



NOTICE ANNUELLE

POUR L'EXERCICE TERMINÉ LE 31 DÉCEMBRE 2017

Le 20 mars 2018

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION ET MISE EN GARDE CONCERNANT LES ÉNONCÉS PROSPECTIFS.....	1
II.	STRUCTURE DE L'ENTREPRISE.....	2
III.	DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DE L'ACTIVITÉ.....	2
	Vue d'ensemble	2
	Historique de l'entreprise.....	3
	Faits nouveaux	4
	Historique de l'entreprise sur les trois derniers exercices.....	4
	Exercice terminé le 31 décembre 2017	4
	Exercice terminé le 31 décembre 2016.....	7
	Exercice terminé le 31 décembre 2015	10
IV.	DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ	11
	Stratégie et modèle d'entreprise.....	11
	Plate-forme de libération de médicaments.....	13
	Projet en cours	14
	Essais cliniques – Essais en cours et projetés	15
	Statut et désignation accélérée de médicament orphelin.....	18
	Plate-forme de collaboration.....	21
	Paludisme.....	21
	Antigène vaccinal contre le virus Zika	21
	Collaboration avec Zoetis	22
	Propriété intellectuelle	22
	Marchés et concurrence	23
	Fabrication et adaptabilité.....	26
	Installations	27
	Processus réglementaire.....	27

Compétences et connaissances spécialisées.....	28
Comité scientifique et clinique consultatif.....	28
Conseillère spécialiste des affaires réglementaires	29
Équipement et composants nécessaires à la conduite des activités.....	30
Protection de l’environnement.....	30
Personnel.....	30
V. FACTEURS DE RISQUE ET INCERTITUDES	30
VI. DIVIDENDES	59
VII. DESCRIPTION DE LA STRUCTURE DU CAPITAL	59
VIII. MARCHÉS POUR LA NÉGOCIATION DES TITRES.....	60
Cours des actions ordinaires et volume des opérations sur celles-ci	60
Placements antérieurs.....	60
IX. ADMINISTRATEURS ET MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION.....	61
Administrateurs.....	61
Membres de la haute direction	65
Actionnariat, interdictions d’opérations, faillites, amendes ou sanctions	66
Conflits d’intérêts	67
X. GOUVERNANCE.....	67
Conseil d’administration.....	67
XI. POURSUITES ET APPLICATION DE LA LOI	71
XII. MEMBRES DE LA DIRECTION ET AUTRES PERSONNES INTÉRESSÉS DANS DES OPÉRATIONS IMPORTANTES.....	71
XIII. AGENT DES TRANSFERTS ET AGENT CHARGÉ DE LA TENUE DES REGISTRES.....	71
XIV. CONTRATS IMPORTANTS	71
XV. INTÉRÊT DES EXPERTS	72
XVI. RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES	72

I. INTRODUCTION ET MISE EN GARDE CONCERNANT LES ÉNONCÉS PROSPECTIFS

Sauf indication contraire, l'information que contient la présente notice annuelle est donnée en date du 31 décembre 2017. Sauf indication contraire ou à moins que le contexte ne s'y oppose, « Immunovaccine », « IMV », la « société », « nous », « nos » et « notre » renvoient collectivement à Immunovaccine Inc., au 53-1344, Summer Street, bureau 412, Halifax (Nouvelle-Écosse) Canada, B3H 0A8 et à sa filiale, ImmunoVaccine Technologies Inc. (« IVT »).

Sauf indication contraire, le numéraire est exprimé en dollars canadiens.

Certains énoncés dans la présente notice annuelle (la « notice annuelle ») peuvent constituer des énoncés « prospectifs » qui supposent des risques, des incertitudes et d'autres facteurs connus et inconnus pouvant faire en sorte que les résultats, la performance ou les réalisations réels de la société, ou les résultats sectoriels, soient sensiblement différents des résultats, de la performance ou des réalisations futurs exprimés ou sous-entendus par ces énoncés prospectifs. Dans la présente notice annