blanc qui ingère les particules étrangères, y compris le cholestérol.

Maladie d'Alzheimer (MA)	maladie caractérisée par la perte des facultés cognitives, survenant en général sur une période de 10 à 15 ans, et associée à la mise au point de tissus anormaux et à un dépôt protéinique dans le cortex cérébral.
Maladies cardio-vasculaires	groupe de maladies touchant le cœur et les vaisseaux sanguins.
Médicament	toute substance qui peut être utilisée pour modifier un processus chimique ou un processus survenant dans le corps pour atténuer, traiter ou prévenir un problème médical.
Métabolisme	modification ou dégradation biochimique d'un médicament, en éliminant facilement le médicament du corps.
Méthode	toute méthode couverte par une déclaration valide.
Organisation spécialisée en sciences de la vie	terme utilisé dans l'industrie pour décrire les sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie.
Organisme de recherche sous contrat (ORC)	organisme (commercial, universitaire ou autre), ayant un contrat avec le commanditaire pour mener des activités de recherche et de développement.
Pharmacocinétique	étude du processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination d'un médicament par le corps au fil du temps.
Pharmacodynamique	étude de l'action biologique d'un médicament dans le corps, et plus particulièrement lien entre la quantité de médicament présent et ses effets.
Pharmaco-économie	discipline scientifique comparant la valeur d'un produit pharmaceutique ou d'une thérapie pharmaceutique à un autre. C'est une sous-discipline de l'économie de la santé. Une étude pharmaco-économique évalue les coûts (en termes pécuniaires) et les effets (en termes de valeur pécuniaire, d'efficacité ou d'amélioration de la qualité de la vie) d'un produit pharmaceutique.
Pharmacologie	étude des agents pharmacologiques et de leur origine, de leur nature, de leurs propriétés et de leurs effets sur les organismes vivants.
Plaque bêta-amyloïde	agrégat de bêta-amyloïde, un peptide de 39 à 43 acides aminés. La bêta-amyloïde semble être le composant principal des plaques amyloïdes dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces plaques sont composées d'un enchevêtrement d'agrégats fibrillaires régulièrement ordonnés appelés fibres amyloïdes, un repliement de protéines partagé par d'autres peptides comme les prions associés aux maladies à protéines mal repliées.
Plaque d'athérosclérose	dépôt ou accumulation de plaques remplies de lipides sur la paroi artérielle (*aussi appelé athérome*).

Plasma sanguin	composant liquide du sang dans lequel se trouvent les cellules sanguines; il contient des protéines dissoutes, du glucose, des facteurs de coagulation, des ions minéraux, des hormones et du dioxyde de carbone.
Pré-bêta 1 HDL	particules pauvres en lipides qui lancent le transport inverse du cholestérol des membranes cellulaires vers le foie pour excrétion (*aussi appelées nouvelles HDL*).
Présentation de drogue nouvelle	documentation présentée à la FDA, à Santé Canada, ou autre autorité de réglementation locale en vue de l'obtention d'une homologation de commercialisation d'un nouveau médicament.
Produit autorisé	tout produit, dispositif, processus, substance, composition, ou service dans un champ résiduel qui est tenu par la portée d'une déclaration valide.
Produit biopharmaceutique	médicament conçu par la biotechnologie et visant à améliorer la santé humaine ou animale.
Produits Apo	tout produit, dispositif, processus, substance, composition ou service qui appartient au champ thérapeutique d'Apo A-I et pour lequel la société possède un droit de propriété intellectuelle d'Apo.
Produit thérapeutique	produit biopharmaceutique utile pour traiter une maladie.
Protéines BET	les protéines BET (bromodomaine et domaine extra terminal) sont des protéines qui comprennent des bromodomaines qui régulent la transcription des gènes en se liant aux lysines acétylées au cœur des histones liées à l'ADN.
Revenu net du bénéficiaire	montant brut moyen reçu par RVX Therapeutics Inc., une filiale de Zenith, les membres de son groupe ou ses sous-bénéficiaires, et toute autre partie générant des revenus connexes par l'intermédiaire de l'une d'entre elles, provenant : i) des ventes des produits autorisés et/ou des montants fixes payés grâce à l'octroi de sous-licences ou autres droits pour distribuer, modifier ou participer à toute activité liée aux produits autorisés, sans duplication; et ii) des ventes entre des parties en vertu de l'entente de droits d'utilisation modifiée et ajustée datée du 3 juin 2013 et avec les membres de leur groupe respectif, sous-bénéficiaires, distributeurs faisant des transactions pour leur compte, ou des coentreprises ou sociétés en participation et devant inclure le revenu net du bénéficiaire seulement si cet acheteur est un utilisateur final du produit autorisé. Sinon, le revenu net du bénéficiaire ne devrait inclure que les ventes fermes ultérieures faites aux tiers.
Revenus nets d'Apo	cumul des montants suivants; i) les montants reçus par la société ou les membres de son groupe provenant de toute personne qui n'est ni la société ni un des membres de son groupe (un « tiers ») en vue d'octroyer une autorisation ou un autre droit au tiers qui lui permettra d'effectuer des recherches, de développer, de faire, de fabriquer, de

	modifier, d'administrer, d'offrir à la vente, de vendre ou de distribuer un ou plusieurs des produits Apo, et/ou les droits de propriété intellectuelle d'Apo ou les montants reçus en vertu des termes d'une telle autorisation ou autre droit qui ont été octroyés au tiers; ii) la contrepartie brute reçue d'un tiers par la société, tout bénéficiaire ou les membres de leur groupe respectif, pour la vente de tout produit Apo (autre que la contrepartie reçue par la société, tout bénéficiaire ou les membres de leur groupe respectif d'un bénéficiaire de tels produits Apo ou d'un membre de son groupe); moins (A) les crédits et les provisions effectivement octroyés, le cas échéant; (B) les escomptes effectivement permis; (C) le transport, les frais postaux, les frais d'assurance, et les frais supplémentaires d'emballage spécial; et (D) les frais de douane, les impôts sur les ventes, tous autres impôts et frais imposés et payés applicables à de telles ventes (à l'exception de ce qu'on appelle les impôts sur le revenu); et iii) les montants reçus d'un tiers par la société ou les membres de son groupe en vue de la vente de tout droit de propriété intellectuelle d'Apo.
RVX-208	notre médicament candidat au traitement de l'athérosclérose chez les patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire.
Santé Canada	organisme gouvernemental qui régule la fabrication, l'utilisation et la vente des produits de diagnostic humains et thérapeutiques au Canada et surveille la salubrité des aliments.
Savoir-faire autorisé	toute technique brevetée et tout droit d'auteur possédés ou contrôlés par la société relatifs aux brevets autorisés, y compris sans s'y limiter, les procédés ou les protocoles de fabrication, le savoir-faire, les secrets commerciaux, les écrits, la documentation, les données, les informations techniques, les techniques, les résultats et les tests des essais, les essais diagnostiques et de pronostiques, les caractéristiques, les bases de données, et tout ce qui concerne la recherche en laboratoire, la pharmacologie, la toxicologie, les analyses, le contrôle de la qualité, les données précliniques et cliniques, et toute autre information et tout matériel, qu'il soit brevetable ou non.
Statine	catégorie de médicaments qui bloquent la production de cholestérol dans le corps en inhibant une enzyme appelée HMG-CoA réductase.
Stent à élution de médicaments (SEM)	dispositif médical cylindrique, habituellement en métal nu ou en polymère, qui est inséré dans un des canaux ou tubes du corps, comme une artère pour l'empêcher de s'affaisser.
Technologie transférée	toute technologie conçue, inventée ou développée à la date de l'entente d'obligation et de service datée du 3 juin 2013, et en vigueur le 1er mai 2012, qui concerne les agents pharmaceutiques et les méthodes pour traiter les maladies et les troubles de santé à l'aide d'un agent thérapeutique qui agit en tant qu'inhibiteur BET (à l'exception du composant RVX000222 (RVX-208) qui accroît la production des protéines Apo A-I utilisées pour le traitement de l'athérosclérose), incluant sans aucune limite les procédés ou les protocoles de

	fabrication, le savoir-faire, les secrets commerciaux, les écrits, la documentation, les données, les informations techniques, les techniques, les résultats et les tests des essais, les essais diagnostiques et pronostiques, les caractéristiques, les bases de données, et tout ce qui concerne la recherche en laboratoire, la pharmacologie, la toxicologie, les analyses, le contrôle de la qualité, les données précliniques et cliniques, et toute autre information et matériel, qu'il soit brevetable ou non.
Toxicologie	étude des effets défavorables des substances sur le corps, y compris le niveau de toxicité, le processus d'action de la toxicité et la façon de la maîtriser.
Traité de coopération en matière de brevets (PCT)	traité multinational (en vigueur depuis 1978) qui fournit une procédure unifiée pour déposer une demande de brevet, utilisée dans environ 125 pays.
Transaminases hépatiques	variables analysées dans le plasma qui décrivent la fonction hépatique et l'intégrité des cellules hépatiques. Elles comprennent par exemple l'alanine transaminase (ALT) et l'aspartate transaminase (AST).
Transport inverse du cholestérol (« RCT »)	terme expliquant le processus suivant lequel le cholestérol, une molécule insoluble, est enrobée et transportée par des particules spéciales dans le plasma, appelées les lipoprotéines, pour aller des tissus périphériques, par la circulation sanguine, vers le foie pour être excrétées du corps. On considère que le cholestérol qui se déplace des tissus périphériques vers le foie va en sens inverse.
Triglycérides	type de graisses qui se trouvent dans le sang et dans d'autres parties du corps.
Zenith	Zenith Epigenetics Corp., une société incorporée sous la Loi ABCA, qui a acquis RVX Therapeutics de la société en vertu d'un plan d'arrangement mené à bien le 3 juin 2013.

REMARQUE CONCERNANT LES INFORMATIONS PROSPECTIVES

Tous les énoncés, mis à part les énoncés de faits antérieurs, compris dans la présente notice annuelle et concernant notre stratégie, nos activités futures, notre situation financière, nos revenus futurs, nos coûts prévus, nos perspectives commerciales, nos plans et nos objectifs de gestion, sont des énoncés prospectifs qui contiennent des informations prospectives en vertu de la signification des lois canadiennes sur les valeurs mobilières. Les énoncés prospectifs et les informations prospectives sont désignés collectivement dans la présente sous le terme « énoncés prospectifs ». Les termes utilisés tels que « penser », « anticiper », « estimer », « planifier », « s'attendre à », « être censé », « pouvoir », « projeter », et toutes expressions similaires, la forme négative de ces termes et l'utilisation des verbes au futur ou au conditionnel visent à souligner les énoncés prospectifs, bien que tous les énoncés prospectifs ne comprennent pas forcément ces termes identificateurs. Nous ne pouvons pas garantir que nous réaliserons réellement les plans, les intentions et les attentes divulgués dans nos énoncés prospectifs et par conséquent vous ne devriez pas vouer une confiance excessive à nos énoncés prospectifs.

Nos déclarations de principe concernant nos médicaments candidats sont principalement fondées sur les résultats obtenus jusqu'à ce jour dans le cadre de nos recherches précliniques et cliniques et de notre programme de recherche et de développement. Dans la présente notice annuelle, nous utilisons également le terme « démontré » pour illustrer certains résultats que nous avons obtenus dans le cadre de notre programme de recherche et de développement, y compris dans les études précliniques et cliniques que nous avons menées jusqu'à ce jour.

Nous pensons que nous avons une base scientifique raisonnable sur laquelle nous avons fondé nos déclarations de principe et qui nous a permis d'obtenir les résultats donnés. Cependant, il est impossible de prédire, en se fondant sur des études *in vitro*, sur les animaux ou sur les humains, si un nouvel agent thérapeutique sera sûr et efficace chez les humains, et on ne devrait tirer aucune conclusion à cet effet en se fondant sur ce que nous annonçons avoir démontré jusqu'à ce jour. Nous ne pouvons pas vous garantir que les résultats spécifiques auxquels nous nous attendons se produiront bien.

Tout énoncé prospectif et toute déclaration de principe illustrent seulement notre estimation à la date de rédaction de la présente notice annuelle et on ne devrait pas s'y fier pour représenter nos estimations à une date ultérieure. Les énoncés prospectifs qui se trouvent dans la présente notice annuelle comprennent, sans s'y limiter, des énoncés concernant :

- notre intention de commercialiser nos produits, ou de concéder une licence à un partenaire pharmaceutique, pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits, à savoir les maladies cardiovasculaires, les maladies neuro-dégénératives, et le diabète sucré;
- notre intention de mener des essais sur nos produits pour le traitement des maladies cardiovasculaires, des maladies neuro-dégénératives et du diabète sucré, et de fournir le calendrier de ces essais;
- le fonctionnement et l'efficacité de RVX-208;
- la mise au point de nouveaux composants et l'effet possible de ces composants sur diverses maladies;
- l'analyse et l'évaluation des points d'aboutissement primaire et secondaires préétablis des essais cliniques ASSURE et SUSTAIN et les connaissances supplémentaires acquises grâce à ces essais;
- notre intention d'obtenir pour nos produits une homologation des organismes de réglementation;
- nos attentes en ce qui concerne les coûts liés aux essais et à la commercialisation de nos produits;
- notre stratégie de vente et de commercialisation;
- nos sources de revenu prévues;
- nos intentions concernant la protection de notre propriété intellectuelle;
- notre stratégie commerciale;
- nos intentions concernant les dividendes.

Ces énoncés prospectifs sont fondés sur un certain nombre d'hypothèses qui pourraient se révéler incorrectes, entre autres les hypothèses suivantes :

- la conjoncture économique et commerciale générale;
- les taux d'intérêt;
- le calendrier concernant l'obtention des homologations des organismes de réglementation et des gouvernements pour les projets de recherche et de développement;
- la disponibilité du financement pour les projets de recherche et de développement, ou la disponibilité du financement à des conditions raisonnables;
- les coûts des essais cliniques;
- notre aptitude à attirer et à fidéliser du personnel qualifié;

- l'effet sur nos coûts et nos résultats des fluctuations des taux de change entre le dollar canadien et l'euro, le dollar canadien et le dollar américain et les autres devises étrangères;
- la concurrence du marché;
- les avantages fiscaux et les taux d'imposition;
- les relations suivies avec les employés et les partenaires commerciaux.

De tels énoncés prospectifs comportent des risques connus et inconnus, ainsi que des incertitudes, y compris ce qui est mentionné dans la notice annuelle, qui pourraient faire en sorte que nos résultats actuels, notre rendement ou nos réalisations diffèrent grandement des résultats futurs, du rendement futur et des réalisations futures exprimés ou prévus dans les énoncés prospectifs. Ces risques comprennent, sans s'y limiter :

- les risques liés au début de la croissance de nos produits et de notre société;
- les incertitudes liées aux essais cliniques et à la mise au point des produits;
- les incertitudes liées aux conditions économiques actuelles;
- l'évolution technologique rapide;
- les incertitudes liées aux prévisions et au calendrier des études cliniques et des homologations des organismes de réglementation;
- la concurrence sur le marché des produits thérapeutiques visant à traiter les maladies cardiovasculaires, les maladies neuro-dégénératives et le diabète sucré;
- les risques liés aux réclamations éventuelles fondées sur la responsabilité du fait des produits;
- la disponibilité d'un financement supplémentaire et l'accès aux capitaux pour la recherche et le développement, les essais cliniques et les homologations des organismes de réglementation;
- l'acceptation des produits par le marché et leur commercialisation;
- la disponibilité des matières premières et leur approvisionnement, y compris l'approvisionnement suffisant en ingrédients pharmaceutiques actifs pour les essais cliniques plus vastes et la production commerciale future;
- les risques liés à la bonne gestion de notre croissance;
- le besoin éventuel d'accords de partenariat pour fournir un appui à la recherche et au développement, avec des sociétés commanditaires, des compagnies pharmaceutiques, des universités et des groupes de recherche et autres pour mettre au point et commercialiser avec succès la technologie de la société;
- la volonté des assureurs en soins de santé et des autres organismes à payer pour nos produits;
- les risques liés à notre dépendance envers un personnel essentiel;
- les risques liés au processus d'homologation des organismes de réglementation pour la fabrication et la vente des produits non thérapeutiques et thérapeutiques pour l'humain;
- l'aptitude de la société à assurer la sécurité de la propriété intellectuelle et à la protéger, et à opérer sans transgresser les droits de propriété des autres et sans avoir des tiers qui transgressent les droits appartenant à la société ou pour lesquels elle détient une licence.

La liste précédente énonçant les hypothèses et facteurs importants n'est pas exhaustive. Des événements particuliers ou des circonstances spéciales pourraient faire que les résultats réels de la société diffèrent sensiblement de ceux estimés ou projetés et exprimés ou sous-entendus dans les énoncés prospectifs. Vous devriez aussi examiner avec soin les questions exposées à la rubrique « Facteurs de risque » de la notice annuelle. Nous ne nous engageons nullement à mettre à jour publiquement ni à réviser l'un ou l'autre des énoncés prospectifs ou la liste précédente de facteurs, que ce soit en raison de la présentation de nouvelles informations, d'événements futurs ou autres, sauf si la législation en valeurs mobilières l'exige.

MONNAIE

Dans la présente notice annuelle, sauf indication contraire, tous les montants indiqués sont en dollars canadiens.

STRUCTURE DE L'ENTREPRISE

Nom et constitution

Resverlogix Corp. a été constituée sous le régime de la Loi ABCA le 17 août 2000 sous le nom de Apsley Management Group Inc. La société a acquis toutes les actions de Resverlogix Inc. le 25 avril 2003. La société a fusionné avec Resverlogix Inc. pour créer Resverlogix Corp. le 7 février 2005. En lien avec la réorganisation de la filiale de la société, RVX Therapeutics Inc., qui est devenue Zenith Epigenetics Corp. en vertu d'un plan d'arrangement sous la Loi ABCA, mené à bien le 3 juin 2013, la société a modifié ses statuts pour autoriser l'émission d'actions privilégiées avec redevance qui ont été émises à Zenith.

Notre siège social est situé au 279 Midpark Way S.E., bureau 202, Calgary (Alberta) T2X 1M2. Le siège social et bureau de conservation des dossiers est situé au 815 - 8th Avenue S.W., bureau 600, Calgary (Alberta) T2P 3P2.

Liens intersociétés

Avant le 3 juin 2013, la société possédait tous les titres avec droit de vote pour RVX Therapeutics Inc. (« RVX Therapeutics »), une société constituée sous le régime de la Loi ABCA, et de Resverlogix Inc., une société constituée sous le régime des lois de l'État du Delaware le 18 juillet 2008.

Le 10 avril 2013, la société a constitué en personne morale 1741273 Alberta Ltd. Le 24 mai 2013, 1741273 Alberta Ltd. a changé son nom pour Zenith Epigenetics Corp. (« Zenith »).

Le 3 juin 2013, la société a vendu tous les titres avec droit de vote pour RVX Therapeutics à Zenith, tel que cela est expliqué plus loin à la rubrique « Faits récents ». Après avoir donné effet à l'opération précédente, la seule filiale de la société est Resverlogix Inc.

DESCRIPTION DE L'ENTREPRISE

Généralités

Nous sommes une entreprise spécialisée dans les stades cliniques cardio-vasculaires et nous développons des composants qui augmentent l'effet thérapeutique des Apo A-I. Notre produit RVX-208 est une petite molécule de première catégorie destinée au traitement de l'athérosclérose et d'autres maladies chroniques comme le diabète sucré et la maladie d'Alzheimer. RVX-208 est le premier inhibiteur des bromodomaines BET au stade d'étude clinique.

Processus réglementaire de mise au point des médicaments

Aux États-Unis, cela prend environ 12 à 15 ans pour qu'un médicament expérimental donné passe de la conception à l'homologation. Les activités de production, fabrication, recherche et développement font l'objet d'une vérification réglementaire tant au niveau de l'innocuité que de l'efficacité de la part de diverses autorités gouvernementales dans le monde entier. Aux États-Unis, les médicaments et les produits biologiques sont régis par la FDA. Il existe des organismes similaires au Canada, en Europe et dans d'autres parties du monde. La législation applicable requiert l'octroi de licences aux unités de fabrication et aux installations de recherche sous contrat; le contrôle pointu de la recherche et la vérification des produits; l'examen et l'homologation des résultats par le gouvernement avant de commercialiser des produits thérapeutiques. D'autre part, il est essentiel de bien suivre les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques cliniques au cours des essais cliniques, et les bonnes pratiques de fabrication pendant le processus de production. En général, aux États-Unis, le système

d'homologation des nouveaux médicaments est considéré comme étant le plus strict dans le monde. Au Canada, ces activités sont régies par la *Loi sur les aliments et drogues* et les règles et règlements d'application y afférents, qui sont appliqués par la DPT.

Brièvement, les étapes requises pour l'homologation d'un médicament aux États-Unis et au Canada sont les suivantes :

Découverte : Avant les études précliniques, la phase de découverte comprend la validation du but et de la fonction, de la conception, de la présélection, de la synthèse et de la formulation des agents thérapeutiques.

Études précliniques : Cela comprend l'évaluation des effets toxiques, de la pharmacocinétique et du métabolisme d'un médicament chez l'animal, pour fournir la preuve de l'innocuité, de l'efficacité et de la biodisponibilité du médicament en question avant de l'administrer aux humains dans le cadre d'études cliniques. Les résultats des études précliniques, ainsi que la description extensive des études cliniques prévues chez les humains, sont présentés dans la demande de DNR à la FDA et à la DPT.

Essai clinique de phase 1 : En général, les essais cliniques de phase 1 sont les premiers essais effectués chez l'humain. Ils durent environ un à deux ans et sont habituellement menés sur un petit nombre de sujets humains en bonne santé, pour évaluer l'innocuité du médicament, le calendrier d'administration et la dose, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique. Cependant, dans le cas d'une maladie mettant la vie en danger, comme le cancer, l'essai de phase 1 initial peut être effectué chez des patients atteints de la maladie. Ce type d'essai dure en général plus longtemps.

Essai clinique de phase 2 : Les essais cliniques de phase 2 ont pour objectif principal d'établir le schéma posologique optimal pour les études de phase 3. Ils durent environ un à trois ans et sont menés sur un nombre relativement faible à modéré de patients (par rapport à la phase 3) atteints de la condition ou de la maladie visée par le médicament, pour déterminer l'efficacité de ce dernier, sa dose optimale, le schéma posologique, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et la relation dose-effet. Cette phase fournit aussi des données d'innocuité supplémentaires et sert à identifier les effets secondaires et les risques habituels à court terme dans un plus vaste groupe de patients. Ces essais comprennent souvent une randomisation des patients et une branche sous placebo.

Essai clinique de phase 3 : Les essais cliniques de phase 3, lorsque les résultats sont positifs, fournissent les preuves cliniques nécessaires pour déposer un médicament et l'offrir aux patients. Les essais cliniques de phase 3 visant les maladies cardiovasculaires durent en général deux à cinq ans et comprennent des essais effectués sur une population de patients beaucoup plus vaste (plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients) atteints de la condition ou de la maladie visée. Habituellement, ce type d'étude est mené à double insu, en utilisant le dosage et le schéma posologique définis à la phase 2.

Présentation de drogue nouvelle : Lorsque la phase 3 de l'essai clinique est terminée, la société qui parraine le nouveau médicament rassemble toutes les données précliniques et cliniques et les présente à la DPT ou à la FDA, dans le cadre d'une demande de drogue nouvelle aux États-Unis, ou de présentation de drogue nouvelle (au Canada). La demande de drogue nouvelle ou la présentation de drogue nouvelle est ensuite examinée par l'organisme de réglementation pour approuver la commercialisation du produit. Habituellement, le processus prend entre six mois et deux ans.

Stratégie de mise au point des médicaments de Resverlogix

En raison des coûts très élevés, des longues années nécessaires pour mettre au point un produit, du taux d'abandon élevé associé à la mise au point d'un médicament, de nombreuses sociétés de biotechnologie

recherchent l'aide d'un partenaire pharmaceutique pour faire avancer leurs produits vers les divers essais cliniques. Resverlogix cherchera à obtenir une licence pour ses produits pharmaceutiques candidats, au stade qui fournira aux actionnaires la meilleure valeur possible sur leur investissement. Si une telle attribution de licence réussit, la compagnie pharmaceutique fournira le financement et l'expertise nécessaires pour compléter les derniers stades de mise au point et de commercialisation du médicament. À ce titre, notre stratégie commerciale reste de créer des médicaments candidats et des technologies qui attireront les partenaires des compagnies pharmaceutiques.

RVX-208

RVX-208 est une petite molécule de première catégorie qui inhibe les bromodomaines BET et qui a fait l'objet de 7 essais cliniques pour le traitement de l'athérosclérose. RVX-208 fonctionne en éliminant la plaque d'athérosclérose au moyen d'un processus appelé transport inverse du cholestérol. Le transport inverse du cholestérol est le processus naturel par lequel la plaque d'athérosclérose est transportée à l'extérieur des artères et éliminée du corps par le foie. RVX-208 augmente la production d'Apo A-I, l'élément constitutif clé des particules de HDL fonctionnelles et le type requis pour le transport inverse du cholestérol. Comme les nouvelles particules fonctionnelles de HDL sont plates et vides, elles peuvent éliminer efficacement la plaque et stabiliser ou inverser la maladie athéroscléreuse. RVX-208 a également le potentiel de traiter d'autres troubles y compris les maladies neuro-dégénératives et le diabète sucré.

Affaires réglementaires

RVX-208 fait actuellement l'objet d'un examen pour une utilisation éventuelle dans le traitement des patients atteints de dyslipidémie et d'athérosclérose qui présentent un risque élevé d'évènements cardio-vasculaires. Une demande de DNR a été déposée et acceptée par la FDA en 2007 pour commencer les essais cliniques. Par la suite, les demandes d'essais cliniques ont été soumises pour mener un essai de phase 2 et ont été acceptées par les autorités réglementaires locales, centrales et nationales de Pologne, de Belgique, d'Espagne, des Pays-Bas, de Russie, du Brésil, d'Argentine, d'Afrique du Sud et d'Australie. Pour appuyer la demande de DNR et les demandes faites aux É.-U. antérieurement, nous avons présenté des renseignements sur la fabrication, les études non-cliniques et les études cliniques (données, protocoles, rapports, etc.) à la FDA et aux anciennes autorités réglementaires américaines. Nous avons également fourni des données sur l'innocuité et d'autres renseignements pertinents sous la forme de rapports annuels à la FDA et aux anciennes autorités réglementaires américaines, tel que requis. Nous continuons à fournir à toutes les autorités réglementaires les renseignements non-cliniques, cliniques et de fabrication appropriés, tel que cela est précisé dans la réglementation de chaque pays.

Les activités de développement de produit liées à RVX-208, ou aux produits connexes, seront soumises à une importante réglementation de la part des diverses autorités gouvernementales, y compris la FDA et les organismes de réglementation comparables des autres pays, qui régissent la conception, la recherche, le développement clinique et non-clinique, les essais, la fabrication, l'entreposage, la distribution, l'importation, l'exportation, l'étiquetage, la publicité et la commercialisation des produits et des dispositifs pharmaceutiques.

Maladies cardiovasculaires et cholestérol

L'athérosclérose est la principale cause des crises cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux et reste une cause majeure de mortalité et de morbidité en Amérique du Nord. Selon la American Heart Association, plus de 80 millions d'Américains sont atteints d'une ou plusieurs formes de maladie vasculaire et les coûts directs et indirects sont estimés à 449 milliards de dollars américains par an (2008). Parmi ces conditions, on peut mentionner l'angine de poitrine, la crise cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, l'anévrisme de l'aorte, l'insuffisance rénale, et l'ischémie grave au niveau d'un membre.

L'augmentation de l'incidence de l'obésité, de l'hypertension, du diabète et de la dyslipidémie contribue à toutes ces conditions.

L'athérosclérose, rétrécissement et durcissement des artères, causée par le dépôt de cholestérol et d'autres lipides sur les parois des artères, est généralement due à un certain nombre de facteurs, dont le régime alimentaire, le tabagisme, l'hypertension, et la présence d'un taux élevé des lipides sanguins. Lorsqu'ils sont ingérés, le cholestérol et les lipides sont transportés vers les tissus et hors des tissus par des transporteurs spéciaux appelés lipoprotéines. Il existe plusieurs sortes de lipoprotéines, mais dans le contexte des maladies cardiovasculaires, la communauté médicale concentre son attention sur le rôle du LDL et du HDL.

Le LDL est un important transporteur de cholestérol dans le sang. Ce transporteur est principalement chargé de prendre le cholestérol nouvellement produit ou absorbé dans l'intestin et de l'amener vers les autres organes du corps. La principale lipoprotéine du LDL est l'Apo B. Lorsqu'une quantité élevée de LDL cholestérol circule dans le sang, cela peut entraîner une accumulation lente de cholestérol le long de la paroi des artères et former une plaque d'athérosclérose. Le HDL transporte le cholestérol loin des artères et à nouveau vers le foie pour qu'il soit excrété hors du corps. Ce processus est appelé transport inverse du cholestérol. La principale lipoprotéine du HDL est l'Apo A-I; elle représente 70 % du contenu protéinique total d'une particule de HDL. Seule ou comme partie intégrante du HDL, l'Apo A-I possède des propriétés antiathérogènes. Il y a de plus en plus d'éléments probants qui montrent que l'Apo A-I/HDL élimine l'excès de cholestérol des plaques d'athérosclérose, et par conséquent, cela prévient non seulement la croissance de la plaque, mais favorise aussi la régression de la plaque.

L'athérosclérose est la cause sous-jacente clé des maladies coronariennes et cardiovasculaires. L'athérosclérose se forme lorsqu'il y a trop de cholestérol qui se dépose dans les artères et les organes par le LDL et que trop peu est éliminé par le HDL et le transport inverse du cholestérol. Une des meilleures stratégies pour prévenir les maladies cardiovasculaires est de réussir à réduire le taux de LDL cholestérol à l'aide d'agents comme les statines.

Dans le rapport intitulé *Statins: World Market Outlook 2011-2021*, ce domaine thérapeutique visant à gérer le taux de cholestérol et à réduire le taux de LDL comprend l'unique catégorie la plus importante de produits pharmaceutiques sur ordonnance du point de vue revenus, avec des ventes globales en 2009 d'environ 27 milliards de dollars américains (Vision Gain, 2011). Bien que les statines représentent le segment du marché thérapeutique le plus positif dans le monde dans la réduction générale du risque des maladies cardiovasculaires, soit 25 à 30 %, il y a encore un vaste besoin médical non comblé pour faire diminuer davantage les risques de coronaropathie et de maladies cardio-vasculaires. Un certain nombre de statines approchent de la fin de leur brevet; le brevet de Lipitor^{MD} de Pfizer a expiré en 2011. Ce produit a généré des ventes de plus de 13 milliards de dollars américains en 2006. L'impératif stratégique pour les compagnies pharmaceutiques dont les revenus seront affectés par l'expiration de leur brevet est d'essayer d'introduire une nouvelle catégorie de médicaments qui fournira une réduction supplémentaire du risque de coronaropathie et de cardiopathie par rapport aux produits standards comme les statines. La régression du fardeau de l'athérosclérose dans les artères coronaires à l'aide de l'augmentation de la production d'Apo A-I et d'un meilleur transport inverse du cholestérol est une stratégie que nous examinons avec intérêt.

Rôle protecteur de l'Apo A-I, du HDL et des particules favorisant le transport inverse du cholestérol

De nombreuses études épidémiologiques et exploratrices ont montré qu'un taux élevé ou croissant d'Apo A-I, et de particules favorisant le transport inverse du cholestérol comme le HDL est cardio-protecteur contre l'éclosion de l'athérosclérose.

L'étude coronarienne de Framingham a montré l'importance de l'augmentation du HDL pour réduire les risques de maladie cardiovasculaires. Pour chaque augmentation du HDL d'un mg/dL, le risque de crise cardiaque sur 10 ans a diminué de 2 à 3 %. Le Cooperative Studies Program du Veteran's Affairs a montré que les hommes qui prenaient un régulateur lipidique pendant cinq ans avaient une augmentation de 6 % de leur taux de HDL, ce qui avait pour effet de réduire de 22 % le risque de décès dû à une coronaropathie, à une crise cardiaque ou à un accident vasculaire cérébral.

La Framingham Offspring Study (FOS), (Asztalos et al ATVB 2004), a montré que certains types de particules de HDL, en particulier les plus grosses particules ou les particules de HDL Alpha 1, étaient encore plus prédictives pour calculer les événements de coronaropathie futurs chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire. Pour chaque augmentation du HDL Alpha 1 d'un mg/dL, les patients de la cohorte de la FOS avaient une réduction d'événement de coronaropathie futur de 26 %. Asztalos et ses collègues ont suggéré que les particules Alpha 1 étaient vraiment des meilleurs prédicteurs de risque que les valeurs de HDL-cholestérol.

De récentes études clés comme INTERHEART (2004) et AMORIS (2005) valident du point de vue clinique l'Apo A-I en tant que cible importante pour la réduction des risques de maladie cardiovasculaire. L'essai INTERHEART, une étude clé réunissant 30 000 patients, a démontré que le rapport d'Apo B/Apo A-I était le plus important prédicteur de risques d'infarctus aigu du myocarde (crise cardiaque).

Dans l'essai AMORIS, on a étudié l'incidence des événements cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux chez plus de 175 000 patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires. L'essai AMORIS a clairement montré que la réduction du rapport Apo B/Apo A-I était associée à une impressionnante réduction des accidents vasculaires cérébraux dans cette population. Les résultats clés de cette étude montrent qu'une amélioration de « l'équilibre du cholestérol », ou du rapport Apo B/Apo A-I, est un solide adversaire de pratiquement tous les événements ischémiques.

Dans un essai clinique de phase 2 d'une durée de six semaines réunissant 47 patients, le médicament candidat d'Esperion Therapeutics Inc. a montré que la formulation brevetée d'Apo A-I_{Milano} réduisait le volume total de l'athérome (plaque) de 4,2 %; un niveau de régression d'athérosclérose impossible à obtenir avec les traitements médicamenteux actuels lors d'un traitement similaire d'une durée de 6 semaines.

En se fondant sur les résultats de ces études, il y a eu un intérêt soutenu et des efforts considérables au sein de l'industrie pharmaceutique pour identifier, mettre au point, ou acquérir des traitements qui permettaient d'augmenter le taux d'Apo A-I et de HDL. Avec un certain nombre de demandes de brevets en instance, nous pensons que nous avons une vaste propriété intellectuelle dans le domaine. Si ces produits se révèlent efficaces dans le cadre des essais cliniques, nous sommes persuadés que notre nouvelle petite molécule, RVX-208, sera bien positionnée pour prendre part au marché mondial essentiel de la gestion de l'athérosclérose.

Pourcentage du volume d'athérome (PAV), en tant que facteur de risque de cardiopathie

L'hypothèse qui part du principe qu'en augmentant la production d'Apo A-I, cela réduirait les risques de maladie cardiovasculaire, est appuyée par des essais sur le terrain, comme le Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) *N Engl J Med, 1999.* Dans les essais sur le terrain, il est essentiel de recueillir les données nécessaires pour évaluer les effets d'un produit thérapeutique sur l'athérome, aussi appelé plaque d'athérome. La technologie d'imagerie est utilisée pour faire une telle évaluation visuelle. Les données d'études précoces d'imagerie obtenues à l'aide d'une angiographie coronarienne et d'une échographie de la carotide montrent un fort lien entre le fardeau de

l'athérome, sa progression, et les résultats d'une maladie cardiovasculaire. Les traitements qui ralentissent la progression du fardeau de l'athérome ont été pointés du doigt à maintes reprises comme réduisant les événements de cardiopathie dans le cadre d'essais cliniques randomisés. Par conséquent, de nombreuses institutions médicales ont établi comme objectif pour leur traitement médical, la stabilisation et le ralentissement de la progression du fardeau de l'athérome.

L'échographie intra-vasculaire est un procédé effractif mené en même temps qu'un cathétérisme cardiaque; une sonde miniature (transducteur) se trouvant au-dessus d'un cathéter coronarien est enfilée dans les artères coronaires et, à l'aide d'ondes sonores de haute fréquence, elle permet d'obtenir des images détaillées de la paroi des artères. Alors que l'angiographie montre une silhouette bidimensionnelle de l'intérieur des artères coronaires, l'échographie intra-vasculaire montre une coupe transversale de l'intérieur de la paroi des artères et des différentes couches. On s'attend à ce que les données obtenues à l'aide de cette échographie intra-vasculaire fournissent un appui supplémentaire pour faire le lien entre l'athérosclérose et les événements de maladie cardiovasculaire. Le pourcentage du volume d'athérome au départ et le pourcentage lors des augmentations séquentielles ultérieures sont supérieurs chez les patients ayant une condition cardiovasculaire. L'analyse des données combinées des groupes de traitement de l'essai ILLUSTRATE avec échographie intra-vasculaire, a montré 1) que les patients qui avaient eu un événement au cours de l'essai avaient un pourcentage du volume d'athérome plus élevé au début et une progression plus importante par la suite, et 2) la différence de la modification du pourcentage du volume d'athérome entre ceux ayant eu un événement et ceux n'en ayant pas eu se situait entre 0,5 et 0,6 %. Cette différence de pourcentage du volume d'athérome a été confirmée par la suite lors du rassemblement des données d'analyse de sept essais cliniques avec échographie intra-vasculaire menés à la clinique de Cleveland et réunissant plus de 4 500 patients qui ont été traités pendant 21 mois en moyenne.

Cela fait longtemps que nous pensons que notre approche actuelle peut être envisagée comme étant intéressante du point de vue thérapeutique et commercial pour les raisons suivantes :

- La production d'Apo A-I est une cible clinique valide tel que démontré par les études comme INTERHEART et AMORIS.
- RVX-208 et certains autres de nos composants sont foncièrement différents des autres traitements qui se contentent seulement d'augmenter le HDL plasmatique. Nos petites molécules ont montré qu'elles amélioraient la fonctionnalité des particules d'Apo A-I entraînant un écoulement de cholestérol des cellules spumeuses macrophages, une étape cruciale dans le transport inverse du cholestérol. Nous sommes persuadés que le HDL fonctionnel joue un rôle dans la réduction de l'athérome présent sur la paroi des vaisseaux. Nous pensons également que RVX-208 fonctionne en activant la production d'Apo A-I, en ayant un effet sur les marqueurs du transport inverse du cholestérol, comme le pré-bêta HDL et l'écoulement du cholestérol, pour favoriser le transport inverse du cholestérol et réduire le risque de cardiopathie.
- Nos composants fonctionnent à l'aide d'une approche physiologique qui active les gènes du corps favorisant la bonne santé (comme l'Apo A-I) pour combattre les maladies. Nous avons mis au point des petites molécules qui augmentent la production endogène d'Apo A-I pour avoir un effet sur les maladies cardiovasculaires. Cette approche permet de minimiser les possibilités de complications immunologiques associées aux peptides ou aux traitements recombinants d'Apo A-I actuellement en voie d'élaboration, mais avant tout elle favorisera l'amélioration continue des taux d'Apo A-I à un niveau physiologique**.**

Pour les raisons mentionnées ci-dessus, cela fait longtemps que nous pensons que RVX-208 a le potentiel de devenir une thérapie importante et différente pour les patients présentant des risques élevés de coronaropathie et de cardiopathie.

Plateforme de découverte de médicaments en épigénétique

Tel que cela a été mentionné à la rubrique « Faits récents », le 3 juin 2013, nous avons transféré toutes nos activités de recherche et de développement liées à notre plateforme technologique en épigénétique à Zenith, y compris celles concernant le cancer et les maladies auto-immunes. Nous avons conservé les activités de recherche et de développement liées au développement des composants destinés à des applications ayant des indications pour l'augmentation thérapeutique des Apo A-I, y compris le programme clinique visant les maladies cardio-vasculaires lié à RVX-208. Nous avons également conservé les programmes cliniques touchant les maladies neuro-dégénératives et le diabète sucré.

La production sélective des protéines codées par nos gènes est ce qui fait la différence entre les cellules, et la modification de leur niveau peut contribuer à l'installation de la maladie. L'épigénétique, un mécanisme de régulation de la production de ces protéines, est récemment apparue en tant que nouveau champ prometteur de la recherche biotechnologique et du développement des médicaments. Elle comprend des mécanismes de régulation de la production de protéines provenant des gènes, sans modifier le code génétique. Dans les cellules, l'ADN est entouré par des protéines pour former la chromatine, et en bout de ligne, nos chromosomes. L'épigénétique est l'étude des modifications secondaires de l'ADN ou de ses protéines associées, qui modifient leur disposition relative, ce qui a pour résultat d'entraîner des changements dans la transcription génique, la première étape de la production de protéines que chaque gène codifie. La bonne compréhension de ce système permettra de découvrir et de développer des médicaments ciblés qui pourront traiter des maladies spécifiques chez des individus donnés.

Nous établissons actuellement une plateforme de développement de médicaments en épigénétique qui aura le potentiel de couvrir de nombreuses maladies, y compris les cancers, les maladies cardio-vasculaires, les maladies neuro-dégénératives et le diabète sucré. Le programme de recherche et de développement en épigénétique de Zenith est concentré sur le cancer et les maladies auto-immunes. Cette plateforme cible les protéines BET qui jouent un rôle essentiel dans la régulation épigénétique de la transcription de gènes spécifiques. Les protéines BET sont souvent appelées « les lectrices » de la structure des histones et de la chromatine, car elles reconnaissent une modification secondaire particulière des protéines associées à l'ADN où elles peuvent se fixer et recruter d'autres protéines essentielles à la régulation de la transcription génique. Les protéines BET contiennent toutes des bromodomaines hautement protégés qui jouent un rôle essentiel dans le contrôle épigénétique de l'expression génique. Nos petites molécules fonctionnent grâce à l'inhibition des bromodomaines BET, et par conséquent elles modulent en particulier la transcription de cibles spécifiques.

Diabète sucré

Le diabète sucré est la maladie endocrinienne la plus répandue dans le monde. L'anomalie primaire du diabète sucré est l'inaptitude du pancréas à fournir suffisamment d'insuline au corps, ce qui a pour effet d'augmenter le taux de glucose dans le sang. Nous avons un réel intérêt à explorer un traitement potentiel pour les souches du diabète sucré à partir de notre technologie qui améliore la production et le fonctionnement de l'Apo A-I et du HDL.

On sait très bien que le HDL peut directement moduler le métabolisme du glucose grâce à de multiples mécanismes. La principale observation pertinente du point de vue clinique est le fait que l'augmentation aiguë et chronique du HDL réduit le taux de glucose dans le sang chez les patients atteints de diabète de type 2. Cela constitue la forme la plus courante de diabète sucré, qui touche environ 90 % des personnes atteintes de cette maladie. Des études ont montré que le HDL peut directement stimuler la sécrétion d'insuline par le pancréas. De plus, le HDL peut aussi améliorer l'action de l'insuline chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Cette activité du HDL permet d'augmenter le taux d'insuline, et son action dans le corps porte à penser que les stratégies d'augmentation de l'Apo A-I et du HDL pourraient avoir un

avantage allant au-delà de la maladie vasculaire pour non seulement traiter mais aussi prévenir l'apparition du diabète de type 2. C'est pourquoi, une étude préliminaire a commencé à examiner les effets liés à l'utilisation de RVX-208 pour élever de façon chronique les taux d'Apo A-I et de HDL. Cet essai clinique préliminaire de phase 2 examinera la sécrétion d'insuline, la sensibilité insulinique et le métabolisme général du glucose et des lipides dans le corps chez des personnes atteintes de pré-diabète. Ces études représentent une importante condition préalable avant de pouvoir potentiellement élargir l'indication de RVX-208 au diabète de type 2.

Maladies neuro-dégénératives

Des preuves épidémiologiques et mécaniques montrent qu'il existe un lien entre un faible taux d'Apo A-I et de HDL et les maladies neuro-dégénératives comme la démence et la maladie d'Alzheimer. Notre molécule phare, RVX-208, a montré ses effets puissant et sélectifs lorsqu'il s'agissait d'augmenter le taux d'Apo A-I et de HDL dans le sang en produisant des Apo A-I ayant le potentiel d'avoir un effet bénéfique sur la démence vasculaire, le dysfonctionnement cognitif et la maladie d'Alzheimer.

En janvier 2011, nous avons annoncé que RVX-208 avait des effets positifs sur un nouveau marqueur potentiel de la fonction cognitive et la maladie d'Alzheimer, le bêta-amyloïde plasmatique (« Bêta-A 40 »). Cette analyse a été effectuée en se fondant sur une nouvelle hypothèse émise dans la documentation scientifique, selon laquelle le transport du Bêta-A 40, potentiellement dangereux, à partir du cerveau vers le système circulatoire général pourrait être bénéfique. Plusieurs études démographiques ont montré qu'un taux élevé de HDL cholestérol était associé à une protection contre le développement de la maladie d'Alzheimer. On a aussi montré que le Bêta-A 40 plasmatique représentait un facteur de risque de développement de la maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées. Comme le biomarqueur de la maladie d'Alzheimer, le Bêta-A 40, se fixe à l'Apo A-I, on a supposé que l'augmentation de l'Apo A-I transporterait le Bêta-A 40 à l'extérieur du cerveau, ce qui aurait pour effet de décroître la charge du Bêta-A 40 dans le cerveau, entraînant une modification possible de l'effet de la maladie.

Dans le but d'évaluer les effets possibles du traitement par RVX-208 sur la démence et la maladie d'Alzheimer, le Bêta-A 40 plasmatique a été vérifié avant et après 12 semaines de traitement dans une population atteinte d'une coronaropathie stable, c'est-à-dire la population d'ASSERT composée de 299 patients.

Dans le quartile ayant le plus bas taux plasmatique de Bêta-A 40 au départ, qui nous le savons présente plus de risque de développement de la maladie d'Alzheimer, à une dose de 150 mg b.i.d., on a pu observer un changement très important de 34,8 pg/mL par rapport au départ ($p = 0,0013$) et 13,4 % de changement par rapport au placebo. Ces données appuient davantage les données de l'essai antérieur de phase I et l'hypothèse selon laquelle le traitement par RVX-208 peut potentiellement augmenter le transport de Bêta-A 40 à partir du cerveau. Nous avons l'intention d'effectuer davantage de recherches pour mieux comprendre ces résultats en ce qui concerne le métabolisme complexe des lipides et leur biologie, et la fonction neurologique pour ce qui est du dysfonctionnement cognitif, de la démence et de la maladie d'Alzheimer.

Nous avons l'intention d'évaluer de plus près les biomarqueurs de la neuro-dégénérescence afin de déterminer le potentiel que RVX-208 pourrait avoir dans cet important type de maladie. Grâce à la présence de grands spécialistes dans notre comité consultatif scientifique et clinique en neuro-dégénérescence qui nous conseillent et nous font part de leur point de vue, nous avons pu planifier une étude clinique de phase 2 que nous pourrons commencer dès que nous aurons obtenu le financement nécessaire.

Cadre concurrentiel

Cibles Apo A-I et HDL

Habituellement, dans l'industrie pharmaceutique, la concurrence tourne autour du rendement général d'un produit, et cela comprend son efficacité et son innocuité, l'adaptabilité et l'observance des patients, son coût, l'empressement des médecins à prescrire le produit aux patients, sa fabrication, sa commercialisation et sa distribution. Les obstacles à l'entrée sur le marché comprennent la protection par brevet et les autorisations gouvernementales tout au long du développement du médicament.

En raison de la taille du marché des médicaments cardio-vasculaires et les nombreux besoins médicaux non satisfaits, un certain nombre de compagnies pharmaceutiques et de biotechnologie travaillent au développement de produits visant les maladies cardio-vasculaires. Cependant, il existe un nombre limité de sociétés qui ont des programmes ciblant la mise en valeur de l'Apo A-I. The Medicines Company et Roche développent actuellement des protéines ou des peptides recombinants qui augmentent de façon exogène l'Apo A-I. Toutefois, la fabrication de ces types de traitements coûte chère, et ces derniers peuvent entraîner une réponse immunologique chez certains patients lorsqu'ils sont utilisés à long terme. Par conséquent, il semblerait que ces traitements pourraient être utiles seulement en tant que traitements aigus ou d'induction. Il existe un certain nombre de produits candidats en cours de développement visant à augmenter les taux de HDL, cependant, nous pensons que notre approche concernant le développement de petites molécules qui améliorent la capacité du corps à faire augmenter les taux d'Apo A-I et de HDL présente plusieurs avantages pour le traitement aigu et chronique des maladies cardio-vasculaires.

Propriété intellectuelle

Nous employons de nombreuses ressources pour assurer la protection des idées et des inventions liées aux domaines cibles de notre entreprise. Notre portefeuille de propriété intellectuelle couvre les compositions, les méthodes et les traitements pour les maladies cardio-vasculaires, les maladies inflammatoires, les maladies auto-immunes, les cancers et les conditions de type fibreux.

Au 26 juillet 2013, nous avons la propriété et les droits sur de nombreuses familles de brevets, et cela comprend sept brevets émis aux États-Unis, et un certain nombre de demandes en cours. Cela inclut aussi des demandes américaines non provisoires et provisoires. Les demandes de brevets en cours sont grandement interdépendantes et revendiquent un droit pour des inventions considérablement similaires dans diverses juridictions.

La stratégie de notre propriété intellectuelle est de construire un solide portefeuille de brevets autour de notre technologie centrale qui est importante pour le développement de médicaments à-la-fine-pointe. Nos stratégies comprennent le fait d'être les premiers à identifier, isoler et breveter des agents thérapeutiques présentant une importance du point de vue commercial, de rechercher et d'obtenir des licences pour la propriété intellectuelle qui semble être utile en lien avec les produits potentiels, et de contrôler les déclarations publiques.

Nous pensons également que notre savoir-faire nous procurera un avantage concurrentiel significatif, et nous avons l'intention de continuer à développer et protéger nos outils brevetés, nos méthodes et nos secrets commerciaux. Notre politique exige que les employés, les consultants, les membres de nos comités consultatifs scientifiques et cliniques et tout autre tiers impliqué dans une entente de collaboration, signent des accords de confidentialité. Les ententes signées avec les employés, les consultants et les organismes de recherche sous contrat, stipulent que toutes les inventions résultant du travail effectué en utilisant notre propriété, nos stratégies d'entreprise, et le travail complété pendant l'emploi ou le service, sont la propriété exclusive de notre société dans les limites permises par la loi.

DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DE L'ACTIVITÉ

Résumé des essais cliniques

Essai	Résumé	Patients	Statut	Début	Publication des données
Phase 2b	Maladie d'Alzheimer	45-60	En cours	À déterminer	À déterminer
Phase 2b	Pré-diabète sucré/effets de RVX-208 et de la production d'Apo A-I sur le métabolisme du glucose	20	Commencé en octobre 2012; données de première ligne attendue au 1er semestre 2014	4e trimestre 2012	1er semestre 2014
Phase 2b ASSURE	Étude de 26 semaines sur les risques stratifiés avec échographie intra-vasculaire chez des patients ayant un faible taux de HDL	323	Terminé	2e trimestre 2011	2e trimestre 2013
Phase 2b SUSTAIN	Étude de 24 semaines avec administration d'une dose unique visant à vérifier l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité chez les patients atteints d'une cardiopathie stabilisée et ayant un faible taux de HDL	176	Terminé	3e trimestre 2011	3e trimestre 2012
Phase 2 ASSERT	Étude de dosage de 12 semaines visant à vérifier l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité chez des patients atteints d'une cardiopathie stable	299	Terminé	4e trimestre 2009	4e trimestre 2010
Phase 1b/2a	Innocuité, tolérabilité et efficacité lors de l'administration de doses multiples pendant 28 jours chez des bénévoles en bonne santé ayant un faible taux de HDL	72	Terminé	3e trimestre 2008	3e trimestre 2009
Phase 1 BE	Dose unique bio-équivalente avec comparaison du médicament sous forme de capsule et de comprimé	9	Terminé	3e trimestre 2009	s.o.
Phase 1 BE	Dose unique bio-équivalente	7	Terminé	3e trimestre 2009	4e trimestre 2009

Essai	Résumé	Patients	Statut	Début	Publication des données
Phase 1a	Premier essai chez l'humain à dose unique ascendante et dose multiple pendant 7 jours	80	Terminé	4e trimestre 2007	1er trimestre 2008

Essai clinique de phase 1a - Complété

Les objectifs principaux de l'essai de phase 1a étaient d'examiner l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de RVX-208. Cette étude a atteint ces objectifs avec succès. De plus, l'analyse de 24 bénévoles en bonne santé dans la branche C de l'essai de 7 jours a montré une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo au niveau des variables clés évaluées. Les points saillants de l'étude comprenaient une augmentation des taux sériques des bénévoles en bonne santé de pré-bêta HDL de plus de 30 %, un écoulement de cholestérol à plus de 10 %, une production sérique d'Apo A-I à plus de 10 %, et un HDL-cholestérol à plus de 10 % (pas significatif du point de vue statistique) par rapport au placebo.

Ces résultats, lorsqu'on applique l'allométrie, sont similaires aux résultats obtenus dans les études antérieures sur les singes verts d'Afrique.

Essai clinique de phase 1b/2a - Complété

L'essai de phase 1b/2a a testé RVX-208 pendant 28 jours dans trois branches de dosage différent : une branche à faible dose réunissant 24 sujets, une branche à dose croissante réunissant 24 sujets, et une branche à dose élevée réunissant 24 sujets. L'essai était une étude à double insu, d'innocuité et de tolérance qui vérifiait la pharmacocinétique et les effets pharmacodynamiques précoces de RVX-208. Cet essai a aussi examiné les marqueurs précoces du transport inverse du cholestérol, comme l'Apo A-I, le HDL-cholestérol, le pré-bêta HDL et les sous particules alpha HDL. Environ la moitié des sujets avaient de faibles taux de HDL-cholestérol au début.

Les résultats de l'étude de phase 1b/2a ont montré que RVX-208 était sûr et tolérable. Il est important de noter que RVX-208 a atteint son point d'aboutissement primaire en augmentant la production plasmatique d'Apo A-I, la protéine cardio-protectrice clé du HDL.

Les points saillants de l'étude sont les suivants :

- le point d'aboutissement primaire, l'augmentation de l'Apo A-I dans le plasma par rapport au placebo, a atteint une fourchette chez tous les sujets située entre 5,1 % et 10,4 % à toutes les doses aux jours 8 et 28, respectivement.

- à la plus faible dose de 1mg/kg deux fois par jour chez les sujets ayant un faible taux de HDL-cholestérol, l'augmentation plasmatique de l'Apo A-I a atteint une importance statistique de 5,7 % ($p<0,05$) au jour 8 et de 7,8 % ($p<0,05$) au jour 28.

- un marqueur essentiel dans le transport inverse du cholestérol, les particules Alpha-1 HDL, ont fait preuve d'une importance statistique élevée avec une augmentation de 46,7 % ($p<0,004$), chez tous les sujets et de 57,2 % ($p<0,02$) dans la branche recevant la faible dose par rapport au placebo, au jour 28.

- les paramètres pharmacocinétiques de RVX-208 étaient reliés à la dose lors de l'administration orale.

- RVX-208 s'est montré compatible avec la simvastatine (40 mg).

- soixante-dix des soixante-douze patients ont terminé l'essai. Un sujet n'a pas terminé l'essai pour des raisons personnelles et l'autre n'a pas terminé l'essai en raison d'un effet indésirable grave, une cholécystite (calculs biliaires), qui n'avait pas de lien avec le médicament de l'étude.

Phase 1 : BE Comparaison du dosage du médicament sous forme de suspension et de capsule – Complétée

La phase 1 de bio-équivalence de l'étude a été conçue pour vérifier la pharmacocinétique de RVX-208 sous forme de capsule après l'administration d'une dose unique à des bénévoles mâles en bonne santé. L'analyse pharmacocinétique des bénévoles en bonne santé après l'administration d'une dose unique de 200 mg de RVX-208, montre que l'exposition systémique (aire sous la courbe) et la concentration plasmatique maximale sont similaires entre la suspension préparée à partir de poudre dans un flacon et la capsule sur un estomac plein et plus faibles lorsque le sujet est à jeun.

Phase 1 : BE Comparaison du dosage du médicament sous forme de suspension et de comprimé – Complétée

La phase 1 de bio-équivalence de l'étude a été conçue pour vérifier la pharmacocinétique de RVX-208 sous forme de comprimé après l'administration d'une dose unique à des bénévoles mâles en bonne santé. L'analyse pharmacocinétique préliminaire des bénévoles en bonne santé après l'administration d'une dose unique de 200 mg de RVX-208, montre que l'exposition systémique (aire sous la courbe) et la concentration plasmatique maximale sont similaires entre la suspension préparée à partir de poudre dans un flacon et le comprimé sur un estomac plein.

Phase 2 de l'essai clinique ASSERT – Complétée

L'essai clinique ASSERT est une étude américaine randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et multicentrique d'une durée de 13 semaines réunissant 299 patients ayant une coronaropathie stable. Le point d'aboutissement primaire de l'étude était l'augmentation du taux plasmatique d'Apo A-I chez les patients par rapport au groupe sous placebo, après l'administration de RVX-208 pendant trois mois. Les autres objectifs étaient d'examiner l'innocuité et la tolérabilité de RVX-208 et de comparer le lien entre la dose et le temps de réponse pour l'Apo A-I, et d'examiner aussi les marqueurs clés du transport inverse du cholestérol impliqués dans la fonctionnalité du HDL.

En novembre 2010, nous avons annoncé les excellents résultats de la phase 2 de l'essai clinique ASSERT au cours de la American Heart Association Scientific Sessions de 2010. L'essai ASSERT a démontré que les trois biomarqueurs clés du processus de transport inverse du cholestérol montraient une amélioration constante proportionnelle à la dose administrée. L'essai montrait une augmentation reliée à la dose, bien que non significative du point de vue statistique, de l'Apo A-I, le point d'aboutissement primaire de l'essai. L'essai a aussi montré une augmentation statistiquement significative du HDL-cholestérol, y compris des particules alpha 1 ou du HDL fonctionnel, et une augmentation statistiquement très significative des grosses particules HDL. Le transport inverse du cholestérol est un processus métabolique suivant lequel le cholestérol accumulé est transporté de la paroi artérielle vers le foie pour être excrété, ce qui a pour effet de réduire ou de prévenir l'athérosclérose. Aux doses plus élevées, l'Apo A-I a augmenté de 5,6 % avec une valeur statistique de $p = 0,06$ par rapport au placebo. Chez tous les sujets, l'Apo A-1 a montré une tendance à augmenter aux doses plus élevées avec une valeur statistique de $p = 0,035$. L'Apo A-I et les autres particules de HDL ont continué à augmenter à la fin de l'étude de 12 semaines. Aussi bien l'augmentation de 8,3 % du HDL-cholestérol et celle de 21,1 % des grosses particules de HDL étaient statistiquement très significatives, soit de $p<0,01$ et $p<0,001$, respectivement. Ces augmentations prononcées liées aux HDL, par l'intermédiaire de la production d'Apo A-I sont importantes, car elles

surviennent plus tard au cours du processus de transport inverse du cholestérol et indiquent le potentiel de régression de la plaque.

Dans la sous-population de patients présentant un risque élevé, les patients qui avaient un taux de HDL $\leq$ 45 mg/dL, la dose du milieu de 200 mg a donné l'augmentation la plus prononcée de 12 % par rapport aux chiffres de départ de l'Apo A-1 ($p<0,02$), aux 21 % des HDL ($p<0,015$) et aux 32 % des grosses particules de HDL ($p<0,018$). Ces résultats nous ont aidés à mieux cibler la population de patients, et à mieux doser RVX-208 dans la cadre de la phase 2b de l'essai ASSURE. Si on regarde tous les patients, on a observé des incidents de taux élevés des enzymes hépatiques alanine amino transférase (ALT) qui dépassaient de trois fois la limite supérieure normale, chez 18 des 225 patients d'ASSERT. Une augmentation du taux de bilirubine, ce qui indique la présence d'une lésion hépatique, n'a été observée chez aucun patient. Chez les patients ciblés présentant un risque élevé, ceux ayant un taux de HDL en-dessous de 45 mg/dL, et qui recevaient un nouvel agent phare de la famille des statines à une dose non maximale, seulement un patient sur 45 a eu un taux d'alanine amino transférase dépassant de trois fois la limite supérieure normale. Ce patient a subi une chirurgie au cours de l'essai et a reçu un anesthésique (Disfluran) pour son opération ainsi que de fortes doses de Tylenol après l'opération; deux agents connus comme provoquant des signes de taux élevé d'alanine amino transférase. Lors de la mesure de l'innocuité biochimique, à toutes les doses, le taux d'alanine amino transférase était le plus élevé à la huitième semaine et baissait à la dixième et à la douzième semaine, ce qui vraisemblablement indique une adaptation du foie à la situation ou que le taux élevé d'alanine amino transférase était transitoire. Les incidents de taux élevé d'alanine amino transférase étaient significativement moins fréquents chez les patients qui recevaient des nouveaux agents phares de la famille des statines, à des doses non maximales. Chez ces patients, les niveaux ciblés des marqueurs clés du transport inverse du cholestérol ont été maintenus ou se sont améliorés à ces combinaisons de dosage par rapport à la coadministration de fortes doses de statines. Nous sommes partie du principe que ces résultats étaient importants, novateurs, et compréhensibles étant donné que le site d'action de RVX-208 favorisant la production des nouvelles particules d'Apo A-I se situe dans le foie. Nous avons inclus ces résultats importants de l'essai ASSERT dans la conception de l'essai ASSURE et nous assurons que l'innocuité et l'efficacité ciblée restent notre point de focalisation primaire dans le processus de mise au point future de ce médicament.

Phase 2b de l'essai clinique SUSTAIN – Complétée

SUSTAIN était un essai clinique randomisé, à double insu, avec contrôle parallèle, contrôlé par placebo et multicentrique d'une durée de 24 semaines, réunissant 176 sujets atteints d'une cardiopathie avérée et continuant à présenter un risque élevé d'événement cardio-vasculaire à répétition. Tous les patients qui ont participé à SUSTAIN avaient un faible taux de HDL-C et ont reçu un traitement standard comprenant jusqu'à 40 mg d'atorvastatine ou 20 mg de rosuvastatine. Les patients ont reçu 200 mg/jour de RVX-208 ou le placebo, pour pouvoir évaluer les tendances lipidiques et l'innocuité. De plus, d'autres biomarqueurs du transport inverse du cholestérol ont été examinés. Le point d'aboutissement primaire de SUSTAIN était la modification du HDL-C par rapport au début, après avoir reçu RVX-208 pendant 24 semaines en comparaison au placebo. Les points d'aboutissement secondaires comprenaient la modification de l'Apo A-I, du LDL-C, du non-HDL-C, de l'apo B, des TG et des sous-catégories de HDL. L'essai clinique SUSTAIN a été mené en Afrique du Sud.

En septembre 2011, nous avons commencé l'inscription et le dosage des patients pour SUSTAIN.

En août 2012, nous avons annoncé que SUSTAIN avait rempli ses points d'aboutissement primaire et secondaire. RVX-208 augmentait de façon significative le HDL-C ($p = 0,001$), le point d'aboutissement primaire de l'essai clinique SUSTAIN. L'essai clinique SUSTAIN a aussi rempli son point d'aboutissement secondaire, en ayant une augmentation du taux d'Apo A-I ($p = 0,002$) et des grosses particules de HDL ($p = 0,02$). Ces deux résultats étaient considérés comme étant des facteurs importants

en ce qui concerne l'amélioration de l'activité du transport inverse du cholestérol. L'essai clinique SUSTAIN a aussi montré que l'augmentation des ALT signalée dans des essais antérieurs était peu fréquente et transitoire et qu'aucune nouvelle augmentation n'était observée au-delà de la 12e semaine des 24 semaines de l'essai.

Phase 2b de l'essai clinique ASSURE – Complétée; Analyse des données en cours

ASSURE (Apo A-I Synthesis Stimulation in Acute Coronary Syndrome patients) était un essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo et multicentrique d'une durée de 26 semaines qui a examiné les effets précoces, induits par RVX-208, de la production d'Apo A-I sur la réduction de la plaque d'athérosclérose chez les patients atteints de coronaropathie ayant un faible taux de HDL-C.

Nous avons ouvert le premier site pour l'essai ASSURE en février 2010. À l'origine, l'essai ASSURE devait être mené dans 15 à 20 sites et réunir, pour la phase de dosage, environ 120 patients atteints d'un syndrome coronarien aigu recevant un traitement standard; cet essai devait examiner les effets de RVX-208 sur les lipides par rapport à un placebo. Chez la moitié des patients la modification de l'athérosclérose (c'est-à-dire, changement du volume de la plaque et de sa composition) devait être évaluée. L'objectif primaire de cet essai était de déterminer l'effet de RVX-208 sur trois mois pour ce qui était de la modification des taux plasmatiques de l'Apo A-I chez les patients ayant eu récemment un syndrome coronarien aigu et qui avaient nécessité une coronarographie, par rapport au placebo. Le deuxième objectif de cet essai était d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du médicament en examinant les effets secondaires, et aussi d'évaluer l'effet de RVX-208 sur les autres paramètres lipidiques.

En mai 2010, comme la phase de dosage d'ASSERT avait pris fin cinq mois plus tôt que prévu, nous avons annoncé que nous avions l'intention d'utiliser les résultats pertinents d'ASSERT, comme le schéma de dosage optimal, pour concevoir ASSURE. Les inscriptions à l'essai ASSURE ont été volontairement arrêtées de façon temporaire pour nous permettre d'en apprendre potentiellement davantage et de cibler les procédures d'inscription.

En septembre 2010, nous avons annoncé la modification de la conception d'ASSURE, dans le but de démontrer plus fortement l'efficacité de RVX-208. Voici les changements clés effectués pour ASSURE :

- augmentation du nombre de patients de 120 à plus de 230 (augmenté à plus de 300 par la suite);
- tous les patients devaient subir une évaluation à l'aide d'une échographie intra-vasculaire plutôt que les 60 prévus au départ;
- le nombre de sites utilisés pour l'essai est passé de 20 à environ 45;
- l'essai devait être mené dans plusieurs pays;
- l'essai devait comprendre seulement des patients ayant un taux faible de HDL; et
- le point d'aboutissement primaire de l'essai a été changé pour cibler la diminution de la plaque.

En juin 2011, nous avons annoncé que nous avions identifié plus de 60 sites cliniques dans huit pays pour l'essai ASSURE, et que nous avions commencé les demandes d'autorisation requises à l'échelle nationale. Au total, 310 patients devaient participer à ASSURE; 77 d'entre eux devaient recevoir le placebo et 233 devaient recevoir 100 mg de RVX-208 deux fois par jour. Le point d'aboutissement primaire d'ASSURE était les résultats des échographies intra-vasculaires permettant de connaître le pourcentage de changement du volume d'athérome entre le début de l'essai et la 26e semaine. Les objectifs secondaires d'ASSURE étaient l'innocuité et la tolérabilité de RVX-208, en se fondant sur les effets secondaires et l'effet de RVX-208 sur les paramètres lipidiques du HDL et du non-HDL.

Les sites de l'essai ASSURE ont commencé leur activité en septembre 2011, et les inscriptions des patients et le dosage d'ASSURE ont débuté en novembre 2011.

Nous avons achevé les inscriptions (323 patients) d'ASSURE en septembre 2012.

En juin 2013, nous avons annoncé qu'ASSURE n'avait pas rempli son point d'aboutissement primaire. À savoir une variation de -0,6 % du volume d'athérome, tel que déterminé par les échographies intra-vasculaires. Le groupe traité par RVX-208 a eu une diminution de la plaque de -0,4 % (p = 0,08). Le groupe de patients recevant le traitement actif a rempli les points d'aboutissement secondaires de diminution du volume total (coronarien) d'athérome et d'augmentation de l'Apo A-I et du HDL cholestérol. Les résultats inattendus obtenus avec le placebo, ainsi que l'analyse des données attendues mentionnées dans le plan d'analyse statistique et l'analyse préliminaire seront examinés plus en profondeur pour préparer une évaluation exhaustive et complète des données de l'essai dans le contexte des technologies actuelles et antérieures visant à faire diminuer l'athérosclérose.

Pré-diabète sucré – Essai commencé en octobre 2012; données de première ligne attendues au 1er semestre 2014

En octobre 2012, nous avons commencé un essai clinique préliminaire de phase 2 chez des patients atteints de pré-diabète sucré pour examiner les effets de RVX-208 et de la production d'Apo A-I sur le métabolisme du glucose. Cet essai s'effectue en collaboration avec le Baker IDI Heart & Diabetes Institute de Melbourne en Australie, et il examine la sécrétion d'insuline, la sensibilité insulinique et d'autres paramètres importants chez des individus atteints de pré-diabète sucré. Vingt patients seront inscrits en Australie, et les données sont attendues au cours du premier semestre de 2014.

Historique de l'entreprise sur les trois dernières années

Les principaux évènements suivants ont eu de l'influence sur le développement général des affaires de notre entreprise au cours des trois dernières années financières.

Mise au point des produits

Essais cliniques

ASSERT

Tel que nous l'avons mentionné à la rubrique « Développement général de l'activité », nous avons achevé l'inscription des patients dans l'essai ASSERT en février 2010, et nous avons annoncé les excellents résultats d'ASSERT en novembre 2010.

SUSTAIN

Tel que nous l'avons mentionné à la rubrique « Développement général de l'activité », nous avons commencé les inscriptions et le dosage des patients pour SUSTAIN en septembre 2011; nous avons achevé les inscriptions dans l'essai SUSTAIN en novembre 2011, et nous avons terminé le dosage des patients pour SUSTAIN en mai 2012.

Également, tel que nous l'avons mentionné à la rubrique « Développement général de l'activité », nous avons annoncé, en août 2012, que SUSTAIN avait rempli ses points d'aboutissement primaire et secondaire.

ASSURE

Tel que nous l'avons mentionné à la rubrique « Développement général de l'activité », le premier site d'ASSURE a été activé en février 2010; en mai 2010, les inscriptions à l'essai ASSURE ont été volontairement arrêtées de façon temporaire pour nous permettre d'en apprendre potentiellement davantage et de cibler les procédures d'inscription; en septembre 2010, nous avons annoncé la modification de la conception de l'essai ASSURE, dans le but de démontrer plus fortement l'efficacité de RVX-208. En juin 2011, nous avons annoncé que nous avions identifié plus de 60 sites cliniques dans huit pays pour l'essai ASSURE, et que nous avions commencé les demandes d'autorisation requises à l'échelle nationale. Les sites de l'essai ASSURE ont commencé leur activité en septembre 2011, et les inscriptions des patients et le dosage d'ASSURE ont débuté en novembre 2011. Nous avons achevé les inscriptions (323 patients) d'ASSURE en septembre 2012. En juin 2013, nous avons annoncé qu'ASSURE n'avait pas rempli son point d'aboutissement primaire, mais qu'il avait rempli ses points d'aboutissement secondaires.

Pré-diabète sucré

Tel que nous l'avons mentionné à la rubrique « Développement général de l'activité », en octobre 2012, nous avons commencé un essai clinique préliminaire de phase 2 chez des patients atteints de pré-diabète sucré pour examiner les effets de RVX-208 et de la production d'Apo A-I sur le métabolisme du glucose.

Propriété intellectuelle

En 2011, le Patent and Trademark Office des États-Unis a émis un brevet pour RVX-208, comprenant la composition des matières de RVX-208. En 2012, le Patent and Trademark Office des États-Unis a émis quatre brevets, y compris un brevet concernant la fabrication de RVX-208. En 2013, le Patent and Trademark Office des États-Unis a émis un brevet concernant les maladies inflammatoires.

Employés

Au 30 avril 2013, nous avions 40 employés à temps plein faisant partie du personnel scientifique, de direction et d'administration, dont la majorité participe aux activités de recherche et de développement.

Mode d'action

En avril 2012, nous avons annoncé le mode d'action selon lequel RVX-208 augmentait la production d'Apo A-I. Nos données montrent que RVX-208 est un inhibiteur des protéines du bromodomaine et du domaine extra terminal (BET). RVX-208 agit sur les protéines BET, y compris BRD4, un des membres de la famille des protéines BET, ce qui entraîne une augmentation de la transcription du gène Apo A-I qui est suivie par une plus grande production de protéines Apo A-I. Les protéines BET sont des éléments essentiels de l'« épigénétique », un important mécanisme visant à réguler l'expression génétique. Les divers processus épigénétiques s'effectuent grâce aux protéines, y compris les protéines BET qui agissent de concert avec l'ADN pour les rendre actives ou inactives au niveau de la transcription. Ce contrôle épigénétique de l'expression génétique joue un rôle essentiel dans l'évolution et la progression de nombreuses maladies humaines.

Conseil d'administration, comité consultatif scientifique, comité consultatif clinique et direction

En septembre 2010, M. Kenneth Zuerblis a été nommé à notre conseil d'administration. Antérieurement, M. Zuerblis avait occupé le poste de chef des finances et de vice-président principal chez ImClone Systems Inc., avant son acquisition par Eli Lilly. M^{me} Stella Thompson et M. Jan Gray n'ont pas présenté

leur candidature pour être réélus à notre conseil d'administration. Par la suite, M. Wayne Chiu a quitté son poste au conseil d'administration, pour que le conseil continue à compter seulement six membres.

En décembre 2010, le docteur Eldon R. Smith OC, MD, FRCPC, FCAHS, FAHA, FIACS a été nommé à notre conseil d'administration. De 1992 à 1997, le docteur Smith a été le doyen de la faculté de médecine de l'université de Calgary. De 1997 à 2010, il a été rédacteur en chef du *Journal canadien de cardiologie*. Le docteur Smith est président du conseil consultatif stratégique du Libin Cardiovascular Institute d'Alberta depuis 2004, et entre 2006 et 2010, il a été choisi par le gouvernement fédéral pour diriger l'élaboration d'une stratégie nationale pour la santé et les maladies cardiovasculaires.

En décembre 2010, le docteur William Cochrane a quitté son poste à notre conseil d'administration. Le docteur Peter Johann a été nommé président du conseil pour remplacer le docteur Cochrane.

En juin 2011, le professeur H. Bryan Brewer, cardiologue et directeur de la Lipoprotein and Atherosclerosis Research au Cardiovascular Research Institute de Washington (District de Colombie), a été nommé à notre comité directeur clinique.

En juillet 2012, nous avons créé un comité consultatif scientifique et clinique pour les maladies neuro-dégénératives. Le conseil, présidé par le docteur Bengt Winblad, fournira des conseils et l'orientation à l'égard de tous les aspects du programme de développement.

Financement

Appel public à l'épargne

En juin 2011, nous avons mené à bien un appel public à l'épargne visant 7 millions d'unités au prix de 1,80 $ CA l'unité pour un produit brut de 13,0 millions de dollars américains (12,6 millions de dollars canadiens). Chaque unité comprenait une action ordinaire et 0,5 bon de souscription d'action ordinaire. Chaque bon de souscription pouvait être exercé au prix de 2,25 $ CA l'action pendant une période de cinq ans à partir de la date de clôture.

Placement privé

En novembre 2011, nous avons mené à bien un placement privé visant 14 819 476 actions ordinaires au prix de 1,18 $ CA chacune pour un produit brut d'environ 16,9 millions de dollars américains (17,5 millions de dollars canadiens).

Convention de placement de capitaux propres

En janvier 2012, nous avons signé une convention de placement de capitaux propres (la « CPCP ») avec JonesTrading Canada Inc., en tant que placeur pour compte pour vendre jusqu'à 15 millions d'actions ordinaires de Resverlogix (« actions ACM »), à notre seule appréciation, à l'occasion, au prix courant du marché au moment de la vente, sans escompte, pendant la période où la CPCP est en vigueur. En vertu de la CPCP, nous avons aussi nommé JonesTrading Institutional Services LLC et MLV & Co LLC comme placeurs pour compte américains pour vendre jusqu'à 10 millions d'actions ordinaires supplémentaires de Resverlogix, à notre seule appréciation, à l'occasion, à un prix fixe déterminé à ce moment-là, aux souscripteurs de certains territoires à l'extérieur du Canada, au cours de la période de validité de la CPCP. La CPCP restera en vigueur jusqu'en novembre 2013, sauf s'il y est mis fin plus tôt conformément à ses modalités. Les actions ACM seront vendues au moyen d'opérations qui seront « des placements au cours du marché », y compris les ventes effectuées à la Bourse de Toronto et à d'autres marchés boursiers présents au Canada. Le moment des ventes d'actions ACM et le nombre d'actions vendues restent à notre

entière appréciation. Les placeurs pour compte n'achètent pas des actions de Resverlogix à titre de contrepartistes en vertu de la CPCP.

Nous avons le droit de vendre jusqu'à un maximum d'environ 11,0 millions de dollars canadiens d'actions ACM, et le nombre d'actions ACM vendues pendant un jour de bourse ne doit pas dépasser 25 % du volume de négociation total des actions ordinaires ce jour de bourse-là. Au 30 juillet 2013, nous avions vendu 0,6 million d'actions ACM pour un produit brut de 1,8 million de dollars canadiens.

La CPCP ne nous oblige pas à émettre des actions maintenant ou plus tard, et ne nous empêche pas non plus de signer d'autres accords de financement ou d'expansion des affaires. Au moment où nous avons signé la CPCP en janvier 2012, nous avons annulé notre convention de souscription garantie avec YA Global Master SPV Ltd.

Prêt de Citibank

En août 2012, nous avons conclu une convention de prêt de 25 millions de dollars canadiens avec Citibank, N.A. (« Citibank »). Nous avons reçu 25 millions de dollars canadiens à la clôture du prêt. En mars 2013, nous avons conclu une convention de prêt modifiée et mise à jour avec Citibank, ce qui a permis d'augmenter le prêt que Citibank avait antérieurement consenti à Resverlogix, qui est passé de 25 millions de dollars canadiens à 38,8 millions de dollars canadiens. Le prêt de 38,8 millions de dollars canadiens est remboursable à l'échéance le 28 août 2017, et il peut être remboursé en totalité ou en partie après le 27 août 2013 sans pénalité. L'intérêt sur le prêt est payable annuellement à terme échu au taux annuel de 4,5 % pour la première année du prêt et, par la suite, au taux correspondant au taux swap LIBOR de un an en dollars canadiens majoré de 3,14 %, lequel est recalculé chaque année. Le prêt est assuré par une lettre de garantie irrévocable de 38,8 millions de dollars canadiens d'Eastern Capital Limited (« Eastern »), qui sera maintenue jusqu'à l'échéance du prêt.

Relativement à la lettre de garantie irrévocable de 25 millions de dollars canadiens, nous avons convenu d'indemniser Eastern de l'ensemble des obligations, frais et dépenses découlant de tout paiement versé à Citibank aux termes de la lettre de garantie de 38,8 millions de dollars canadiens et avons mis en gage les brevets qui nous ont été délivrés ainsi que certaines pertes et catégories fiscales en faveur d'Eastern en garantie de ses obligations dans le cadre de l'indemnisation. Nous avons émis 1 320 000 bons de souscription d'actions à Eastern en août 2012 et 728 640 bons de souscription d'actions supplémentaires en mars 2013. Nous avons également convenu de payer des frais de garantie à Eastern d'un montant de 0,03 % par année sur le montant en capital global quotidien moyen de la lettre de garantie émise et inutilisée. Les bons de souscription émis en août 2012 peuvent être exercés au prix de 1,58 $ CA et expirent le 27 août 2017. Quant aux bons de souscription émis en mars 2013, ils peuvent être exercés au prix de 2,38 $ CA et expirent le 8 mars 2018.

Faits récents

ASSURE

En juin 2013, nous avons annoncé qu'ASSURE n'avait pas atteint son point d'aboutissement primaire, tel que cela a été expliqué antérieurement à la rubrique « Développement général de l'activité ».

Nous effectuons actuellement une évaluation exhaustive des données. Les résultats d'ASSURE, et de SUSTAIN, nous permettront d'améliorer notre compréhension à propos des propriétés de RVX-208 chez l'humain grâce à une vaste analyse de la plaque d'athérome coronarienne, de l'innocuité, de la pharmacocinétique, des effets ciblés chez des groupes de patients déterminés, et des marqueurs du transport inverse du cholestérol qui montre la fonctionnalité améliorée du HDL. Ces essais offriront

également des éclaircissements supplémentaires sur les associations à dose fixe (« FDC ») de RVX-208 avec certaines statines.

Nous choisirons la méthode optimale pour associer RVX-208, afin qu'il puisse être développé à son plein potentiel pour le traitement des conditions cliniques. Nos principaux objectifs à court terme sont d'effectuer une analyse exhaustive des données et de commencer les discussions concernant l'association du produit, puisque nous pensons que le fait d'associer RVX-208 devrait très probablement générer la meilleure valeur pour les actionnaires. Nous avons l'intention de réunir un petit montant supplémentaire de capitaux par l'intermédiaire du CPCP ou encore de financer les opérations pendant que nous nous efforçons de trouver une association pour RVX-208; et nous avons commencé à minimiser les dépenses non essentielles.

Réorganisation de RVX Therapeutics Inc.

Le 3 juin 2013, nous nous sommes restructurés en deux sociétés. Toutes les activités de recherche et de développement de Resverlogix liées à sa technologie de plateforme épigénétique sont passées chez Zenith, une société nouvellement créée. Cette réorganisation a été réalisée au moyen d'un plan d'arrangement approuvé par le tribunal (« Arrangement ») en vertu de la loi intitulée *Business Corporations Act* (Alberta).

RVX Therapeutics, qui était une filiale en propriété exclusive de Resverlogix avant l'entrée en vigueur de l'Arrangement, possédait tous les actifs. En vertu du plan d'arrangement, tous les droits légaux et bénéficiaires de Resverlogix, ses titres et ses parts, et ses actions de RVX Therapeutics, ont été transférés à Zenith, et Zenith a émis aux actionnaires de Resverlogix, des actions de Zenith entièrement libérées et non susceptibles d'appels subséquents, sur la base d'une (1) action de Zenith pour chaque action ordinaire de Resverlogix émise et en circulation juste avant l'entrée en vigueur de l'Arrangement. Dès l'achèvement de l'Arrangement, les actionnaires de Resverlogix avaient une action de Resverlogix et une action de Zenith pour chaque action ordinaire de Resverlogix, et ce juste avant l'entrée en vigueur de l'Arrangement. En vertu de l'Arrangement, RVX Therapeutics est devenue une filiale en propriété exclusive de Zenith.

En plus du transfert des actions de RVX Therapeutics, dans le cadre de l'Arrangement, Resverlogix a transféré 19,1 millions de dollars américains qui étaient dus à Resverlogix par RVX Therapeutics et 10 millions de dollars canadiens en espèces à Zenith, afin que lors de l'entrée en vigueur de l'Arrangement, RVX Therapeutics ne soit plus endettée envers Resverlogix et que Zenith ait une capitalisation de départ.

En vertu de l'Arrangement, Zenith a aussi reçu des actions privilégiées de Resverlogix avec redevance, ce qui fournit à Zenith des dividendes fondés sur un pourcentage des revenus nets d'Apo, le cas échéant, à savoir :

- 6 % de l'ensemble des revenus nets d'Apo pour la période applicable qui est inférieur ou égal à 1 milliard de dollars américains;

- 8 % de l'ensemble des revenus nets d'Apo pour la période applicable qui est de plus de 1 milliard de dollars américains mais qui est inférieur ou égal à 2 milliards de dollars américains;

- 10 % de l'ensemble des revenus nets d'Apo pour la période applicable qui est de plus de 2 milliards de dollars américains mais inférieur ou égal à 5 milliards de dollars américains; et

- 12 % de l'ensemble des revenus nets d'Apo pour la période applicable qui est supérieur à 5 milliards de dollars américains.

Entente d'obligation et de service

En vertu d'une entente d'obligation et de service datée du 3 juin 2013, et en vigueur depuis le 1er mai 2012 entre la société et RVX Therapeutics, la Société a vendu, attribué et transféré à RVX Therapeutics tous ses droits, titres et intérêts, et ses droits de propriété intellectuelle transférée et de technologie transférée pour un montant de 8,5 millions de dollars américains, payable par RVX Therapeutics à la société au moyen de l'émission d'un billet à ordre.

La société a également accepté, sur une base non-exclusive, d'effectuer des recherches pour RVX Therapeutics, ainsi que des tâches administratives connexes et de fournir de temps en temps les services d'aide juridique demandés par RVX Therapeutics, ou tel qu'invoqué dans tout énoncé de travail préparé par les deux parties, pendant une durée initiale de trois (3) ans, qui se renouvellera automatiquement chaque année pour une période de un (1) an, sauf si l'une des parties fournit à l'autre un avis écrit de non-renouvellement au moins soixante (60) jours avant la fin de la période en cours. L'entente d'obligation et de service peut être consultée sur SEDAR au www.sedar.com.

Entente de droits d'utilisation modifiée et ajustée

En vertu de l'entente de droits d'utilisation modifiée et ajustée datée du 3 juin 2013 entre la société et RVX Therapeutics (l'« entente de droits d'utilisation modifiée et ajustée »), Resverlogix a octroyé à RVX Therapeutics, en vertu des brevets et du savoir-faire autorisés, l'autorisation mondiale de développer, fabriquer, gérer, vendre, distribuer ou autrement commercialiser les produits autorisés dans un champ résiduel et est tenue par la portée d'une déclaration valide. L'entente de droits d'utilisation modifiée et ajustée peut être consultée sur SEDAR au www.sedar.com.

Vous trouverez ci-dessous la liste des demandes de brevets autorisés par la société à RVX Therapeutics :

- Flavonoïdes et isoflavonoïdes pour la prévention et le traitement des maladies cardio-vasculaires

  Cette famille de brevets comprend les brevets émis et les demandes de brevets pour les composants (composés polyphénoliques qui ne surviennent pas naturellement, principalement les flavonoïdes et leurs analogues) qui régulent l'Apo A-I, et son utilisation dans le traitement des maladies cardio-vasculaires et des maladies connexes, y compris les troubles lipidiques et liés au cholestérol.

- Stilbènes et chalcones pour la prévention et le traitement des maladies cardio-vasculaires

  Cette famille de brevets comprend les brevets émis et les demandes de brevets pour les composants (composés polyphénoliques qui ne surviennent pas naturellement, principalement les stilbènes et leurs analogues) qui régulent l'Apo A-I, et son utilisation dans le traitement des maladies cardio-vasculaires et des maladies connexes, y compris les troubles lipidiques et liés au cholestérol.

- Compositions pharmaceutiques pour la prévention et le traitement de maladies complexes et la libération de ces dernières au moyen de dispositifs médicaux à insertion.

  Cette famille de brevets comprend les brevets émis et les demandes de brevets pour les composants (principalement les composés ressemblant aux polyphénols) et leur utilisation dans le traitement des maladies inflammatoires en inhibant certains marqueurs présents dans les états inflammatoires,

y compris l'inflammation de type vasculaire, et le traitement des maladies inflammatoires et cardio-vasculaires.

- Composants pour la prévention et le traitement des maladies cardio-vasculaires

  Cette famille de brevets comprend les demandes de brevets pour les nouveaux composants non naturels (principalement les quinazolinones), qui sont utiles dans la régulation de l'expression de l'Apo A-I, et son utilisation dans le traitement et la prévention des maladies cardio-vasculaires et des maladies connexes, y compris les troubles lipidiques et liés au cholestérol, comme l'athérosclérose.

- Composants pour la prévention et le traitement des maladies cardio-vasculaires

  Cette famille de brevets comprend les demandes de brevets pour les nouveaux composants non naturels (principalement les quinazolinones) et leur utilisation dans le traitement des maladies inflammatoires en inhibant certains marqueurs d'états inflammatoires, y compris l'inflammation de type vasculaire, et le traitement des maladies inflammatoires et vasculaires.

- Nouveaux agents anti-inflammatoires

  Cette famille de brevets comprend les demandes de brevets pour les nouveaux composants non naturels (principalement les quinazolinones) et leur utilisation dans la régulation des marqueurs inflammatoires comme IL-6 et/ou VCAM-1, et leur utilisation dans le traitement et/ou la prévention des maladies inflammatoires et cardio-vasculaires, et les maladies connexes, comme l'athérosclérose, l'asthme, l'arthrite, le cancer, la sclérose en plaques, le psoriasis, et les maladies auto-immunes.

- Nouveaux composants utiles dans la synthèse des benzamides

  Cette demande de brevet provisoire comprend des nouveaux composants utiles à la synthèse des analogues des benzamides et leur utilisation dans la synthèse de composants plus avancés.

Dès que la société aura avisé RVX Therapeutics, en toute bonne foi, qu'elle est sur le point de commencer des études d'habilitation pour une DNR pour un agent pharmaceutique déterminé dans un champ thérapeutique d'Apo A-I, le permis de RVX Therapeutics concernant cet agent pharmaceutique en particulier prendra fin.

Redevances

Le tableau qui suit montre les redevances payables par RVX Therapeutics à la société en vertu de l'entente de droits d'utilisation modifiée et ajustée :

Pourcentage	Revenu net du bénéficiaire
1,0 %	0 - 200 millions de dollars
2,0 %	200 - 400 millions de dollars
3,0 %	400 - 600 millions de dollars
4,0 %	600 - 800 millions de dollars
5,0 %	800 millions de dollars et plus

Entente de service de conseil en gestion

En vertu d'une entente de service de conseil en gestion datée du 3 juin 2013 entre la société et Zenith, la société fournit tous les services de gestion et d'administration relatifs à Zenith, tel que cela est

requis, mais cela ne comprend pas les services de recherche demandés par RVX Therapeutics en vertu de l'entente d'obligation et de service. La société devra recevoir des frais de gestion fondés sur les coûts de son personnel et le temps proportionné de travail des employés pour le compte de Zenith. La Société devra aussi être remboursée des coûts généraux et administratifs.

FACTEURS DE RISQUE

Un placement dans la société devrait être considéré comme très spéculatif en raison de la nature de ses activités et de son stade de développement. L'industrie de la biotechnologie peut en général être considérée comme incertaine compte tenu de sa nature. Par conséquent, les placements dans les sociétés de biotechnologie devraient être considérés comme spéculatifs. La recherche et le développement en biotechnologie comportent un niveau de risque élevé. Les risques et incertitudes présentés ci-après ne sont pas les seuls auxquels nous sommes confrontés. Des risques et des incertitudes supplémentaires dont nous n'avons pas actuellement connaissance ou qui sont actuellement considérés comme négligeables peuvent aussi nuire à notre entreprise et à nos activités et faire chuter le cours des actions de la société. Si l'un des risques suivants se concrétise, cela pourrait avoir un effet défavorable sur notre entreprise, et les incidences pourraient être considérables sur notre situation financière et nos résultats d'exploitation. Dans un tel cas, la valeur des actions de la société pourrait diminuer et les souscripteurs d'actions de la société pourraient perdre la totalité ou une partie de leur placement. Avant d'investir dans les actions de la société, les lecteurs sont invités à examiner attentivement les facteurs de risque suivants en plus des autres renseignements figurant aux présentes.

Risques propres à notre entreprise

Nous sommes une société aux premiers stades de développement. Si nous ne parvenons pas à mettre au point des produits obtenant du succès sur le plan commercial, nous pourrions être obligés de cesser nos activités.

Nous sommes aux premiers stades de développement, c'est pourquoi nous pouvons nécessiter d'importants investissements supplémentaires pour nos activités de recherche et de développement, la fabrication, les essais cliniques et la présentation de demandes aux organismes de réglementation avant l'étape de la commercialisation. Les investisseurs doivent évaluer notre entreprise à la lumière des incertitudes et des complexités que peut éprouver une société biotechnologique aux premiers stades de développement. Nos produits constitueront un échec dans les cas suivants :

- ils ne démontrent pas une innocuité ni une efficacité acceptables au cours des études précliniques et des essais cliniques ou ne respectent pas par ailleurs les normes réglementaires applicables en vue de leur homologation;
- ils n'offrent pas d'amélioration thérapeutique ou autre par rapport aux médicaments existants utilisés pour traiter la même affection ou des affections semblables;
- il n'est pas possible de les produire en quantité commerciale à un coût acceptable ni même de les produire;
- ils ne sont pas acceptés par les patients, la communauté médicale ou les tiers payeurs.

Il faut consacrer beaucoup de temps et d'importantes ressources pour procéder à la recherche et aux essais cliniques si nous voulons arriver à la mise au point d'un produit. Nous n'avons pas prouvé notre capacité à mettre au point et à commercialiser des produits. Il n'est pas certain que ces produits respecteront les normes réglementaires applicables en matière de santé, qu'ils obtiendront les homologations requises des organismes de réglementation ni i) qu'ils pourront être produits en quantité commerciale à des coûts

raisonnables ou pourront être mis en marché avec succès, ii) que nos produits obtiendront l'acceptation du marché ou iii) que notre investissement dans ces produits pourra être récupéré au moyen de ventes ou de redevances. Les problèmes qui se présentent fréquemment relativement à la mise au point et à l'utilisation de technologies nouvelles n'ayant pas fait leurs preuves et au contexte concurrentiel dans lequel nous exerçons nos activités pourraient limiter notre capacité à mettre au point des produits qui obtiennent un succès commercial.

Les résultats de la recherche à un stade peu avancé peuvent ne pas être indicatifs des résultats qui seront obtenus au cours d'étapes ultérieures d'une recherche. Si les organismes de réglementation n'approuvent pas les produits ou si la conformité à la réglementation n'est pas maintenue, il pourrait être plus difficile pour nous de commercialiser nos produits, ce qui aurait un effet nuisible sur notre entreprise et nos résultats d'exploitation. Nous pouvons échouer dans la mise au point des produits, dans l'obtention des homologations des autorités de réglementation, dans le lancement des essais cliniques ou dans la commercialisation des produits. Si nous ne sommes pas en mesure d'offrir nos produits candidats dans le commerce, nous ne réaliserons aucun revenu sur nos produits et pourrions être obligés de cesser nos activités.

Nous avons des antécédents de pertes nettes. Nous prévoyons continuer à subir d'importantes pertes nettes dans un avenir prévisible et pourrions ne jamais devenir rentables ou le rester.

À ce jour, nous n'avons comptabilisé aucun revenu de la vente de produits biopharmaceutiques et avons subi d'importantes pertes nettes au cours de chaque exercice depuis notre création, dont une perte étendue nette totale de 45,0 millions de dollars américains pour l'exercice terminé le 30 avril 2013. Au 30 avril 2013, nous avions un déficit de 189,5 millions de dollars américains. Nous prévoyons subir d'importantes pertes nettes et afficher un flux de trésorerie négatif dans un avenir prévisible. Ces pertes ont eu, et continueront d'avoir, un effet défavorable sur l'avoir de nos actionnaires et notre fonds de roulement.

Le processus de mise au point et de commercialisation de nos produits nécessite d'importants essais précliniques et cliniques ainsi que l'homologation des organismes de réglementation en vue de leur commercialisation et de leur mise en marché avant que nous puissions entreprendre la vente de produits. De plus, la commercialisation de nos produits nous obligerait à établir une organisation de vente et de commercialisation ou des relations contractuelles pour permettre des activités de fabrication de produits et d'autres activités connexes. En raison des nombreux risques et de nombreuses incertitudes associés à la mise au point et à la commercialisation de produits pharmaceutiques, nous ne pouvons prédire avec exactitude le moment ou la nature des frais futurs ou si ou quand nous serons en mesure de devenir ou de rester rentables. Actuellement, aucun de nos produits n'a été homologué en vue d'une vente commerciale et nous n'avons réalisé aucun revenu sur un produit. Nous finançons nos activités principalement au moyen de la vente de titres de participation et par une facilité de crédit. L'importance de nos pertes nettes futures dépendra, en partie, du taux de croissance ou de décroissance de nos frais et de l'importance et du taux de croissance, le cas échéant, de nos revenus. Nous prévoyons subir des pertes tant que les paiements, le cas échéant, provenant d'entreprises avec lesquelles nous collaborons, les ventes de produits ou les versements de redevances ne dégageront pas suffisamment de revenus pour financer la poursuite de nos activités. Des fluctuations des revenus, des frais et des pertes d'un trimestre à l'autre sont également à prévoir. Même si nous devenons rentables, nous pourrions ne pas être en mesure de maintenir ou d'augmenter notre rentabilité à long terme.

Nous devrons réunir d'autres capitaux à l'avenir pour financer nos activités. Si nous ne pouvons le faire, nous devrons retarder, réduire ou cesser nos activités.

Nous devrons réunir des capitaux supplémentaires pour financer nos activités et mettre au point nos produits. Nous prévoyons tenter de réunir des fonds supplémentaires au moyen de financements par

capitaux propres (notamment aux termes de la CPCP) ou par emprunt privés ou publics et/ou d'autres sources. Nos futurs besoins de capitaux seront importants et dépendront des nombreux facteurs, dont les suivants :

- la portée, le taux de progression, les résultats et les coûts de toute étude préclinique et de tout programme clinique;
- le calendrier, les coûts et les résultats des procédures réglementaires;
- le coût et le moment de la création de toute activité de vente et de commercialisation ou de tout partenariat;
- les paiements reçus aux termes de partenariats futurs;
- la poursuite ou la défense à l'occasion de revendications de brevet;
- le rythme de progression de nos programmes de recherche, de découverte et/ou de mise au point de médicaments;
- si nous commercialisons l'un de nos produits, les coûts associés à sa commercialisation;
- les technologies concurrentielles et l'évolution du marché, y compris le lancement par des tiers de nouveaux traitements sur notre marché.

Au 30 avril 2013, nous avions des liquidités de 17,5 millions de dollars américains. Après cette date, la société a transféré 10 millions de dollars canadiens à Zenith Epigenetics Corp. aux termes d'un plan d'arrangement. Au 30 avril 2013, la société avait des engagements envers la recherche et le développement de 9,6 millions de dollars américains et des obligations de location de 0,5 million de dollars américains pour les douze prochains mois. Une partie des contrats de la société peuvent être annulés sous réserve des dispositions en matière de résiliation. Après le 30 avril 2013, la société a commencé à mettre fin à certains contrats. Les coûts des améliorations locatives nets non engagés estimatifs totalisent au plus environ 1,8 million de dollars canadiens. La société est aussi tenue de verser 1,5 million de dollars canadiens en intérêt en date du 27 août 2013. Nous croyons que nos liquidités au 26 juillet 2013 ne sont pas suffisantes pour financer nos engagements contractuels au cours du prochain exercice ni pour financer nos activités commerciales prévues au cours du prochain exercice. Nous devons trouver des fonds supplémentaires par la CPCP et/ou d'autres sources de capitaux. Au 30 avril 2013, la société était autorisée à émettre 14,7 millions d'actions aux termes de la CPCP pour une somme maximale de 10,3 millions de dollars canadiens. Notre aptitude à trouver des fonds par la CPCP dépend du cours des actions de la société et des volumes de négociation sur ces actions. Le 27 juin 2013, nous avons annoncé que l'essai clinique ASSURE n'avait pas satisfait le paramètre d'évaluation primaire d'un changement de -0,6 % du volume des athéromes en pourcentage et que nous analyserions l'ensemble des données pour déterminer si le développement continu de RVX-208 dans les maladies cardiovasculaires est justifié. Cette situation pourrait nuire considérablement à notre capacité d'obtenir des capitaux. Si nous ne sommes pas en mesure de réunir des capitaux, nous devrons réduire nos besoins en liquidités en supprimant ou en reportant nos dépenses pour la recherche, le développement et les activités commerciales et nous pourrions devoir cesser nos activités.

De plus, l'évolution des circonstances pourrait faire en sorte que nous utilisions les capitaux beaucoup plus vite ou beaucoup plus lentement que ce que nous prévoyons actuellement. Nous fondons ces estimations sur des hypothèses qui peuvent se révéler inexactes et pourrions utiliser les ressources financières mises à notre disposition plus tôt que nous le prévoyons actuellement.

Rien ne garantit que nous serons en mesure d'avoir accès aux marchés financiers à l'avenir pour financer la poursuite de nos activités. Si nous ne pouvons y avoir accès à l'avenir, nous pourrions être obligés de cesser nos activités. Toute opération de financement peut comporter des modalités défavorables. Si nous réunissons des fonds supplémentaires en émettant des titres de participation, nos capitaux propres seront dilués.

Si nous réunissons des fonds supplémentaires au moyen de partenariats stratégiques, nous pourrions être obligés de renoncer à des droits à l'égard de nos produits ou de concéder des licences selon des modalités qui ne sont pas favorables pour nous.

Une conjoncture du marché instable peut avoir de graves conséquences défavorables sur notre entreprise.

Le repli économique et l'instabilité du marché récents ont rendu le contexte commercial plus volatil et plus coûteux. Notre stratégie d'affaires peut subir les répercussions défavorables d'une conjoncture du marché imprévisible et instable. Si les marchés actuels des capitaux propres et du crédit fléchissent, il pourrait être plus difficile, plus coûteux et plus dilutif d'obtenir le financement par capitaux propres ou par emprunt nécessaire. L'incapacité à obtenir le financement nécessaire en temps opportun et selon de modalités favorables pourrait avoir une incidence défavorable importante sur notre stratégie de croissance, notre rendement financier et le cours de nos actions et pourrait nous obliger à retarder ou à abandonner des plans de développement cliniques. Il y a un risque qu'un ou plusieurs de nos partenaires stratégiques actuels ou futurs pourraient éprouver des difficultés au cours de périodes économiques critiques, ce qui aurait une incidence directe sur notre capacité à atteindre nos objectifs d'exploitation à temps tout en respectant notre budget.

Si nos essais cliniques ne peuvent établir l'innocuité et l'efficacité de nos produits, y compris RVX-208, nous ne serons pas en mesure de commercialiser nos produits.

La découverte et la mise au point de médicaments comportent un risque inhérent et le taux des échecs est historiquement élevé. Les échecs subis par certaines sociétés pharmaceutiques sur le marché des produits relatifs au HDL-cholestérol ont mis en relief le risque de ces types de thérapie. Afin d'obtenir l'homologation des organismes de réglementation en vue de la commercialisation et de la vente de nos produits, nous devons convaincre la FDA, la DPT et d'autres organismes de réglementation, au moyen de longs essais précliniques et études précliniques, que nos produits sont sûrs. Si nous ne pouvons démontrer que nos médicaments, y compris RVX-208, sont sûrs et efficaces pour l'humain, nous pourrions devoir abandonner un ou plusieurs de nos programmes de mise au point de médicaments. Le 27 juin 2013, nous avons annoncé les grandes lignes des résultats, à savoir que l'essai clinique ASSURE n'avait pas satisfait le paramètre d'évaluation primaire d'un changement de -0,6 % du volume des athéromes en pourcentage et que nous analyserions l'ensemble des données pour déterminer si le développement continu de RVX-208 dans les maladies cardiovasculaires est justifié.

Nous pouvons ne pas avoir effectué ou pourrions ne pas effectuer à l'avenir les types d'essais qu'exigent en fin de compte les organismes de réglementation ou les essais futurs peuvent indiquer que nos produits ne sont pas sûrs pour les humains. Les essais précliniques et les essais cliniques sont coûteux, et peuvent prendre de nombreuses années et leur issue est incertaine. De plus, le succès obtenu au cours d'essais précliniques initiaux ne garantit pas que d'autres essais précliniques ou essais cliniques seront couronnés de succès. Il y a un certain nombre de facteurs qui peuvent faire en sorte de provoquer l'échec ou le retard d'un essai clinique, dont les suivants :

- les essais cliniques peuvent produire des résultats négatifs ou non concluants, ce qui pourrait nous obliger à procéder à d'autres essais précliniques ou à abandonner des produits candidats que nous croyons prometteurs;
- les organismes de réglementation pourraient exiger que nous retardions ou suspendions la recherche clinique ou y mettions fin pour non-respect des exigences réglementaires;
- nous pourrions, et nos partenaires éventuels, la FDA, la DPT ou des organismes de réglementation étrangers pourraient, suspendre un essai clinique ou y mettre fin en raison des effets secondaires défavorables d'un médicament sur les sujets ou les patients au cours de l'essai;

- nous pourrions décider, ou des organismes de réglementation pourraient nous obliger, à mener d'autres essais précliniques ou cliniques;
- si nous effectuons des essais cliniques à l'avenir, l'inscription à nos essais cliniques peut être plus lente que prévu;
- si nous effectuons des essais cliniques à l'avenir, le coût de nos essais cliniques peut être supérieur à ce que nous prévoyons;
- nos produits peuvent avoir des propriétés pharmacologiques, toxicologiques ou carcinogènes défavorables;
- nos produits candidats peuvent provoquer des effets secondaires indésirables;
- l'approvisionnement ou la qualité de nos médicaments ou d'autres matériaux nécessaires à la poursuite des essais cliniques peut être insuffisant, inadéquat ou retardé.

Si l'un de nos médicaments faisant l'objet d'études cliniques, y compris RVX-208, ne démontre pas suffisamment d'efficacité sur les patients présentant l'indication ciblée, cet insuccès pourrait avoir une incidence défavorable sur nos projets de mise au point et de commercialisation ou les objectifs à l'égard de ce médicament et d'autres médicaments et, par conséquent, pourrait avoir un effet défavorable important sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Nous pourrions être tenus de procéder à d'autres essais cliniques pour apaiser les craintes que l'utilisation de notre produit principal, RVX-208, pourrait augmenter le risque de lésions hépatiques, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable importante sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Au cours de la phase 2 notre essai clinique ASSERT, les résultats ont démontré que, dans le cas de certains patients, il y avait des augmentations du taux des enzymes sériques, qui sont des marqueurs sensibles d'une lésion du foie; toutefois, d'autres essais cliniques en laboratoire indiquent qu'il n'y avait aucun affaiblissement de la fonction hépatique et les patients ne présentaient pas de symptômes de lésions hépatiques. La plupart de ces signaux hépatiques se sont produits entre les semaines cinq et dix et il y avait moins de cas entre les semaines dix et treize. Notre plus récent essai clinique SUSTAIN a révélé que l'augmentation des ALT était rare et qu'elle était revenue à la normale avec l'administration continue du médicament, et aucune nouvelle augmentation n'avait été observée au-delà de la semaine 12 sur les 24 semaines de l'essai, ce qui suggère peut-être une adaptation au médicament. Avec ces connaissances, nous croyons que le régime thérapeutique actuel peut être sécuritaire en ce qui concernant les effets sur le foie. Toutefois, si d'autres essais devaient déterminer que ce risque existe, la FDA pourrait nous obliger à procéder à des essais cliniques supplémentaires afin d'apaiser ces craintes avant de recevoir l'homologation de la FDA ou d'un organisme de réglementation étranger pour RVX-208. Ces essais cliniques pourraient être coûteux et pourraient retarder la commercialisation de RVX-208. Les résultats défavorables obtenus au cours de ces essais pourraient retarder ou empêcher la commercialisation de RVX-208 ou pourraient mettre en péril la mise au point existante à l'égard d'autres indications.

Si nos hypothèses relatives aux essais sont inexactes, nos produits pourraient ne pas être homologués en vue de leur commercialisation.

Le plan d'exécution de nos essais cliniques se fonde sur de nombreuses hypothèses concernant l'effet prévu de nos produits candidats. Si ces hypothèses se révèlent inexactes, les essais cliniques pourraient ne pas produire des résultats significatifs sur le plan statistique. Nous ne pouvons garantir que le plan d'exécution des essais cliniques de nos produits candidats ou les données recueillies de ceux-ci suffiront à favoriser l'homologation de la FDA et des organismes de réglementation étrangers.

Nous sommes tributaires de tiers pour procéder à nos essais cliniques et pour la fourniture de services à l'égard de certains aspects importants de notre entreprise. Si ces tiers n'exécutent pas leurs

obligations de la façon prévue ou exigée par des ententes contractuelles, nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir l'homologation des organismes de réglementation à l'égard de nos produits ou nous pourrions tarder à les obtenir.

Nous comptons sur des tiers, comme des organisations de recherche à contrat, des institutions médicales et d'enseignement, des chercheurs cliniques indépendants et des laboratoires à contrat, pour mener nos études précliniques et nos essais cliniques et prévoyons continuer de le faire à l'avenir. Nous sommes fortement tributaires de ces parties pour l'exécution réussie de nos essais cliniques, mais ne contrôlons pas de nombreux aspects de leurs activités. Par conséquent, de nombreux aspects de la mise au point de nos produits échappent à notre contrôle direct. Il nous incombe de confirmer que nos études précliniques sont menées conformément aux règlements applicables et que chacun de nos essais cliniques est mené conformément à son plan et protocole d'enquête généraux. La FDA exige que nous respections des règlements et des normes, couramment appelés les bonnes pratiques de laboratoire, ou BPL, pour mener nos études précliniques et consigner leurs résultats et de bonnes pratiques cliniques pour mener et contrôler nos essais cliniques et pour consigner et communiquer leurs résultats, pour assurer que les données et les résultats communiqués sont exacts et que les participants à l'essai clinique sont convenablement protégés. Notre confiance envers les tiers ne nous libère de ces responsabilités. Si les tiers qui mènent nos essais cliniques n'exécutent pas leurs obligations contractuelles, s'ils ne respectent pas les dates butoirs, notamment pour le recrutement, s'ils omettent de respecter les règlements en matière de bonnes pratiques cliniques de la FDA, s'ils ne respectent pas nos protocoles d'essais cliniques ou sont par ailleurs incapables de produire des données cliniques fiables, la mise au point, l'homologation et la commercialisation de nos produits, y compris RVX-208, peuvent être prolongées, retardées ou prendre fin ou pourraient devoir être répétées, et nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir l'homologation des organismes de réglementation.

Actuellement, nous ne sommes pas propriétaires ni exploitants d'installations de fabrication pour la production clinique ou commerciale d'ingrédients pharmaceutiques actifs, ou IPA, utilisés dans RVX-208. Par conséquent, nous sommes tributaires de tiers pour la fourniture de ceux-ci. Nous prévoyons continuer à dépendre de tiers qui fourniront les IPA pour notre produit candidat principal et pour tout autre produit candidat supplémentaire que nous mettrons au point dans un avenir prévisible. Un fabricant d'IPA doit respecter des normes élevées de précision et de qualité pour que les IPA respectent les caractéristiques techniques et soient conformes aux exigences de la réglementation. L'incapacité d'un fabricant à façon de respecter les règlements et les exigences applicables pourrait entraîner le refus de l'homologation ou un retard quant à l'homologation de RVX-208 ou d'un autre produit candidat. Nous sommes en fin de compte responsables de confirmer que les IPA utilisés dans nos produits candidats sont fabriqués conformément aux règlements applicables. De plus, si nos fournisseurs de médicaments tiers omettent de respecter et de préserver des normes élevées de fabrication conformément aux règlements applicables, nous pourrions faire l'objet de certaines revendications en responsabilité du fait de produits si cette absence de conformité se traduisait par des produits défectueux qui ont causé un préjudice ou un dommage.

Notre succès dépend de partenariats et de relations stratégiques. L'incapacité de réussir à collaborer avec des tiers pourrait retarder ou freiner la mise au point ou la commercialisation de nos produits ou y porter atteinte par ailleurs ou décevoir nos attentes de revenu.

En raison des coûts et des risques associés à la commercialisation d'un produit candidat, nous cherchons à conclure des partenariats stratégiques avec des entreprises ou des établissements d'enseignement collaborateurs, des concédants de licences, des titulaires de licences et d'autres personnes pour la recherche, la mise au point, les essais cliniques, la fabrication, la commercialisation et la mise en marché de nos produits. Nous comptons attirer des sociétés partenaires et conclure d'autres ententes de collaboration à la recherche. Toutefois, rien ne garantit que ces collaborations seront établies selon des

modalités favorables, si jamais elles le sont, ou que les collaborations futures seront fructueuses. Plus particulièrement, les échecs récents subis au niveau des thérapies relatives au HDL-cholestérol peuvent influer négativement sur la décision de nos partenaires éventuels de conclure des partenariats en raison des risques potentiels sur le marché des produits d'inhibition du cholestérol et des coûts cliniques élevés pour lancer ces produits sur le marché. L'incapacité de séduire des partenaires commerciaux avec nos produits peut faire en sorte que nous engagions des frais d'essais cliniques, de fabrication et de commercialisation importants avant de tirer un revenu de la vente de nos produits ou peut se traduire par des retards ou des interruptions des programmes si nous ne disposons pas de fonds suffisants. Cette situation pourrait avoir une incidence défavorable importante sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Si un collaborateur devait être incapable de mettre au point, de fabriquer ou de commercialiser avec succès un produit à l'égard duquel il a des droits ou un produit d'un partenaire à l'égard duquel nous avons des droits, une telle incapacité pourrait avoir une incidence défavorable sur l'entreprise. L'interruption par un collaborateur de sa participation à un programme en particulier pourrait retarder ou interrompre la mise au point ou la commercialisation de produits issus de ce programme. En outre, rien ne garantit que les collaborateurs ne mettront pas au point d'autres technologies ou d'autres produits de leur propre chef ou en collaboration avec des tiers, dont nos concurrents, afin de mettre au point des traitements pour les maladies que ciblent nos programmes.

De plus, nous détiendrons des licences à l'égard de certaines technologies et rien ne garantit que ces licences ne seront pas résiliées ou qu'elles seront renouvelées selon des conditions acceptables pour nous. Nous pouvons négocier des licences supplémentaires à l'égard de technologies mises au point par d'autres sociétés et établissements d'enseignement. Les modalités de ces conventions de licence à négocier peuvent comporter, entre autres, l'obligation d'effectuer des versements jalonnés, qui peuvent être importants. Nous pourrions également être tenus de faire des versements de redevances sur les ventes, le cas échéant, de produits obtenus au moyen d'une technologie concédée sous licence et, dans certains cas, sommes responsables des droits de dépôt et des frais de poursuite afférents aux demandes de brevet.

Nous affrontons une forte concurrence dans la recherche de partenaires stratégiques, et les partenariats stratégiques peuvent être complexes et prendre du temps à négocier et à consigner par écrit. Nous pourrions ne pas être en mesure de négocier des partenariats stratégiques supplémentaires selon des modalités acceptables, si nous en concluons. Nous ne sommes pas en mesure de prédire quand ou si nous conclurons des partenariats stratégiques supplémentaires en raison de nombreux risques et de nombreuses incertitudes associés à la conclusion de partenariats stratégiques. Si nous ne sommes pas en mesure de négocier d'autres partenariats stratégiques à l'égard de nos produits, nous pourrions être obligés de retarder la mise au point ou la commercialisation d'un ou de plusieurs de nos produits ou d'y mettre fin. Si nous choisissons d'augmenter nos dépenses en vue du financement des activités de mise au point ou de commercialisation par nous-mêmes, nous pourrions devoir obtenir d'autres capitaux, qui pourraient ne pas nous être offerts.

Si nous concluons des partenariats ou établissons d'autres relations stratégiques, nous pourrions perdre d'importants droits et le contrôle de la mise au point de nos produits.

En raison des coûts et des risques associés à la commercialisation d'un produit, nous chercherons à conclure des partenariats stratégiques afin de continuer à mettre au point nos produits et, s'ils sont homologués, à les commercialiser. Ces partenariats stratégiques pourraient nous obliger à renoncer au contrôle en ce qui concerne le calendrier des essais cliniques et la façon dont ceux-ci sont menés et à l'égard de la commercialisation de nos produits. Les partenariats stratégiques pourraient éprouver des difficultés financières ou choisir de mettre fin à l'entente ou travailler de leur côté sur un produit concurrent, ce qui se traduirait par le retard ou l'abandon de la mise au point ou de la commercialisation

de nos produits candidats. De plus, il pourrait naître de différends entre nous et nos partenariats stratégiques qui entraîneront le retard à l'égard de la recherche, de la mise au point ou de la commercialisation de nos produits candidats ou l'abandon de ces activités ou un litige ou un arbitrage coûteux qui accaparerait l'attention de la direction ou mobiliserait des ressources. Les partenariats stratégiques peuvent ne pas préserver ou défendre nos droits de propriété intellectuelle ou pourraient utiliser nos renseignements exclusifs de façon à compromettre ou invalider éventuellement nos renseignements exclusifs ou nous exposer éventuellement à un litige.

Si nos produits ne sont pas acceptés par le marché pour une raison quelconque, cet insuccès pourrait avoir une incidence défavorable importante sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Rien ne garantit que l'un de nos produits, s'il est homologué en vue de sa commercialisation, sera accepté par le marché. Si nos produits, une fois qu'ils sont homologués, ne sont pas acceptés par le marché pour une raison quelconque, cet insuccès aura un effet défavorable sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation. Le degré d'acceptation par le marché d'un produit que nous mettons au point dépendra d'un certain nombre de facteurs, dont les suivants :

- l'efficacité et l'innocuité cliniques de nos produits;
- les avantages éventuels de nos produits par rapport à des méthodes de traitement existantes et futures;
- le prix de nos produits;
- les politiques de remboursement des payeurs gouvernementaux et tiers, dont les hôpitaux et les compagnies d'assurances.

Si, une fois que nous aurons obtenu l'homologation en vue de la vente de nos produits, des médecins et des entreprises de remboursement des soins de santé omettent d'adopter nos produits ou viennent à la conclusion que ceux-ci ne sont pas sûrs et efficaces, les médecins pourraient choisir de ne pas les utiliser pour traiter des patients. Nos concurrents peuvent également mettre au point de nouvelles technologies ou de nouveaux produits qui sont plus efficaces et moins coûteux ou qui semblent plus rentables que nos produits.

De plus, les règlements touchant le prix des produits pharmaceutiques peuvent évoluer selon des façons défavorables pour nous. Bien que nous ne puissions prédire la vraisemblance de nouveaux projets de règlements, si un organisme gouvernemental devait adopter des propositions limitant les prix de produits pharmaceutiques pratiqués sur le marché ou remboursés par des tiers, une telle adoption pourrait avoir une incidence défavorable importante sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Nous ne pouvons être certains que nous parviendrons à obtenir les homologations des organismes de réglementation du Canada, des États-Unis ou d'un autre pays. L'incapacité à obtenir ces homologations pourrait avoir une incidence défavorable importante sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Les sociétés de biotechnologie, de fabrication de dispositifs médicaux et de produits pharmaceutiques exercent leurs activités dans un contexte réglementaire à risque élevé. L'étude, la fabrication et la vente de produits sont régies par de nombreuses lois et de nombreux règlements aux États-Unis, au Canada et dans d'autres pays. Nous sommes tenus d'obtenir diverses homologations des autorités de réglementation avant d'être en mesure d'étudier, de commercialiser et de distribuer nos produits. Le processus de

contrôle et d'homologation prévu par la réglementation requis pour mener une étude clinique au Canada, aux États-Unis et dans d'autres pays comprend l'évaluation d'études précliniques et d'études cliniques, ainsi que l'évaluation de notre procédé de fabrication. Ce processus est complexe, prend du temps et est coûteux, consomme des ressources et est incertain. L'obtention de l'homologation des organismes de réglementation en vue de la commercialisation de nos produits exige aussi de présenter d'abondantes données précliniques et cliniques, des renseignements sur la fabrication concernant le procédé et l'installation utilisés, des données scientifiques caractérisant nos produits et d'autres données de soutien aux organismes de réglementation afin d'établir leur innocuité et leur efficacité. Nous pouvons ou nos collaborateurs peuvent ne pas réussir à obtenir les homologations nécessaires pour entreprendre ou poursuivre les essais précliniques ou cliniques quant à nos produits candidats, y compris RVX-208, ou fabriquer ou commercialiser nos produits dans des délais raisonnables, si jamais nous le pouvons.

Les autorités gouvernementales au Canada, aux États-Unis ou dans d'autres pays peuvent promulguer des réformes réglementaires ou instaurer des restrictions quant à la mise au point de nouveaux traitements qui pourraient avoir une incidence défavorable sur notre capacité à mettre au point nos produits. Bon nombre des produits et des procédés que nous mettons au point actuellement nécessitent d'importantes mises au point, d'importants essais et l'investissement d'importantes sommes avant leur commercialisation. Rien ne garantit que RVX-208 ou un autre médicament que nous essayons de mettre au point sera de fait mis au point à l'échelle commerciale. La réalisation d'essais cliniques aux derniers stades et l'obtention des homologations requises devraient prendre plusieurs années et nous obliger à engager des ressources importantes. Rien ne garantit que les essais cliniques seront réalisés avec succès au cours d'une période donnée, si jamais ils le sont. De plus, les essais cliniques peuvent être retardés ou suspendus en tout temps par nous ou par la FDA, la DPT ou des organismes de réglementation étrangers, s'il est jugé que les sujets ou patients sont exposés à des risques inacceptables. Nous pourrions subir des retards ou essuyer des refus en raison de diverses interprétations de la réglementation ou de modifications des politiques des organismes de réglementation pendant la période au cours de laquelle nous mettons au point un produit.

Rien ne garantit que RVX-208 ou un autre produit candidat se révélera sans risque et efficace au cours d'essais cliniques ou que nous recevrons l'homologation requise des organismes de réglementation. De plus, un organisme de réglementation qui approuve éventuellement un médicament peut assortir son homologation de limites particulières quant aux usages indiqués pour lesquels le médicament peut être commercialisé ou peut la retirer s'il survient des problèmes après la commercialisation initiale ou si le respect des normes prévues par la réglementation n'est pas maintenu. Nous avons une expérience limitée du dépôt et du suivi des demandes nécessaires pour obtenir ces homologations des organismes de réglementation.

Les procédures d'homologation varient d'un pays à l'autre et peuvent comporter des essais de produits supplémentaires et des périodes d'examen administratif. Le délai requis pour obtenir l'homologation dans divers pays varie d'un pays à l'autre. L'homologation dans un pays ne garantit pas l'homologation par les organismes de réglementation d'autres pays. L'incapacité à obtenir ces homologations pourrait avoir une incidence défavorable importante sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Les organismes de réglementation pourraient ne pas homologuer nos produits même si ceux-ci respectent les points d'aboutissement en termes d'innocuité et d'efficacité au cours d'essais cliniques.

La FDA, la DPT et d'autres organismes de réglementation étrangers peuvent retarder, limiter ou refuser l'homologation de la commercialisation pour de nombreuses raisons, y compris établir qu'un produit n'est pas considéré comme sûr et efficace, que les procédés ou les installations de fabrication ne respectent pas les exigences applicables ou en raison de modifications des politiques ou des règlements en matière d'homologation. Nos produits candidats pourraient ne pas être homologués même s'ils

correspondent à leurs points d'aboutissement au cours d'essais cliniques. Les organismes de réglementation, y compris la FDA, ou ses conseillers, peuvent être en désaccord en ce qui concerne notre plan d'exécution des essais et nos interprétations des données issues des études précliniques et des essais cliniques. Les organismes de réglementation peuvent modifier les exigences liées à l'homologation même si le plan d'exécution d'un essai clinique a été approuvé. Les organismes de réglementation peuvent également homologuer un produit candidat pour un nombre inférieur ou plus limité d'indications que le nombre qui était demandé ou peuvent donner leur homologation sous réserve de l'exécution d'études postérieures à la commercialisation. De plus, les organismes de réglementation peuvent ne pas approuver l'information apposée sur l'étiquette qui est nécessaire ou souhaitable pour le succès de la commercialisation de nos produits candidats.

Nos produits continueront de faire l'objet d'un examen réglementaire permanent même si leur commercialisation a été homologuée. Si nous sommes incapables de respecter en permanence les règlements, nous pourrions perdre ces homologations, et la vente de nos produits futurs pourrait être suspendue.

Si nous recevons l'homologation des organismes de réglementation quant à la commercialisation d'un produit candidat en particulier, les autorités de réglementation des États-Unis, du Canada ou d'autres pays pourraient accorder leurs homologations à la condition que soient menées d'autres études coûteuses postérieures à l'homologation ou pourraient limiter la portée des utilisations approuvées. De plus, le produit peut provoquer plus tard des effets défavorables qui limitent ou empêchent son utilisation généralisée, ce qui nous forcerait à le retirer du marché ou empêcherait ou retarderait notre capacité à obtenir les homologations d'organismes de réglementation dans d'autres pays. De plus, nous continuerons de faire l'objet d'un contrôle des autorités de réglementation et d'inspections périodiques visant à assurer que nous respectons les règlements applicables. Après la réception de l'homologation de la commercialisation, la FDA impose d'importantes exigences réglementaires quant à la fabrication, à l'étiquetage, à l'emballage, à la communication d'événements défavorables, au stockage, à la publicité, à la promotion et à la tenue des registres à l'égard du produit. L'incapacité à se conformer aux exigences de la réglementation pourrait avoir les conséquences suivantes :

- des sanctions ou des amendes civiles ou pénales;
- des injonctions;
- des saisies ou des consignations de produits ou des interdictions d'importation;
- des rappels de produits volontaires ou obligatoires et des exigences à l'égard de la publicité;
- la suspension ou le retrait des homologations des organismes de réglementation;
- le refus d'approuver des demandes en instance quant à l'homologation de la commercialisation de nouveaux médicaments ou des suppléments aux demandes homologuées.

Nous pourrions faire l'objet de réclamations en responsabilité du fait de produits si nos produits sont nocifs pour les utilisateurs et que nous n'avons pas d'assurance responsabilité de produits.

La fabrication et la vente de produits pharmaceutiques comportent un risque inhérent de réclamations en responsabilité du fait de produits et à l'égard de la publicité défavorable connexe. Nous avons entrepris des essais cliniques sur les humains qui comportent un risque inhérent aux essais des produits qui n'ont pas encore fait leurs preuves. Nous n'avons actuellement qu'une assurance responsabilité à l'égard des essais cliniques pour nos produits et n'avons pas d'assurance responsabilité du fait de produits. Nous ne savons pas si nous serons en mesure de conserver notre assurance responsabilité à l'égard des essais cliniques existante ou d'en augmenter le montant ou de souscrire une assurance responsabilité du fait de produits selon des modalités acceptables comportant une garantie convenable contre les responsabilités éventuelles. Ce type d'assurance est coûteux et pourrait ne pas être offert selon des modalités acceptables. Si nous ne sommes pas en mesure d'obtenir une garantie d'assurance suffisante ou de la conserver selon

des modalités favorables ou de nous protéger autrement contre des réclamations en responsabilité à l'égard de nos essais cliniques et du fait de nos produits, nous pourrions ne pas être en mesure de commercialiser nos produits. Une réclamation en responsabilité en matière d'essais cliniques ou du fait de produits retenue contre nous et dont le montant est supérieur à notre garantie d'assurance, le cas échéant, pourrait nous obliger à verser des sommes importantes et pourrait avoir un effet défavorable important sur notre entreprise, notre situation et nos résultats d'exploitation.

L'industrie pharmaceutique est extrêmement concurrentielle. Si nos concurrents mettent au point et commercialisent des produits qui sont plus efficaces, sûrs ou moins coûteux que tout produit futur que nous pouvons mettre au point, notre débouché commercial sera réduit ou éliminé.

La concurrence au titre des technologies que nous affrontons de la part de sociétés pharmaceutiques, biopharmaceutiques et d'universités nouvelles et établies est intense et il est prévu qu'elle augmentera particulièrement sur le marché des produits thérapeutiques en vue du traitement, de l'atténuation ou de la prévention des maladies cardiovasculaires. Les concurrents peuvent mettre au point des produits plus rapidement et obtenir l'homologation des organismes de réglementation dans des délais plus courts ou mettre au point des produits qui sont plus efficaces que ceux que nous comptons mettre au point. Notre débouché commercial sera réduit ou éliminé si nos concurrents mettent au point et commercialisent des produits qui sont plus sûrs, plus efficaces, qui ont moins d'effets secondaires ou qui sont moins coûteux que les produits futurs que nous pouvons mettre au point et commercialiser. De plus, d'importants retards touchant la mise au point de nos produits candidats pourraient permettre à nos concurrents de lancer leurs produits sur le marché avant nous et nuire à notre capacité de commercialiser nos produits candidats. La recherche et le développement menés par des tiers peuvent rendre notre technologie ou nos produits désuets ou non concurrentiels ou produire des traitements ou des remèdes supérieurs à toute thérapie mise au point ou à mettre au point par nous.

Nous prévoyons que RVX-208, s'il est homologué pour le traitement des maladies cardiovasculaires ou liées à l'athérosclérose, pourrait être utilisé simultanément avec les traitements standard à base de statines, comme le Lipitor et le Crestor, afin de réduire davantage les lésions cardiaques graves, comme l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, et les décès et éventuellement faire concurrence à d'autres programmes thérapeutiques HDL au stade de la mise au point, comme les programmes de peptide, les traitements d'infusion d'Apo A-I, les programmes de HDL délipidés et les inhibiteurs de la protéine de transfert de cholestéryle.

Nous prévoyons que RVX-208, s'il est homologué aux fins du traitement de troubles neuro-dégénératifs, notamment le déficit cognitif léger, la maladie d'Alzheimer ou la démence, pourrait être utilisé simultanément à des thérapies standard, comme l'Aricept pour améliorer l'effet thérapeutique et/ou faire concurrence à d'autres agents et nouvelles méthodes de lutte contre ces maladies, comme les petites molécules, le Namenda et le PBT2, et les technologies d'anticorps monoclonaux (« AcM ») comme le Bapineuzumab.

Nous prévoyons que RVX-208, s'il est homologué pour le traitement du diabète sucré, pourrait éventuellement faire concurrence aux nouveaux agents pour le traitement du diabète sucré, qui sont actuellement au stade de la mise au point clinique.

Bon nombre de nos concurrents disposent de ressources financières et d'une expertise de la recherche et du développement, de la fabrication, de la poursuite d'essais précliniques et d'essais cliniques, de l'obtention des homologations d'organismes de réglementation et des produits homologués en vue de leur commercialisation beaucoup plus considérables que nous. Les sociétés pharmaceutiques établies peuvent investir massivement en vue de découvrir rapidement et de mettre au point de nouveaux composés ou une technologie d'administration de médicament qui pourraient rendre désuets nos produits candidats. De

petites sociétés et des sociétés à un stade peu avancé peuvent également être d'importants concurrents, particulièrement si elles concluent des partenariats stratégiques avec des sociétés importantes et établies. De plus, nous affrontons la concurrence de ces tiers quant au recrutement et à la fidélisation du personnel scientifique et de direction compétent, à l'établissement de lieux des essais cliniques et à l'inscription des patients aux essais cliniques, ainsi qu'à l'égard de l'acquisition des technologies et des licences de technologie complémentaires à nos programmes ou avantageuses pour notre entreprise. Par conséquent, nos concurrents peuvent réussir à obtenir une protection par brevet, à recevoir l'homologation de la FDA ou à découvrir, mettre au point ou commercialiser des produits avant nous. Si nous ne sommes pas en mesure de faire concurrence de façon efficace à nos concurrents actuels et futurs, cela nuira à la croissance de notre entreprise et à notre situation financière.

Nous sommes tributaires de la fidélisation et du recrutement de membres du personnel clés et d'autres personnes; la perte d'un d'entre eux pourrait avoir une incidence défavorable importante sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Nous dépendons de certains membres de notre personnel scientifique et de direction et la perte de leurs services pourrait entraîner d'importants retards ou empêcher l'atteinte des objectifs commerciaux de recherche et de développement et aurait une incidence très défavorable sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation. Nous n'avons conclu aucun contrat de travail avec l'un des membres de notre haute direction qui pourrait les empêcher de nous quitter. De plus, notre succès est largement tributaire de notre capacité à améliorer nos systèmes de gestion et à recruter et à fidéliser des membres du personnel scientifique, médical et de direction qualifiés et de notre capacité à nouer et à préserver d'importantes relations avec les partenaires commerciaux, les établissements de recherche chefs de file et les distributeurs clés. Nous affrontons une concurrence intense à l'égard de ces membres du personnel et de ces relations. Nous ne pouvons garantir que nous réussirons à attirer et à fidéliser ces personnes ou à préserver ces relations. De plus, l'échec des essais cliniques peut présenter une difficulté supplémentaire pour nous quant au recrutement et à la fidélisation du personnel scientifique qualifié.

Nous pourrions ne pas être en mesure d'attirer, de former et de fidéliser un nombre suffisant d'employés qualifiés pour préserver notre entreprise et la faire croître.

Nous prévoyons que notre expansion éventuelle dans des domaines et des activités nécessitant une expertise supplémentaire, comme les essais cliniques ultérieurs, les homologations gouvernementales, la fabrication, les ventes, la commercialisation et la distribution, imposera des exigences supplémentaires à notre direction, à notre exploitation et à nos ressources financières. Nous prévoyons que ces exigences nécessiteront une augmentation du personnel de direction et scientifique et l'acquisition d'une expertise supplémentaire par le personnel de direction existant. Il y a actuellement une concurrence féroce pour les employés qui ont de l'expérience dans le domaine de la technologie et du génie. L'incapacité à attirer et à fidéliser ces membres du personnel ou à acquérir cette expertise pourrait avoir un effet défavorable important sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Les ententes de confidentialité conclues avec les employés et d'autres personnes pourraient ne pas empêcher convenablement la divulgation de secrets commerciaux et d'autres renseignements exclusifs. La divulgation de ces renseignements pourrait avoir un effet défavorable important sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Nous dépendons de secrets commerciaux, que nous tentons de protéger, en partie, au moyen d'ententes de confidentialité et non-divulgation conclues avec nos employés, collaborateurs, fournisseurs et d'autres personnes. Rien ne garantit que ces ententes seront respectées, que nous disposerons de recours convenables en cas de violation de ceux-ci ni que nos secrets commerciaux ne seront par ailleurs pas communiqués à nos concurrents ou élaborés de façon indépendante par eux. Nous pourrions être parties à

l'occasion à un litige en vue d'établir le caractère exécutoire de nos droits exclusifs et leur portée ou validité. Un tel litige pourrait entraîner d'importants frais et accaparer l'attention de la direction au détriment de nos activités.

Nous pourrions avoir besoin d'instaurer de nouveaux systèmes, procédures et contrôles financiers et comptables à l'avenir au fur et à mesure de notre croissance et pour respecter les nouvelles exigences de communication de l'information.

Au fur et à mesure de notre croissance, nous pourrions avoir accès aux marchés financiers d'une façon plus généralisée qui pourrait nous obliger à instaurer des systèmes financiers et comptables supplémentaires ainsi qu'à améliorer les systèmes de contrôles internes. Cette situation se traduira par une augmentation des frais que nous engageons à mesure que nous continuons d'entreprendre des efforts pour respecter les pratiques exemplaires et les règles et exigences pertinentes applicables aux sociétés ouvertes. Ces règles pourraient faire en sorte qu'il soit plus difficile et plus coûteux pour nous d'obtenir certains types d'assurance, y compris l'assurance responsabilité administrateurs et dirigeants, et nous pourrions être obligés d'accepter des montants de garantie et des garanties réduits ou d'engager des frais beaucoup plus élevés pour obtenir la même garantie ou une garantie semblable par rapport aux polices qui étaient auparavant offertes aux sociétés ouvertes. Ces événements pourraient aussi faire en sorte qu'il soit plus difficile pour nous d'attirer et de fidéliser des personnes qualifiées pour siéger à notre conseil d'administration ou aux comités de notre conseil ou pour agir à titre de hauts dirigeants. De plus, nous pourrions devoir engager du personnel juridique et comptable supplémentaire doté de l'expérience et de connaissances techniques suffisantes, et nous ne pouvons garantir, si ce personnel supplémentaire est nécessaire, que nous serons en mesure de le faire en temps opportun.

Nos produits pourraient ne pas être admissibles à un remboursement de la part des payeurs gouvernementaux ou tiers privés, ou pourraient être admissibles à un remboursement inférieur à celui que nous prévoyons actuellement, ce qui pourrait avoir un effet défavorable important sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Notre capacité à commercialiser avec succès des produits thérapeutiques dépend en partie jusqu'à quel point nous pourrons nous faire rembourser le coût de ces produits et des traitements connexes par les organismes gouvernementaux d'administration de la santé, par les assureurs de soins médicaux privés et par d'autres organismes de soins de santé. Il règne une grande incertitude quant à l'admissibilité au remboursement par ces organismes des produits pharmaceutiques nouvellement homologués. De plus, la fréquence des contestations du prix des produits médicaux continue d'augmenter en raison de l'importance accrue que prennent les questions de réduction des coûts et d'ordre pharmacoéconomique. Ces changements récents deviendront plus prononcés au fur et à mesure que les produits thérapeutiques de pointe sur le marché du traitement de l'athérosclérose, comme les statines, ne seront plus protégés par un brevet au cours des quelques prochaines années. Les autorités de la santé continueront d'intensifier leur examen minutieux et de resserrer leur contrôle pharmacoéconomique des nouveaux produits à l'égard de toutes les maladies, y compris ceux du marché du traitement des maladies cardiovasculaires. Ces modifications rapides du marché du remboursement des soins de santé auront peut-être une incidence marquée sur la qualité marchande future des nouveaux médicaments en voie d'élaboration et pourraient avoir une incidence défavorable importante sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation. Il est à prévoir que les nouveaux médicaments devront non seulement être efficaces et sûrs, mais devront également représenter une proposition de valeur évidente pour les systèmes de soins de santé, comme la réduction des risques dans les événements cardiovasculaires graves par rapport à la norme actuelle de soins thérapeutiques, la thérapie des statines.

Compte tenu de cette évolution du marché de mise au point des médicaments, le prix des pharmacothérapies subit d'importantes pressions de la part des autorités gouvernementales et des

assureurs de soins médicaux privés dans le monde entier. Les principaux marchés actuels où les produits sont remboursés, les États-Unis, le Japon, l'Allemagne, le Royaume-Uni, la France, l'Espagne, l'Italie et le Canada, ont mis en œuvre des réformes des soins de santé qui mettent particulièrement l'accent sur la valeur et le remboursement. Les réformes, comme le prix de référence, les aspects pharmacoéconomiques et le nombre de patients qui ont besoin d'être traités, sont quelques-uns des nombreux moyens que les organisations de soins de santé utilisent pour s'assurer de tirer la valeur maximale des produits thérapeutiques remboursés. Une réforme des soins de santé est en cours dans ces principaux marchés mondiaux et il règne une incertitude supplémentaire quant à la viabilité des méthodes actuelles de fixation des prix aux fins de remboursement. Rien ne garantit qu'une couverture de tiers convenable sera offerte et qu'elle permettra la fixation des prix à des niveaux qui pourraient nous permettre de réaliser un rendement acceptable de nos investissements dans la mise au point de produits. Si nous pouvons réaliser un rendement acceptable de nos investissements dans la mise au point de produits, nous pourrions devoir retarder ou cesser notre mise au point de produits.

Nous avons prélevé des fonds aux termes de notre convention de prêt avec Citibank et devons les rembourser lorsqu'ils deviennent exigibles et payables.

Aux termes de notre convention de prêt conclue avec Citibank, cette dernière nous a avancé une somme totalisant 38,8 millions de dollars canadiens en août 2012 et en mars 2013. Nous sommes tenus de verser des paiements annuels d'intérêt sur les avances de fonds aux termes de cette convention et de rembourser le prêt intégralement d'ici août 2017. Notre capacité à rembourser notre dette à Citibank conformément à la convention de prêt lorsque les paiements du capital et de l'intérêt sont exigibles et payables dépendra des ressources monétaires dont nous disposons à ce moment. Si nous n'avons pas les ressources monétaires suffisantes pour faire ces paiements, nous pourrions devoir réunir d'autres fonds en émettant des titres de participation ou des titres d'emprunt dans le public ou de gré à gré ou nous pourrions être tenus de réaffecter les fonds qui auraient autrement été utilisés pour des projets de recherche et de développement, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable sur notre entreprise, notre situation financière, nos perspectives et nos résultats d'exploitation.

Tout défaut de rembourser notre dette pourrait entraîner la perte de notre propriété intellectuelle.

Si nous ne sommes pas en mesure de rembourser les sommes qui sont dues aux termes de la convention de prêt avec Citibank, cette dernière pourrait procéder à une forclusion ou réaliser autrement la garantie qui lui a été remise pour assurer la dette. La garantie consiste en une lettre de garantie de 38,8 millions de dollars canadiens obtenue auprès d'Eastern Capital Limited. Nous avons convenu d'indemniser Eastern Capital Limited pour l'ensemble des obligations, frais et dépenses découlant de tout paiement versé à Citibank aux termes de la lettre de garantie et avons donné en gage les brevets qui nous ont été délivrés ainsi que certaines pertes et catégories fiscales à Eastern pour garantir nos obligations aux termes de l'indemnisation. Si nous ne sommes pas en mesure de respecter notre obligation en matière d'indemnisation envers Eastern, cette dernière aura le droit de procéder à une forclusion ou de réaliser par ailleurs la valeur de nos brevets ainsi que certaines pertes et catégories fiscales pour satisfaire cette obligation.

La variation des taux d'intérêt pourrait nuire à notre situation financière.

Notre dette aux termes de la convention de prêt avec Citibank comporte des taux d'intérêt variables à compter d'août 2013 et nous expose au risque lié aux taux d'intérêt. Si les taux d'intérêt augmentent, nos obligations au titre du service de la dette et notre perte nette pourraient être plus élevées et nos flux de trésorerie pourraient diminuer.

Il pourrait être difficile ou impossible pour des investisseurs des États-Unis d'exécuter des jugements contre nous, nos administrateurs ou nos dirigeants au Canada.

Nous avons été créés sous le régime des lois de la province d'Alberta. Certains des membres de notre conseil d'administration et de nos dirigeants résident dans des pays autres que les États-Unis. Par conséquent, il pourrait être impossible pour les investisseurs des États-Unis de signifier aux États-Unis des procédures nous visant ou visant ces personnes ou de faire exécuter contre nous ou ces personnes des jugements obtenus dans des affaires civiles et commerciales, y compris les jugements rendus en vertu des lois sur les valeurs mobilières fédérales ou d'État des États-Unis. De plus, un tribunal canadien pourrait ne pas permettre à des investisseurs des États-Unis d'intenter une action principale au Canada ou de faire exécuter au Canada un jugement d'un tribunal fédéral ou d'État des États-Unis.

Risques relatifs à notre propriété intellectuelle

Nous ne pouvons prédire avec exactitude la protection que nous confèrent nos brevets et notre technologie exclusive et, si nos prédictions sont inexactes, elles pourraient avoir une incidence défavorable importante sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Notre succès dépendra en partie de notre capacité à obtenir, à conserver et à mettre en application des droits de brevet ainsi qu'à préserver la protection conférée par les secrets commerciaux et à exercer nos activités sans enfreindre les droits exclusifs de tiers, tant à l'échelle nationale qu'à l'échelle internationale.

Notre portefeuille de brevets est très incertain et les brevets futurs qui pourraient nous être délivrés à l'égard de nos produits éventuels seront soumis à cette incertitude, qui peut avoir une incidence défavorable sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation. Rien ne garantit que les demandes de brevets en instance seront accordées et que nous mettrons au point des produits exclusifs supplémentaires pouvant être brevetés, que des brevets délivrés offriront un avantage concurrentiel ou qu'ils ne seront pas contestés par un tiers ni que les brevets d'autres personnes n'auront pas une incidence défavorable sur notre capacité à faire des affaires. De plus, rien ne garantit que d'autres personnes ne mettront pas au point de leur côté des produits semblables, qu'elles ne copieront pas les produits que nous brevetons ni qu'elles ne concevront pas des produits en contournant ceux que nous avons brevetés. De plus, nous pourrions être tenus d'obtenir des licences aux termes de brevets ou d'autres droits exclusifs de tiers. Rien ne garantit que les licences requises aux termes de ces brevets ou droits exclusifs nous seront offertes selon des modalités que nous jugeons acceptables. Si nous ne pouvons obtenir ces licences, nous pourrions subir des retards quant au lancement d'un ou de plusieurs de nos produits sur le marché alors que nous tentons de concevoir des façons de contourner ces brevets ou encore, la mise au point, la fabrication ou la vente de produits nécessitant une licence pourrait ne plus être possible. De plus, nous pourrions engager d'importants frais pour nous défendre à l'occasion de poursuites intentées contre nous quant à ces brevets ou à l'occasion de poursuites que nous intentons en vue de faire appliquer nos propres brevets contre d'autres personnes. De tels différends pourraient nécessiter un arbitrage, un litige ou des procédures déclarées par le Patent and Trademark Office des États-Unis ou la International Trade Commission ou d'autres autorités étrangères compétentes en matière de brevets. Les litiges en matière de propriété intellectuelle peuvent être extrêmement coûteux et ces frais, ainsi que les autres conséquences, si nous n'avons pas gain de cause, pourraient gravement nuire à notre entreprise. En ce qui concerne toute réclamation en contrefaçon de la part d'un tiers, nous ne pouvons garantir que le litige sera tranché en notre faveur ni que la réclamation n'aura pas un effet défavorable important sur notre entreprise, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

Tant que les demandes de brevets ne sont pas déposées et/ou octroyées, si jamais elles le sont, notre capacité à préserver la confidentialité de la technologie décrite pourrait être cruciale pour notre succès commercial éventuel en fin de compte. Bien que des procédures aient été adoptées pour protéger la

confidentialité de notre technologie au moyen de conventions d'inventions et de services signées, rien ne garantit que de telles ententes seront efficaces, que les tiers n'obtiendront pas accès aux secrets commerciaux ni ne divulgueront pas la technologie ni que nous pourrons protéger de façon utile nos droits à nos secrets commerciaux.

Même si des brevets valides et exécutoires protègent nos produits et nos technologies, ces brevets confèreront une protection uniquement pendant une période limitée.

Même si des brevets sont délivrés à l'égard de nos produits candidats ou de nos méthodes d'utilisation de ceux-ci, ces brevets peuvent être contestés par nos concurrents qui peuvent alléguer qu'ils sont invalides et/ou inexécutoires. Des tiers peuvent contester nos droits à l'égard de nos brevets ou leur portée ou validité. Les brevets peuvent aussi ne pas protéger nos produits si les concurrents conçoivent des façons de fabriquer ces produits candidats ou d'en fabriquer de semblables sans contrefaire légalement nos brevets. La loi intitulée *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* et les règlements et les politiques de la FDA prévoient des mesures incitatives à l'intention des fabricants pour la contestation de la validité de brevets ou pour la création de versions non contrefaites d'un médicament ou d'un dispositif afin de favoriser l'homologation de produits substituts génériques. Ces mêmes types de mesures encouragent les fabricants à présenter des demandes d'homologation de nouveaux médicaments qui se fondent sur des documents et des données cliniques non rédigés par le promoteur du médicament ni à l'intention de celui-ci.

Nous dépendons également de secrets commerciaux pour la protection de notre technologie, particulièrement si nous ne croyons pas qu'une protection par brevet est souhaitable ou puisse être obtenue. Toutefois, les secrets commerciaux sont difficiles à protéger. Les employés, experts-conseils, entrepreneurs, collaborateurs scientifiques externes et autres conseillers de notre société et nos partenaires stratégiques peuvent divulguer sciemment ou non intentionnellement nos renseignements confidentiels à des concurrents. La présentation d'une réclamation alléguant qu'un tiers a obtenu et utilise illégalement nos secrets commerciaux est coûteuse et prend du temps et l'issue de la réclamation est imprévisible. L'incapacité à protéger des secrets commerciaux ou à préserver cette protection pourrait avoir une incidence défavorable sur notre position concurrentielle commerciale.

Nos collaborateurs dans le domaine de la recherche et du développement peuvent avoir des droits de publier des données et d'autres renseignements à l'égard desquels nous avons des droits. De plus, nous retenons parfois les services de particuliers ou d'entités pour procéder à la recherche qui peut être pertinente pour notre entreprise. La capacité de ces personnes ou entités à publier ou à divulguer par ailleurs au public des données et d'autres renseignements produits au cours de leur recherche dans le public fait l'objet de certaines limites contractuelles. Ces dispositions contractuelles peuvent ne pas protéger suffisamment ou convenablement nos secrets commerciaux et pourraient mettre en péril nos droits de brevet. Si nous ne demandons pas une protection par brevet avant cette publication ou ne pouvons par ailleurs assurer la confidentialité de notre technologie et d'autres renseignements confidentiels, notre capacité à bénéficier d'une protection par brevet ou à protéger nos renseignements exclusifs pourrait être mise en péril.

Un litige ou d'autres procédures ou des revendications de tiers en contrefaçon de propriété intellectuelle pourraient nous obliger à consacrer du temps et de l'argent et pourraient mettre fin à certaines de nos activités.

Notre succès commercial dépend en partie de la non-contrefaçon de brevets et de droits exclusifs de tiers. D'autres personnes ont déposé et, à l'avenir, déposeront vraisemblablement, des demandes de brevets visant des produits qui sont semblables à nos produits candidats, ainsi que des méthodes de fabrication ou des modes d'utilisation de produits semblables ou identiques. Si ces demandes de brevets se traduisent

par un brevet délivré et que nous souhaitons utiliser la technologie revendiquée, nous devrions obtenir une licence du tiers. Nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir ces licences à un coût raisonnable, si nous le pouvons.

De plus, des procédures administratives, comme les interventions et les réexamens devant le Patent and Trademark Office des États-Unis, pourraient limiter la portée de nos droits de brevet. Nous pourrions engager d'importants frais et devoir réaffecter le personnel technique et de direction compte tenu de notre participation à de telles procédures. Plus particulièrement, nos brevets et demandes de brevets peuvent faire l'objet de conflits avec d'autres se soldant par l'attribution de la priorité de l'invention à un tiers. Nous ne savons pas si nos brevets et demandes de brevets se verront conférer la priorité par rapport aux brevets et aux demandes de brevets détenus par un tel tiers. Nos brevets délivrés peuvent également faire l'objet de procédures de réexamen. Nous ne savons pas si nos brevets pourraient résister à un réexamen à la lumière des nouvelles questions de brevetabilité qui pourraient être soulevées après leur délivrance.

Nous pourrions faire l'objet de réclamations en contrefaçon de propriété intellectuelle de la part d'anciens employeurs de nos employés clés, qui pourraient entraîner une perte de propriété intellectuelle, de nos employés clés et des deux à la fois.

Bon nombre de nos employés étaient auparavant employés par des universités ou d'autres sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologie, y compris des concurrents actuels ou éventuels. Nous pourrions faire l'objet de réclamation alléguant que ces employés ont utilisé par inadvertance ou autrement ou révélé des secrets commerciaux ou d'autres renseignements exclusifs de leurs anciens employeurs. Dans de nombreux cas, un litige pourrait être nécessaire pour assurer une défense à l'égard de ces réclamations.

Même si nous réussissons à nous défendre contre ces réclamations, les litiges pourraient entraîner d'importants frais et déconcentrer la direction. Si nous ne pouvons opposer une défense à ces réclamations, outre le paiement de dommages-intérêts pécuniaires, nous pourrions perdre de précieux droits de propriété intellectuelle ou des membres du personnel importants. La perte d'un membre du personnel de recherche clé ou de son produit de travail pourrait ralentir ou entraver la capacité de commercialiser certains produits candidats, ce qui pourrait gravement nuire à notre entreprise, à notre situation financière et à nos résultats d'exploitation.

Risques relatifs à la propriété de nos actions ordinaires

Le cours de nos actions est et peut continuer d'être extrêmement volatil. Il peut être difficile de revendre nos actions ordinaires.

Le cours de nos actions ordinaires a subi d'importantes fluctuations par le passé et pourrait en connaître de nouvelles à l'avenir. Au cours de la période de douze mois précédant le 30 avril 2013, le cours de clôture de nos actions ordinaires s'est établi dans une fourchette de 1,32 $ CA à 3,40 $ CA l'action. De plus, les cours des actions de sociétés dans les domaines des sciences de la vie et de la biotechnologie ont généralement connu des fluctuations extrêmes au cours des dernières années. Les évaluations de bon nombre de sociétés en sciences de la vie qui n'ont pas des revenus et des bénéfices constants tirés leurs produits se fondent surtout sur des normes d'évaluation traditionnelles comme le ratio cours/revenu. Ces cours et ces évaluations pourraient ne pas être maintenus. Un changement négatif de la perception du public à l'égard des perspectives de sociétés en sciences de la vie ou de biotechnologie pourrait réduire le cours de nos actions en dépit de nos résultats d'exploitation. De plus, le cours de nos actions peut fluctuer en fonction de divers facteurs dont les homologations et les refus réels ou prévus des organismes de réglementation quant à nos produits ou à des produits concurrentiels, les résultats réels ou prévus et le moment de réalisation de nos essais cliniques, les modifications du calendrier réel ou prévu de nos programmes de développement, les changements de nos résultats d'exploitation, la conjoncture ou les

tendances dans les industries des sciences de la vie et de la biotechnologie, les annonces faites par nous ou nos concurrents d'acquisitions importantes, de partenariats stratégiques, de coentreprises ou de l'engagement de capitaux, le recrutement ou les départs de membres du personnel clé, les ventes et les placements de nos actions ordinaires par nous ou nos actionnaires, les changements de la conjoncture de l'économie ou d'autres événements ayant une incidence sur nous, nos clients ou nos concurrents, dont certains peuvent être sans lien avec notre rendement.

Entre autres, la volatilité du cours de nos actions pourrait signifier que les investisseurs ne seront pas en mesure de vendre leurs actions au prix auquel ils les ont acquises ou à un prix supérieur. La volatilité pourrait également nuire à notre capacité d'offrir à l'avenir des actions ordinaires comme source de capitaux supplémentaires. De plus, par le passé, des actionnaires ont souvent entamé des recours collectifs en matière de valeurs mobilières après des périodes de volatilité du cours des titres d'une société. Si un actionnaire dépose un recours collectif en matière de valeurs mobilières contre nous, nous engagerions d'importants frais juridiques et l'attention de la direction et des ressources serait accaparée au détriment de l'exploitation de notre entreprise afin de donner suite au litige.

Si nous vendons des actions ordinaires à l'avenir, les porteurs d'actions ordinaires existants subiront une dilution immédiate et le cours de nos actions peut diminuer.

Nous devrons réunir des capitaux supplémentaires pour financer nos activités et mettre au point nos produits. Nous réunirons vraisemblablement ces capitaux supplémentaires au moyen de la vente de nos actions ordinaires à l'occasion. Par conséquent, nos porteurs d'actions ordinaires existants subiront une dilution immédiate au moment d'une telle émission. Nous sommes actuellement parties à une CPCP aux termes de laquelle nous pouvons émettre des actions ordinaires. Nous prévoyons conclure d'autres opérations de financement comportant l'émission de nos actions ordinaires. En conséquence de cette opération de financement, nos porteurs d'actions ordinaires existants subiront une dilution immédiate.

Si nos estimations concernant le calendrier des jalons sont inexactes, le cours de nos actions pourrait diminuer.

Aux fins de la planification, nous estimons et pouvons communiquer le calendrier de divers jalons cliniques, réglementaires et autres. Nous fondons nos estimations sur les faits actuels et diverses hypothèses. Bon nombre des hypothèses sous-jacentes sont indépendantes de notre volonté, comme la capacité à recruter des patients, d'avoir accès à des établissements cliniques comme prévu ou d'obtenir l'homologation des organismes de réglementation comme la FDA pour entreprendre des essais. Si nous ne franchissons pas ces étapes conformément aux attentes des investisseurs, le cours de nos actions diminuera vraisemblablement.

Nous n'avons pas actuellement l'intention de verser des dividendes sur nos actions ordinaires et, par conséquent, la capacité des investisseurs à obtenir un rendement sur leur placement dépendra de la plus-value du cours de nos actions ordinaires.

Jusqu'à ce jour, nous n'avons pas versé de dividendes sur nos actions ordinaires. Nous avons actuellement l'intention d'investir nos bénéfices futurs, le cas échéant, pour financer l'expansion et la croissance de notre entreprise. Le versement de dividendes sera à l'appréciation de notre conseil d'administration et dépendra de nos résultats d'exploitation, de nos besoins de capitaux, de notre situation financière, de nos perspectives futures, de nos ententes contractuelles, des restrictions que nous imposent les lois applicables, des limites quant au versement des dividendes prévues dans des conventions de prêt que nous pouvons conclure, ainsi que d'autres facteurs que notre conseil d'administration peut juger pertinents. Si nous ne versons pas de dividendes, votre capacité à obtenir un rendement sur votre placement dans les titres de notre société dépendra d'une plus-value future du cours de nos actions

ordinaires. Il n'y a aucune garantie à l'égard d'une plus-value du cours de nos actions ordinaires ni même du maintien du prix auquel nos porteurs ont acheté leurs actions ordinaires.

DIVIDENDES

Nous n'avons jamais déclaré ni versé de dividendes sur nos actions ordinaires au cours de nos exercices antérieurs ou de notre exercice actuel.

La Loi ABCA ne permet pas à une société de verser des dividendes si la société est, ou devait être après le paiement, incapable d'acquitter ses dettes lorsqu'elles deviennent exigibles ou si la valeur réalisable de ses actifs devient ainsi moindre que le total de ses dettes et du capital déclaré de toutes les catégories. Nos administrateurs peuvent émettre des actions privilégiées qui ont priorité sur les actions ordinaires en ce qui concerne le versement de dividendes, auquel cas, cette priorité peut nous empêcher de verser des dividendes sur les actions ordinaires. À la date des présentes, 75 202 620 actions privilégiées avec redevance étaient en circulation. Il n'existe aucune autre restriction quant à notre capacité de verser des dividendes.

Nous comptons conserver nos bénéfices pour financer notre croissance et ne prévoyons pas verser des dividendes sur nos actions ordinaires dans un proche avenir. Le conseil examinera cette politique à l'occasion à la lumière de notre situation financière, de nos besoins de financement et d'autres facteurs jugés pertinents.

DESCRIPTION DE LA STRUCTURE DU CAPITAL

Nous sommes autorisés à émettre un nombre illimité d'actions ordinaires, un nombre illimité d'actions privilégiées pouvant être émises en séries et 75 202 620 actions privilégiées avec redevance. Au 30 avril 2013, nous avions 74 578 283 actions ordinaires émises et en circulation et aucune action privilégiée en circulation. Après le 30 avril 2013, 75 202 620 actions privilégiées avec redevance ont été émises relativement à l'arrangement.

Le texte qui suit est un résumé des droits, des privilèges, des restrictions et des conditions rattachés à nos actions ordinaires, à nos actions privilégiées et à nos actions privilégiées avec redevance.

Actions ordinaires

Les porteurs d'actions ordinaires ont le droit, sous réserve des droits des porteurs de toute catégorie d'actions privilégiées, de recevoir les dividendes déclarés par le conseil, d'exercer une voix pour chaque action aux assemblées des actionnaires et, à sa liquidation ou à sa dissolution, de recevoir en proportion les actifs restants de Resverlogix, sous réserve des droits rattachés à toute catégorie d'actions privilégiées.

Actions privilégiées

Les actions privilégiées peuvent être émises à l'occasion en une ou plusieurs séries. Les modalités de chaque série d'actions privilégiées, y compris le nombre d'actions, la désignation, les droits, privilèges, restrictions et conditions, seront établies au moment de la création de chacune de ces séries par le conseil. Les actions privilégiées ont priorité de rang sur les actions ordinaires et les actions de toute autre catégorie ayant un rang inférieur aux actions privilégiées en ce qui concerne le versement de dividendes ou la distribution du capital de Resverlogix en cas de sa dissolution ou liquidation.

Actions privilégiées avec redevance

Les actions privilégiées avec redevance sont détenues par Zenith et donnent droit à des dividendes préférentiels cumulatifs d'un montant allant de 6 % à 12 % des revenus nets d'Apo au cours de tout exercice, sous réserve d'un rajustement pour tenir compte de l'impôt payable sur le dividende. Le montant du dividende est établi sur la base suivante : 6 % si les revenus nets d'Apo atteignent 1 milliard de dollars américains, 8 % si les revenus nets d'Apo se situent entre 1 milliard de dollars américains et 2 milliards de dollars américains, 10 % si les revenus nets d'Apo se situent entre 2 milliards de dollars américains et 5 milliards de dollars américains et 12 % si les revenus nets d'Apo sont supérieurs à 5 milliards de dollars américains.

Les revenus nets d'Apo représentent le cumul des montants suivants : i) les montants reçus par la société ou les membres de son groupe provenant de toute personne qui n'est ni la société ni un membre de son groupe (un « tiers ») en vue d'octroyer une autorisation ou un autre droit au tiers qui lui permettra d'effectuer des recherches, de développer, de faire, de fabriquer, de modifier, d'administrer, d'offrir à la vente, de vendre ou de distribuer un ou plusieurs des produits Apo et/ou les droits de propriété intellectuelle d'Apo ou les montants reçus en vertu des termes d'une telle autorisation ou autre droit qui ont été octroyés au tiers; ii) la contrepartie brute reçue d'un tiers par la société, tout bénéficiaire ou les membres de leur groupe respectif, pour la vente de tout produit Apo (autre que la contrepartie reçue par la société, tout bénéficiaire ou les membres de leur groupe respectif d'un bénéficiaire de tels produits Apo ou un membre de son groupe); moins A) les crédits et les provisions effectivement octroyés, le cas échéant; B) les escomptes effectivement permis; C) le transport, les frais postaux, les frais d'assurance, et les frais supplémentaires d'emballage spécial; et D) les frais de douane, les impôts sur les ventes et les autres impôts et frais imposés et payés applicables à de telles ventes (à l'exception de ce qu'on appelle les impôts sur le revenu); et iii) les montants reçus d'un tiers par la société ou ses filiales en vue de la vente de tout droit de propriété intellectuelle d'Apo.

S'il arrive que la société ne déclare ni ne verse le dividende à la date de paiement en question, les porteurs d'actions privilégiées avec redevance pourront recevoir des dividendes préférentiels cumulatifs supplémentaires d'un montant égal à vingt pour cent (20 %) par année du dividende payable à cette date de paiement, sous réserve d'un rajustement aux fins de l'impôt, calculé quotidiennement et composé mensuellement.

Sous réserve de la Loi ABCA, les porteurs d'actions privilégiées avec redevance de Resverlogix n'ont pas le droit de recevoir l'avis de convocation aux assemblées des actionnaires de la société, d'y assister et d'y voter, sauf en ce qui a trait aux assemblées distinctes des porteurs d'actions privilégiées avec redevance.

En cas de liquidation ou de dissolution de la société, volontaire ou involontaire, ou de tout autre remboursement de capital ou de toute autre distribution des actifs de la société entre ses actionnaires afin de liquider ses affaires, les porteurs d'actions privilégiées avec redevance auront le droit de recevoir, à l'égard de chacune de ces actions, avant qu'une distribution soit faite de toute partie des actifs de la société entre les porteurs d'actions ordinaires ou d'autres actions de la société prenant rang après les actions privilégiées avec redevance, un montant égal au plus élevé entre les deux valeurs suivantes : 1,00 $ divisé par le nombre d'actions privilégiées avec redevance en circulation ou le montant de tout dividende accumulé mais impayé.

MARCHÉ POUR LA NÉGOCIATION DES TITRES

Nos actions ordinaires sont inscrites et affichées en vue de leur négociation à la Bourse de Toronto sous le symbole « RVX ». Nos titres ne sont pas inscrits à une bourse de valeurs aux États-Unis et il n'y a aucun marché de négociation établi pour nos titres aux États-Unis.

Cours et volumes mensuels des opérations pour l'exercice terminé le 30 avril 2013

Date	Haut ($)	Bas ($)	Fermeture ($)	Volume
30/4/2013	3,55	2,65	3,37	4 053 800
28/3/2013	2,84	2,50	2,74	1 038 600
28/2/2013	3,08	2,27	2,53	2 011 800
31/1/2013	3,33	1,57	2,75	3 570 000
31/12/2012	1,83	1,55	1,60	1 021 800
30/11/2012	2,16	1,69	1,80	813 800
31/10/2012	2,32	1,85	2,09	1 772 700
28/9/2012	2,19	1,77	1,89	1 587 000
31/8/2012	1,89	1,53	1,77	1 135 900
31/7/2012	1,90	1,57	1,57	725 700
29/6/2012	1,90	1,29	1,83	506 900
31/5/2012	1,56	1,30	1,38	788 400

VENTES ET PLACEMENTS ANTÉRIEURS

Nous avons émis les titres suivants, qui ne sont pas inscrits ni cotés sur un marché, aux prix indiqués ci-après au cours de l'exercice terminé le 30 avril 2013 :

Date	Type de titres	Prix d'émission ou d'exercice des titres	Nombre de titres	Type d'émission
Avril 2013	Options d'achat d'actions	3,05 $	95 000	Aux termes d'un régime d'options d'achat d'actions
Décembre 2012	Options d'achat d'actions	1,65 $	10 000	Aux termes d'un régime d'options d'achat d'actions
Novembre 2012	Options d'achat d'actions	2,00 $	60 000	Aux termes d'un régime d'options d'achat d'actions
Septembre 2012	Options d'achat d'actions	1,98 $	35 000	Aux termes d'un régime d'options d'achat d'actions
Mai 2012	Options d'achat d'actions	1,41 $	483 700	Aux termes d'un régime d'options d'achat d'actions
Mai 2012	UAR	s.o.	334 100	Aux termes d'un régime incitatif à long terme
Mai 2012	Options d'achat d'actions	1,51 $	170 000	Aux termes d'un régime d'options d'achat d'actions

ADMINISTRATEURS ET MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION

Nom, poste et titres détenus

Le tableau suivant présente le nom, le lieu de résidence, l'année de nomination à titre d'administrateur ou de membre de la haute direction de la société, le poste détenu au sein de la société et l'occupation principale de chacun des administrateurs ou des membres de la haute direction de la société.

Le conseil se compose de six administrateurs, qui sont élus tous les ans par les actionnaires et qui restent en poste jusqu'à l'assemblée des actionnaires suivante, à moins que leurs remplaçants soient dûment élus ou nommés auparavant.

Nom et lieu de résidence	Poste	Occupation principale	Administrateur depuis
D[r] Peter Johann[2), 3)] Heidelberg, Allemagne	Administrateur et président du conseil	Associé directeur de NGN Capital, une entreprise de capital de risque, depuis 2004.	2009
Donald J. McCaffrey Calgary (Alberta) Canada	Administrateur, président, chef de la direction et secrétaire	Président, chef de la direction et secrétaire de Resverlogix depuis 2003.	2003
Kenneth Zuerblis[1)] Sarasota (Floride) É.-U.	Administrateur et président du comité d'audit et des finances	Actuellement, administrateur de la société et de Stemline Therapeutics. De 2011 à 2012, vice-président directeur et chef des finances de Savient Pharmaceuticals, Inc., société biopharmaceutique spécialisée. De 2008 à 2009, M. Zuerblis a occupé le poste de chef des finances et premier vice-président d'ImClone Systems, société biopharmaceutique mettant au point des médicaments biologiques dans le domaine de l'oncologie.	2010
D[r] Eldon Smith[1)] Calgary (Alberta) Canada	Administrateur	Président d'Eldon R. Smith & Associates Ltd. (société fermée d'expertise-conseil en soins de la santé) depuis 2001 et professeur émérite de médecine et ancien doyen de la faculté de médecine de l'université de Calgary. De 1997 à 2010, le D[r] Smith a été éditeur en chef du *Journal canadien de cardiologie*.	2010
Kelly McNeill, CA[1), 2), 3)] Winnipeg, (Manitoba) Canada	Administrateur	Vice-président directeur des finances et de l'administration, chef des finances et secrétaire d'IMRIS Inc., un fournisseur de solutions thérapeutiques guidées par l'image entièrement intégré, depuis 2009. De 2006 à 2009, M. McNeill était chef des finances de Resverlogix.	2009
Arthur J. Higgins[2), 3)] Libertyville (Illinois) É.-U.	Administrateur, président du comité de gouvernance et de mise en candidature et président du comité de rémunération et des ressources humaines	Nommé au sein de l'unité des soins de santé du Blackstone Group en 2011. M. Higgins était auparavant chef de la direction de Bayer HealthCare et président du comité de direction de Bayer HealthCare. M. Higgins est entré au service de Bayer en 2004 à titre de président du comité de direction de Bayer HealthCare et a été nommé en 2006 président du conseil de direction.	2010
A. Brad Cann, CA, EEE Calgary (Alberta) Canada	Chef des finances	Chef des finances de Resverlogix depuis 2009. Avant d'entrer au service de Resverlogix, M. Cann était vice-président directeur et chef des finances de Royal Host Real Estate Investment Trust, fiducie hôtelière diversifiée dont les activités consistent en la propriété d'hôtels, les placements dans ceux-ci, leur gestion et la concession de franchises et qui est	s.o.

Nom et lieu de résidence	Poste	Occupation principale	Administrateur depuis
		la deuxième FPI hôtelière en importance au Canada. Il est entré au service de Royal Host en 2004 et a occupé un certain nombre de postes de cadre supérieur et a été nommé chef des finances en 2007 et vice-président directeur en 2008.	
Kenneth Lebioda, BA Calgary (Alberta) Canada	Vice-président principal de l'expansion de l'entreprise et des affaires	Vice-président principal de l'expansion de l'entreprise et des affaires de Resverlogix depuis 2005.	s.o.
D[r] Norman Wong, BSc, MSc, MD, FRCP(C) Calgary (Alberta) Canada	Cofondateur, chef de la direction scientifique et président du conseil scientifique consultatif	Occupe le poste de chef de la direction scientifique de Resverlogix depuis 2003; professeur des départements de médecine et de biochimie et de biologie moléculaire de la faculté de médecine de l'université de Calgary depuis 1987.	s.o.
D[r] Jan Johansson, MD, Ph. D. San Ramon (Californie) É.-U.	Vice-président principal des affaires médicales	Vice-président principal des affaires médicales de Resverlogix depuis 2004.	s.o.
D[r] Gregory Wagner, Ph. D., DABT Foster City (Californie) É.-U.	Vice-président principal de la recherche et du développement	Vice-président principal de la recherche et du développement de Resverlogix depuis 2006; vice-président du développement préclinique de Galileo Pharmaceuticals, Inc. de 2005 à 2006.	s.o.
D[r] Allan Gordon, MD, Ph. D. Piedmont (Californie) É.-U.	Vice-président principal du développement clinique	Vice-président principal du développement clinique de Resverlogix depuis 2008; chef de la direction de Nile Therapeutics Inc., jeune entreprise biopharmaceutique spécialisée dans les médicaments contre les maladies cardiovasculaires en 2007; directeur principal de la recherche clinique de Scios Inc. (société membre du groupe de Johnson & Johnson) de 2004 à 2007.	s.o.

Notes :

1) Membre du comité d'audit et des finances.
2) Membre du comité de gouvernance et de mise en candidature.
3) Membre du comité de rémunération et des ressources humaines.

Les administrateurs et membres de la haute direction, au total, sont propriétaires véritables, directement ou indirectement, de 13 385 469, soit 17,8 %, des actions ordinaires émises et en circulation ou exerçaient un contrôle ou une emprise sur de telles actions au 26 juillet 2013.

Conseil consultatif scientifique et clinique sur les maladies neuro-dégénératives

En juillet 2012, nous avons créé un conseil consultatif scientifique et clinique sur les maladies neuro-dégénératives. Ce conseil, présidé par Dr Bengt Winblad, fournira des conseils et une orientation sur tous les aspects du programme de développement. Voici le nom des membres qui ont été désignés pour siéger à ce conseil :

Bengt Winblad, M.D., président du conseil : Dr Winblad enseigne la médecine gériatrique et est le médecin-chef de l'hôpital universitaire Karolinska, Huddinge et de l'institut Karolinska à Stockholm, en Suède. Le professeur Winblad est coprésident du Consortium européen sur la maladie d'Alzheimer et président du groupe consultatif scientifique médical de Alzheimer Disease International. En 2009, le Dr Winblad a été considéré comme le chercheur le plus prolifique dans le monde en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer (J Alzheimer's Disease 2009).

Jeff Cummings, M.D., D.Sc. : Dr Cummings dirige le Lou Ruvo Center for Brain Health de la Cleveland Clinic à Las Vegas et à Cleveland. Dr Cummings a reçu en 2008 le prix de recherche Ronald et Nancy Reagan de la National Alzheimer's Association.

Henrik Zetterberg, M.D., Ph. D. : Dr Zetterberg enseigne la neurochimie à l'université de Gothenburg. De 2004 à 2005, il a été titulaire d'une bourse d'études Fulbright et chercheur universitaire en neurologie à l'école de médecine d'Harvard de Boston. Dr Zetterberg est une sommité reconnue dans les domaines de la neurochimie, des biomarqueurs et des diagnostics.

Rada Koldamova, M.D., Ph. D. : Dr Koldamova est professeure agrégée et chercheuse principale de la School of Public Health, laboratoire Koldamova & Lefterov de l'université de Pittsburgh. Elle s'intéresse particulièrement aux mécanismes cellulaires et moléculaires de la neuro-dégénérescence, au rôle du transporteur ABCA1 et des apolipoprotéines A-I et E dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.

Comité directeur clinique

Le rôle du comité directeur, présidé par Dr Steven Nissen, M.D., consiste à procurer une supervision d'ensemble des essais cliniques et de s'assurer qu'ils sont menés conformément aux pratiques cliniques exemplaires et aux règlements de la FDA. Le comité directeur donnera son accord aux protocoles des essais et aux modifications des protocoles et fournira des conseils aux chercheurs quant à tous les aspects des essais.

Questions relatives au comité d'audit

Règles du comité d'audit et des finances

Les règles du comité d'audit et des finances sont jointes aux présentes à l'annexe A.

Composition du comité d'audit et des finances

Le comité d'audit et des finances se compose de trois administrateurs indépendants non reliés : M. Zuerblis, président, M. McNeill et Dr Smith. Les trois membres du comité sont considérés comme ayant des connaissances financières. Chacun des membres a siégé à des conseils et a occupé des postes de cadre pour plusieurs sociétés et dispose d'une vaste expérience en direction et en gestion des sociétés.

Formation et expérience pertinentes

Kenneth Zuerblis

M. Zuerblis est titulaire d'un baccalauréat ès sciences en comptabilité et est *Certified Public Accountant* comptant plus de 30 ans d'expérience. Il a occupé des postes hiérarchiques élevés en finances auprès de trois sociétés ouvertes et a siégé à titre d'administrateur auprès de nombreuses organisations. M. Zuerblis a été vice-président directeur et chef des finances de Savient Pharmaceuticals, Inc. de 2011 à 2012. Avant d'entrer au service de Savient, M. Zuerblis a été chef des finances et premier vice-président chez ImClone Systems, de 2008 à 2009. De 1994 à 2005, il a occupé le poste de chef des finances d'Enzon Pharmaceuticals Inc. et celui de contrôleur général de 1991 à 1994. M. Zuerblis a commencé sa carrière chez KPMG s.r.l./S.E.N.C.R.L. en 1982 où il a occupé des postes de direction en assumant des responsabilités de plus en plus importantes pendant 10 ans. Il siège actuellement au conseil d'administration (depuis 2012) de Stemline Therapeutics, Inc.

Kelly McNeill

M. McNeill est titulaire d'une maîtrise en comptabilité et d'un baccalauréat en commerce (avec distinction); il est comptable agréé et compte plus de 20 ans d'expérience. M. McNeill est vice-président directeur, Finances et administration, ainsi que chef des finances et secrétaire d'IMRIS Inc. depuis 2009. De 2006 à 2009, il a été chef des finances de Resverlogix. Avant cette date, M. McNeill a occupé des postes de direction en finances auprès de deux multinationales.

D^{r} Eldon Smith

D^{r} Smith est médecin et président et chef de la direction d'Eldon R. Smith and Associates Ltd. (société fermée de services-conseils en soins de santé), et il a fait partie pendant de nombreuses années de la haute direction de l'université de Calgary. De 1992 à 1997, D^{r} Smith a été doyen (chef de la direction) de la faculté de médecine, où il était responsable d'environ 1 600 employés et d'un budget annuel de plus de 100 millions de dollars.

D^{r} Smith a aussi été président du conseil d'une société cotée en bourse (à la TSX et à la NASDAQ) et il a, au cours des 15 dernières années, siégé au comité d'audit de six (6) sociétés ouvertes au Canada et aux États-Unis, en plus de Resverlogix Corp. D^{r} Smith siège actuellement au conseil d'administration de Canadian Natural Resources Ltd (TSX/NYSE) (depuis 1997); il est administrateur principal et membre du comité d'audit d'Aston Hill Financial Inc. (depuis 2005) (TSX); et administrateur (depuis 2009) et membre du comité d'audit d'Intellipharmaceutics International Inc. (TSX/NASDAQ).

D^{r} Smith a obtenu un doctorat en médecine de l'université Dalhousie.

Approbation préalable des honoraires d'audit

La société ne retiendra pas les services d'auditeurs externes pour exécuter un service interdit au sens des règles de conduite professionnelle révisées de l'ICCA.

Le conseil, sur recommandation du comité d'audit et des finances, évaluera l'approbation au préalable de services autorisés devant être exécutés par les auditeurs externes dans chacune des catégories générales suivantes :

- services d'audit
- services liés à l'audit

- services de fiscalité

Les services des auditeurs externes ne seront retenus qu'après que le conseil aura approuvé au préalable les services d'audit, et seul un membre du comité d'audit et des finances ou le président et chef de la direction ou chef des finances est autorisé à demander des services aux auditeurs externes.

Honoraires des services des auditeurs externes

Le tableau suivant présente le total des honoraires facturés par notre auditeur externe au cours des deux derniers exercices financiers pour les services rendus à la société :

Année	Honoraires des services d'audit[1)]	Honoraires des services liés à l'audit	Honoraires des services de fiscalité[2)]	Autres honoraires
2013	309 570 $	Néant	15 300 $	Néant
2012	392 500 $	Néant	30 300 $	Néant

Notes :

1) Les honoraires pour les services d'audit se rapportaient aux services professionnels d'audit de nos états financiers annuels, à l'examen de nos états financiers intermédiaires non audités, aux audits de RVX Therapeutics Inc., aux traductions en français, à notre prospectus préalable de base simplifié et aux suppléments de prospectus, à l'examen prévu par les IFRS ainsi qu'aux services fournis relativement aux dépôts prévus par la loi, la réglementation et les autorités en valeurs mobilières et aux missions payées à KPMG s.r.l./S.E.N.C.R.L.

2) Les honoraires pour les services de fiscalité se rapportaient aux services professionnels de conseils liés à la restructuration de l'entreprise, à la planification fiscale et aux services de conformité versés à KPMG s.r.l./S.E.N.C.R.L.

Ordonnances d'interdiction des opérations, faillites, amendes ou sanctions

À l'exception de ce qui est mentionné ci-après, à la date des présentes, aucun administrateur ou membre de la haute direction n'est, ou n'a été au cours des dix ans précédant la date des présentes, un administrateur ou un membre de la haute direction ou un chef des finances d'une société (y compris la société) qui, alors qu'il agissait en cette capacité : i) a fait l'objet d'une ordonnance d'interdiction des opérations ou d'une ordonnance semblable ou d'une ordonnance qui interdisait à la société en cause d'invoquer une dispense en vertu de la législation en valeurs mobilières pour une période de plus de 30 jours consécutifs; ii) a été visé par un événement qui, après que l'administrateur ou le membre de la haute direction a cessé d'être administrateur ou membre de la haute direction ou chef des finances, a fait en sorte que la société a fait l'objet des ordonnances mentionnées précédemment.

De plus, à l'exception de ce qui est mentionné ci-après, aucun administrateur ou membre de la haute direction ou actionnaire détenant un nombre suffisant de titres de la société pour avoir une incidence importante sur le contrôle de la société n'est, à la date des présentes ni n'a été au cours des dix années précédant la date des présentes, un administrateur ou un membre de la haute direction d'une société (y compris la société) qui, alors que la personne agissait en cette capacité ou dans un délai de un an après que la personne a cessé d'agir en cette capacité, a fait faillite, a fait une proposition en vertu d'une loi concernant la faillite ou l'insolvabilité ou a fait l'objet de procédures, d'un arrangement ou d'un concordat avec des créanciers ou en a institué ou s'est vu nommer un séquestre, un séquestre-gérant ou un syndic pour détenir ses actifs.

M. Cann était administrateur de Banff Rocky Mountain Resort Ltd., commandité de Banff Rocky Mountain Resort Limited Partnership, qui faisait l'objet d'ordonnances de cessation des opérations entre mai et novembre 2008 rendues par les commissions des valeurs mobilières de l'Alberta et de l'Ontario en raison d'un retard à déposer les états financiers audités de la société en commandite.

Aucun administrateur, membre de la haute direction ou actionnaire détenant un nombre suffisant de nos titres pour influer de façon importante sur le contrôle de la société n'a, au cours des dix dernières années, fait faillite, fait une proposition en vertu d'une loi concernant la faillite ou l'insolvabilité ni n'a fait l'objet des procédures, d'arrangements ou d'un concordat avec des créanciers ou n'en a institué ou ne s'est vu nommer un séquestre, un séquestre-gérant ou un fiduciaire pour détenir les actifs de cette personne.

Aucun administrateur, membre de la haute direction ou actionnaire détenant un nombre suffisant de nos titres pour influer de façon importante sur le contrôle de la société n'a fait l'objet d'amendes ou de sanctions imposées par un tribunal concernant la législation canadienne en valeurs mobilières ou par un organisme canadien de réglementation des valeurs mobilières ni conclu un règlement à l'amiable avec un organisme canadien de réglementation des valeurs mobilières ni fait l'objet d'autres amendes ou sanctions imposées par un tribunal ou un organisme de réglementation qui pourraient vraisemblablement être considérées comme importantes pour un investisseur raisonnable pour prendre une décision de placement.

Conflits d'intérêts

Certains administrateurs et dirigeants de la société et de notre filiale sont associés à d'autres émetteurs assujettis ou d'autres sociétés, ce qui peut donner lieu à des conflits d'intérêts. Conformément à la Loi ABCA, les administrateurs qui ont un intérêt important ou toute personne qui est partie à un contrat important ou à un contrat important proposé avec nous sont tenus, sous réserve de certaines exceptions, de divulguer cet intérêt et de s'abstenir de voter à l'égard d'une résolution en vue d'approuver le contrat.

MEMBRES DE LA DIRECTION ET AUTRES PERSONNES INTÉRESSÉS DANS DES OPÉRATIONS IMPORTANTES

À l'exception de ce qui est mentionné ci-après, les administrateurs, membres de la haute direction ou actionnaires qui sont propriétaires véritables, directement ou indirectement, de plus de 10 % des actions ordinaires de la société ou les personnes ayant des liens avec eux ou les membres de leur groupe ne sont intéressés dans aucune opération depuis les trois dernières années ou dans une opération proposée qui a eu ou devrait, selon toute attente raisonnable, avoir une incidence importante sur nous.

Eastern Capital Limited a fourni une lettre de garantie irrévocable de 38,8 millions de dollars canadiens afin d'assurer le prêt que Citibank a accordé à la société, et la société a convenu d'indemniser Eastern Capital Limited relativement à ses obligations aux termes de la lettre de garantie. La société a donné en gage les brevets qui lui ont été délivrés ainsi que des pertes fiscales pour garantir ses obligations en matière d'indemnisation et a aussi convenu d'émettre des bons de souscription d'actions ordinaires et de payer certains frais à Eastern Capital Limited, tel qu'il est décrit plus en détail à la rubrique « Développement général de l'activité – Financement – Prêt de Citibank ».

AGENT DES TRANSFERTS ET AGENT CHARGÉ DE LA TENUE DES REGISTRES

L'agent des transferts et agent chargé de la tenue des registres de nos actions ordinaires est Valiant Trust Company à ses bureaux de transfert à Calgary et à Toronto.

CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants conclus par la société au cours du dernier exercice terminé ou avant le dernier exercice terminé et qui demeurent en vigueur, sauf les contrats conclus dans le cours normal des affaires, sont décrits ci-après :

1. La convention d'achat d'actions (« CAA ») datée du 6 avril 2009 conclue entre la société, NGN Biomed Opportunity II L.P. (« NGN ») et certains autres investisseurs. Les modalités de la CAA prévoyaient une première tranche de financement par capitaux propres de 24,3 millions de dollars, dont la clôture a eu lieu le 15 avril 2009. Outre les modalités financières indiquées précédemment, la CAA accordait à NGN le droit de nommer un candidat de NGN au conseil d'administration et prévoyait que NGN était en droit de nommer un deuxième administrateur au conseil à la démission ou au remplacement de tout autre membre du conseil actuel.

2. La convention de droits des investisseurs (« CDI ») datée du 15 avril 2009 et modifiée le 30 avril 2013 intervenue entre la société, NGN et certains autres investisseurs et Donald McCaffrey, Wayne Chiu et Norman Wong. La CDI prévoit que la société n'émettra aucun nouveau titre sans en offrir une quote-part à NGN et aux autres investisseurs. La CDI confère également à NGN certains droits d'approbation, y compris quant à tout placement de titres ayant un rang supérieur aux actions ordinaires, toute augmentation ou diminution de la composition prévue de sept membres du conseil, toute modification de nos documents de constitution et toute opération avec des personnes apparentées.

3. La convention de placement de capitaux propres (« CPCP ») datée du 19 janvier 2012 conclue entre la société, JonesTrading Canada Inc., JonesTrading Institutional Services LLC et MLV & Co. LLC, tel qu'il est décrit plus en détail à la rubrique « Développement général de l'activité – Financement – Convention de placement de capitaux propres ».

4. La convention de prêt modifiée et mise à jour datée du 8 mars 2013 intervenue entre la société et Citibank, N.A., tel qu'il est décrit plus en détail à la rubrique « Développement général de l'activité – Financement – Prêt de Citibank ».

5. La convention et indemnisation modifiée et mise à jour datée du 8 mars 2013 et la convention relative aux engagements datée du 29 avril 2013 intervenues entre la société et Eastern Capital Limited, tel qu'il est décrit plus en détail à la rubrique « Développement général de l'activité – Financement – Prêt de Citibank ».

6. L'entente d'arrangement datée du 29 avril 2013 intervenue entre la société, 1741273 Alberta Ltd. (renommée par la suite Zenith Epigenetics Corp.), société nouvellement constituée, et RVX Therapeutics, tel qu'il est décrit plus en détail à la rubrique « Développement général de l'activité – Faits récents – Réorganisation de RVX Therapeutics Inc. »

7. L'entente d'obligation et de service datée du 3 juin 2013 avec prise d'effet le 1er mai 2012 intervenue entre la société et RVX Therapeutics, tel qu'il est décrit plus en détail à la rubrique « Développement général de l'activité – Faits récents – Entente d'obligation et de service ».

8. L'entente de droits d'utilisation modifiée et ajustée daté du 3 juin 2013 intervenue entre la société et RVX Therapeutics, tel qu'il est décrit plus en détail à la rubrique « Développement général de l'activité – Faits récents – Entente de droits d'utilisation modifiée et ajustée ».

9. L'entente de services de conseil en gestion datée du 3 juin 2013 intervenue entre la société et Zenith, tel qu'il est décrit plus en détail à la rubrique « Développement général de l'activité – Faits récents – Entente de services de conseil en gestion ».

INTÉRÊTS DES EXPERTS

Nos auditeurs sont KPMG s.r.l./S.E.N.C.R.L., comptables agréés, de Calgary, en Alberta, au Canada. KPMG s.r.l./S.E.N.C.R.L. a confirmé qu'il est indépendant à notre égard conformément aux règles de conduite professionnelle du Institute of Chartered Accountants de l'Alberta.

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Il est possible d'obtenir des renseignements supplémentaires, y compris la rémunération et les prêts accordés aux administrateurs et aux membres de la haute direction, les principaux porteurs de nos titres et de titres dont l'émission est autorisée aux termes de régimes de rémunération en actions dans notre circulaire d'information de la direction à l'égard de la dernière assemblée annuelle des actionnaires. Les renseignements financiers supplémentaires figurent dans nos états financiers audités et notre rapport de gestion de la société pour l'exercice terminé le 30 avril 2013.

Il est possible d'obtenir des renseignements supplémentaires sur nous sur le site de SEDAR à l'adresse www.sedar.com. En outre, nous donnons de l'information à jour sur notre site Web à l'adresse www.resverlogix.com.

ANNEXE A

RESVERLOGIX CORP.
RÈGLES DU COMITÉ D'AUDIT ET DES FINANCES

PARTIE 1
CONSTITUTION DU COMITÉ

1. Raison d'être du comité

Le comité d'audit et des finances (le « **comité** ») est constitué par le conseil d'administration (le « **conseil d'administration** ») de Resverlogix Corp. (« **Resverlogix** »), principalement aux fins de superviser les processus de comptabilité et de communication de l'information financière de Resverlogix et de faire l'examen et l'audit des états financiers de Resverlogix.

Le comité aide le conseil d'administration à s'acquitter de ses responsabilités de supervision en surveillant, entre autres :

a) la qualité et l'intégrité des états financiers de Resverlogix et de ses documents connexes;

b) la conformité de Resverlogix aux exigences juridiques et réglementaires qui pourraient avoir une incidence importante sur la situation financière de Resverlogix qui ne font pas l'objet d'une supervision de la part d'un autre comité du conseil d'administration ou du conseil d'administration dans son ensemble;

c) les compétences et l'indépendance de l'auditeur indépendant;

d) le rendement de l'auditeur indépendant de Resverlogix.

2. Composition du comité

Le comité se compose du nombre de membres que le conseil établit, mais qui ne peut en aucun cas être inférieur à trois administrateurs, étant entendu que tous les membres du comité doivent respecter les exigences en matière d'indépendance, de connaissances financières et d'expérience prévues par les lois et règles sur les valeurs mobilières et les exigences des bourses de valeurs applicables ainsi que toute autre règle prévue par la réglementation applicable, plus particulièrement, le conseil d'administration doit avoir décidé qu'ils sont indépendants au sens du Règlement 52-110 sur le comité d'audit, la Règle 10A-3(b)(1) en vertu de la loi des États-Unis intitulée *Exchange Act of 1934* et les règles de toute bourse de valeurs ou de tout marché où les actions de Resverlogix sont inscrites ou affichées en vue de leur négociation (collectivement, les « **règles de gouvernance applicables** »). Dans les présentes règles, le terme « indépendant » inclut le sens donné à des termes semblables par les règles de gouvernance applicables, dont les expressions ou mots « non membre de la direction », « externe » et « non relié », dans la mesure où ceux-ci s'appliquent en vertu des règles de gouvernance applicables. Aucun membre du comité d'audit ni doit avoir participé à la rédaction des états financiers de la société ou d'une filiale actuelle de la société en tout temps au cours des trois (3) dernières années.

Tous les membres du comité d'audit doivent être en mesure de lire et de comprendre les états financiers fondamentaux (y compris, un état de la situation financière, un état du résultat global et un tableau des flux de trésorerie) et de lire et de comprendre un jeu d'états financiers qui présente des questions comptables d'une ampleur et d'un degré de complexité comparables, dans l'ensemble, à celles dont on peut raisonnablement croire qu'elles seront soulevées lors de la lecture des états financiers de la société.

De plus, i) au moins un membre du comité d'audit doit avoir une expérience de travail en finances ou en comptabilité, l'attestation professionnelle en comptabilité exigée et toute expérience ou des antécédents comparables qui font en sorte que le particulier comprenne les subtilités de la finance, pour avoir occupé un poste de chef de la direction, de chef des finances, d'autres postes de haute direction auxquels se rattachent des responsabilités de supervision financière ou respecter par ailleurs les normes d'expertise financière requises dans le cas des comités d'audit de sociétés inscrites au NASDAQ Stock Market et ii) au moins un membre du comité d'audit doit être un « expert financier des comités d'audit », au sens de *audit committee financial expert* aux termes des règles applicables énoncées par la Securities and Exchange Commission des États-Unis ou par un autre organisme de réglementation.

3. Nomination des membres du comité

Le conseil d'administration, sur recommandation du comité de gouvernance et des ressources humaines, nomme les membres du comité. Les membres du comité sont nommés au moment de chaque assemblée annuelle des actionnaires et restent en poste jusqu'à la prochaine assemblée annuelle ou jusqu'à ce qu'ils soient destitués par le conseil d'administration ou jusqu'à ce que leurs remplaçants soient nommés auparavant ou jusqu'à ce qu'ils cessent d'être administrateurs de Resverlogix.

PARTIE II
PROCÉDURE DU COMITÉ

4. Vacance

S'il survient une vacance à un moment quelconque au sein des membres du comité, elle est comblée par le conseil d'administration sur recommandation du comité de gouvernance et des ressources humaines et est comblée par le conseil d'administration si le comité compte moins de trois membres. Le conseil d'administration peut destituer et remplacer tout membre du comité.

5. Président du comité

Le conseil d'administration nomme un président (le « **président** ») du comité. Le conseil d'administration peut destituer et remplacer le président.

6. Absence du président

Si le président est absent d'une réunion du comité, un des membres du comité présents à la réunion est choisi par le comité pour présider la réunion.

7. Secrétaire du comité

Le comité nomme un secrétaire qui n'est pas tenu d'être un administrateur de Resverlogix.

8. Réunions périodiques

Le président, après consultation des membres du comité, établit le calendrier et la fréquence des réunions du comité qui doivent avoir lieu au moins une fois par trimestre. Le comité peut, en tout temps et à chaque réunion du comité périodique prévue, tenir une réunion en l'absence de la direction et doit tenir périodiquement des réunions avec la direction et l'auditeur indépendant. Les membres du comité se réunissent également en l'absence de l'auditeur indépendant à chaque réunion périodique prévue du comité à laquelle l'auditeur indépendant est présent. Le comité consigne et tient les procès-verbaux des réunions.

9. Réunions extraordinaires

Le président, deux membres du comité, l'auditeur indépendant ou le chef de la direction de Resverlogix peuvent convoquer une réunion extraordinaire du comité.

10. Quorum

Le quorum consiste en la majorité des membres du comité présents ou participant par téléphone ou autre dispositif de télécommunications qui permet à toutes les personnes participant à la réunion de se parler.

11. Avis de convocation aux réunions

L'avis de l'heure et de l'endroit de chaque réunion est donné par écrit ou par courriel ou communication par télécopieur à chaque membre du comité au moins 48 heures avant l'heure fixée pour la réunion; toutefois, un membre peut, d'une façon quelconque, renoncer à l'avis de convocation à la réunion et la présence d'un membre à une réunion est une renonciation à l'avis de convocation à la réunion, sauf si le membre assiste à la réunion en question afin de s'opposer expressément aux délibérations sur une question au motif que la réunion n'est pas légalement convoquée.

12. Ordre du jour

Le président prépare et établit l'ordre du jour du comité après consultation des autres membres du comité, du conseil d'administration et de la direction de Resverlogix. L'ordre du jour et l'information concernant les questions devant être abordées à chaque réunion du comité sont, dans la mesure du possible, communiqués aux membres du comité suffisamment à l'avance de chaque réunion pour en permettre un examen sérieux.

13. Délégation

Sous réserve du paragraphe 19 e) de la PARTIE III, le comité a le pouvoir de déléguer son autorité et ses fonctions à des sous-comités ou à des membres individuels du comité, selon ce qu'il juge convenable.

14. Accès

Pour s'acquitter de son rôle de supervision, le comité a un accès complet à l'ensemble des livres, des registres, des installations et des membres du personnel de Resverlogix.

15. Présence d'autres personnes à la réunion

Sur invitation du président, un ou plusieurs dirigeants, administrateurs ou employés de Resverlogix peuvent et, si le comité l'exige, doivent assister à une réunion du comité.

16. Procédure, registres et communication de l'information

Le comité établit sa propre procédure des réunions, tient des registres des délibérations et fait rapport au conseil d'administration lorsqu'il le juge à propos (mais au plus tard à la prochaine réunion du conseil d'administration).

17. Experts-conseils ou conseillers externes

Le comité, lorsqu'il le juge nécessaire ou souhaitable, peut retenir, aux frais de Resverlogix, les services d'experts-conseils ou de conseillers (y compris des conseillers juridiques indépendants) pour l'aider ou le

conseiller de façon indépendante quant à toute question concernant son mandat. Le comité a seul l'autorité de retenir les services de ces experts-conseils ou conseillers ou d'y mettre fin, y compris l'autorité absolue d'approuver les honoraires et autres modalités relatives à la prestation des services par ces personnes.

PARTIE III
MANDAT DU COMITÉ

18. Nomination de l'auditeur indépendant de Resverlogix

Sous réserve de la confirmation de l'auditeur indépendant quant à son respect des exigences d'inscription réglementaires du Canada, le comité recommande au conseil d'administration la nomination de l'auditeur indépendant aux fins de dresser ou de publier un rapport d'audit ou d'exécuter d'autres services d'audit, d'examen ou d'attestation pour le compte de Resverlogix, une telle nomination devant être confirmée par les actionnaires de Resverlogix à chaque assemblée annuelle. Le comité recommande également au conseil d'administration le mandat accordé à l'auditeur indépendant, l'approbation des honoraires devant être versés à l'auditeur pour les services d'audit et approuve au préalable les services de l'auditeur indépendant non liés à l'audit. Le comité est également directement responsable de la supervision du travail de l'auditeur indépendant (y compris le règlement de différends entre la direction de Resverlogix et l'auditeur indépendant en ce qui concerne la communication de l'information financière) aux fins de dresser ou de publier un rapport d'audit ou d'exécuter d'autres services d'audit, d'examen ou d'attestation pour Resverlogix. Le comité communique directement avec l'auditeur indépendant. L'auditeur indépendant fait rapport directement au comité.

Le comité examine l'indépendance de l'auditeur indépendant, y compris un rapport écrit émanant de l'auditeur indépendant qui délimite l'ensemble des relations entre l'auditeur et Resverlogix, évalue si les services de conseils exécutés par l'auditeur indépendant au cours de l'exercice ont influencé son indépendance et s'assure qu'il n'y a aucune relation ni aucun service entre l'auditeur indépendant et Resverlogix qui pourrait influencer l'objectivité et l'indépendance de l'auditeur, ou recommande des mesures qui s'imposent pour s'assurer de l'indépendance de l'auditeur indépendant.

19. Mandats précis

Le comité, dans la mesure où les lois ou règles applicables l'exigent, ou s'il considère qu'il est nécessaire de le faire, assure les fonctions suivantes :

a) **Supervision à l'égard de l'information financière**

i) examiner les documents suivants, en discuter avec la direction de Resverlogix et l'auditeur indépendant et les recommander au conseil d'administration en vue d'obtenir son approbation :

A. les états financiers annuels et intermédiaires;

B. la notice annuelle;

C. le rapport de gestion annuel et intermédiaire;

D. les parties de la circulaire de sollicitation de procurations par la direction quant à toute assemblée annuelle ou extraordinaire des actionnaires qui

renferment d'importants renseignements financiers concernant Resverlogix;

E. tous les états financiers inclus dans les prospectus ou autres documents de placement;

F. tout renseignement financier important figurant dans tous les prospectus et tous les autres documents qui peuvent être intégrés par renvoi dans un prospectus;

G. tout renseignement financier important concernant Resverlogix figurant dans une déclaration de changement important ou dans une déclaration d'acquisition d'entreprise;

ii) examiner ce qui suit et en discuter avec la direction de Resverlogix :

A. chaque communiqué de presse qui renferme des renseignements financiers importants concernant Resverlogix (y compris, notamment, les communiqués de presse annuels et intermédiaires sur les bénéfices) ou des commentaires sur les bénéfices, avant qu'il soit diffusé dans le public;

B. l'utilisation de renseignements non conformes aux IFRS « pro forma » ou « rajustés »;

C. l'information financière et les commentaires sur les bénéfices fournis aux analystes et aux agences de notation, étant entendu que ces discussions peuvent être générales (des discussions quant au type de renseignements à communiquer et au type de présentations à faire), et le comité n'est pas tenu de discuter à l'avance chaque fois où Resverlogix peut faire des commentaires sur les bénéfices ou des présentations aux agences de notation;

iii) examiner avec la direction et l'auditeur indépendant la portée de l'audit, plus particulièrement l'opinion de l'auditeur indépendant quant aux principes comptables de Resverlogix appliqués dans les états financiers en termes de qualité de l'information et des méthodes d'évaluation, y compris la clarté de l'information financière de Resverlogix et de sa communication, le degré de prudence ou de dynamisme des principes comptables de Resverlogix et les estimations sous-jacentes, ainsi que les autres décisions importantes prises par la direction pour rédiger l'information financière examinée par l'auditeur indépendant;

iv) examiner avec la direction de Resverlogix et l'auditeur indépendant les questions importantes concernant les principes et pratiques de comptabilité et d'audit, ainsi que le caractère suffisant des contrôles et des procédures internes de communication de l'information financière et des systèmes d'information de la direction et s'informer auprès de la direction et de l'auditeur indépendant des risques et des expositions d'importance pour Resverlogix qui pourraient avoir une incidence significative sur ses états financiers;

v) procéder à l'examen avec la direction de Resverlogix et l'auditeur indépendant et s'assurer du caractère suffisant des procédures en place pour l'examen de l'information financière de Resverlogix provenant ou tirée des états financiers de Resverlogix, et évaluer périodiquement le caractère suffisant de ces procédures;

vi) examiner avec la direction de Resverlogix et l'auditeur indépendant les aspects suivants (y compris ceux qui figurent dans le rapport de l'auditeur indépendant) : a) toutes les conventions et pratiques comptables importantes que doit utiliser Resverlogix pour dresser des états financiers; b) les autres modes de traitement de l'information financière prévus par les IFRS qui ont fait l'objet de discussions avec la direction, les ramifications propres à l'utilisation de ces autres formes de traitement et l'évaluation de celles-ci par l'auditeur indépendant et c) les autres communications importantes échangées entre l'auditeur indépendant et la direction de Resverlogix, comme une lettre ou un tableau de la direction au sujet des écarts non rajustés;

vii) examiner avec la direction de Resverlogix et l'auditeur indépendant l'effet des initiatives réglementaires et comptables, ainsi que l'incidence des opérations hors bilan sur les états financiers de Resverlogix;

viii) examiner les projets de la direction de Resverlogix et de l'auditeur indépendant en ce qui concerne les modifications importantes des pratiques ou conventions comptables et leur incidence financière et comptable;

ix) examiner avec la direction de Resverlogix, l'auditeur indépendant et, au besoin, les conseillers juridiques, tout litige, toute réclamation ou éventualité, y compris les cotisations fiscales, qui pourrait avoir un effet important sur la situation financière de Resverlogix et la façon dont ces questions ont été communiquées dans les états financiers;

x) examiner les communications faites par le chef de la direction et le chef des finances de Resverlogix en ce qui concerne l'attestation requise des états financiers de Resverlogix par ces personnes;

xi) discuter avec la direction des risques financiers importants et des mesures prises par Resverlogix pour surveiller et contrôler ces risques, y compris l'évaluation du risque financier et les politiques de gestion du risque financier de Resverlogix.

b) **Supervision à l'égard des questions d'ordre juridique et réglementaire**

i) examiner, au besoin, avec les conseillers juridiques, les politiques de conformité de Resverlogix, les questions d'ordre juridique et les rapports ou les demandes de renseignements reçus d'organismes de réglementation ou d'organismes gouvernementaux qui pourraient avoir une incidence importante sur la situation financière de Resverlogix et qui ne font pas l'objet d'une supervision de la part d'un autre comité du conseil d'administration ou du conseil d'administration dans son ensemble.

c) **Supervision à l'égard du chef des finances**

i) consulter la direction quant à la nomination, au remplacement ou à la réaffectation ou à la révocation du chef des finances de Resverlogix;

ii) s'assurer que le chef des finances de Resverlogix a accès au président, au président du conseil d'administration et au chef de la direction de Resverlogix et rencontrer séparément le chef des finances de Resverlogix pour examiner les problèmes ou les difficultés qu'il peut avoir eus dans l'exécution de ses responsabilités et faire rapport au conseil d'administration de ces rencontres.

d) **Supervision à l'égard de l'auditeur indépendant**

i) rencontrer l'auditeur indépendant avant l'audit annuel afin d'examiner la planification de l'audit et la dotation en personnel à l'égard de celui-ci;

ii) examiner tous les ans la déclaration d'indépendance écrite officielle de l'auditeur indépendant délimitant toutes les relations entre lui et Resverlogix et examiner toutes ces relations;

iii) recevoir la confirmation de l'auditeur indépendant quant à sa situation à titre de « cabinet d'audit participant » et quant à son respect des restrictions et des sanctions imposées par le Conseil canadien sur la reddition de comptes, ainsi que ces concepts sont présentés dans le Règlement 52-108 des Autorités canadiennes en valeurs mobilières;

iv) examiner et évaluer l'auditeur indépendant, y compris l'associé principal de l'équipe de l'auditeur indépendant et confirmer que l'auditeur indépendant respecte les lois et les règlements concernant la rotation des associés de l'auditeur;

v) avoir des rencontres distinctes avec l'auditeur indépendant pour examiner avec lui les problèmes ou les difficultés qu'il peut avoir eus, et plus particulièrement :

A. les difficultés qu'il a eues dans le cadre de la mission d'audit, y compris les restrictions quant à la portée des activités ou à l'accès à l'information requise et les désaccords avec la direction de Resverlogix;

B. les modifications requises de la portée prévue de l'audit,

et faire rapport au conseil d'administration de ces rencontres;

vi) examiner les rapports de mission de l'auditeur indépendant portant sur les états financiers non audités de Resverlogix;

vii) examiner et approuver les politiques d'embauche concernant les associés, employés, anciens associés et anciens employés de l'auditeur indépendant actuel et antérieur de Resverlogix;

e) **Supervision à l'égard de services d'audit et de services non liés à l'audit**

i) avoir l'autorité absolue d'approuver au préalable tous les services d'audit (qui peuvent comporter la fourniture de lettres accord présumé relativement à la prise ferme de titres) et tous les services autorisés non liés à l'audit, à l'exception de services non liés à l'audit lorsque :

A. le montant global de ces services non liés à l'audit fournis à Resverlogix ou à ses filiales constitue au plus 5 % du montant total des honoraires payés par Resverlogix (et ses filiales) à l'auditeur indépendant au cours de l'exercice pendant lequel les services non liés à l'audit sont fournis;

B. ces services n'ont pas été reconnus comme des services non liés à l'audit par Resverlogix (ou une filiale) au moment où le mandat est donné;

C. ces services sont rapidement portés à l'attention du comité et approuvés avant la réalisation de l'audit par le comité ou par un ou plusieurs des membres du comité à qui le comité a délégué l'autorité de donner cette approbation;

ii) déléguer à un ou plusieurs membres désignés du comité l'autorité de donner des approbations préalables requises par la présente section, étant entendu que la décision d'un membre à qui l'autorité est déléguée d'approuver au préalable une activité doit être présentée au comité à la première réunion prévue après cette décision et étant aussi entendu que, si le comité approuve un service d'audit faisant partie du mandat de l'auditeur indépendant, ce service d'audit est réputé avoir été approuvé au préalable aux fins de la présente section.

f) **Supervision à l'égard de certaines politiques**

i) établir des procédures pour : a) la réception, la conservation et le traitement de plaintes reçues par Resverlogix en ce qui concerne les questions de comptabilité, de contrôles internes de comptabilité ou d'audit et b) la présentation confidentielle, sous le couvert de l'anonymat, par les employés de préoccupations concernant des questions comptables ou d'audit sujettes à caution;

ii) examiner périodiquement la politique de communication de l'information dans le public.

20. Auto-évaluation

Le comité procède tous les ans à une auto-évaluation de son rendement et fait rapport de ses résultats au conseil d'administration. De plus, le comité procède à une évaluation annuelle du respect par la direction du code de conduite des affaires et de déontologie de Resverlogix.

21. Liste non exhaustive

La liste précédente des fonctions n'est pas exhaustive et le comité peut, en plus, exécuter les autres fonctions qui peuvent être nécessaires ou souhaitables pour s'acquitter de ses responsabilités de supervision.

22. Examen des règles du comité

Le comité évalue tous les ans le caractère suffisant des présentes règles et en recommande toute modification au conseil d'administration. Le comité effectue également, tous les ans, un examen critique de son rendement antérieur pour s'assurer qu'il s'est acquitté de ses responsabilités et a exécuté toutes les tâches requises et suggère les modifications s'il a omis de le faire. Cet examen vise également le rendement individuel des membres. Cet examen fait partie du processus d'examen entrepris par le comité de gouvernance et de ressources humaines qui fait rapport de ses conclusions au conseil.

23. Fonction de supervision

Bien que le comité assume les responsabilités et dispose des pouvoirs prévus dans les présentes règles, il ne lui appartient pas de planifier des audits et de les exécuter ou d'établir si les états financiers de Resverlogix sont complets et exacts ou conformes aux IFRS. Il s'agit de responsabilités qui incombent à la direction de Resverlogix et à l'auditeur indépendant. Le comité et son président sont des membres du conseil d'administration nommés pour siéger au comité afin d'assurer une surveillance générale du risque financier et des activités de contrôle connexes de Resverlogix; ils ne sont aucunement tenus de rendre des comptes ni ne sont pas responsables de ces activités quotidiennes. Le rôle de tous les membres du comité est de superviser le processus d'audit externe de l'information financière ou des renseignements diffusés dans le public de Resverlogix et non de les attester ou d'en garantir l'exactitude ou l'exhaustivité.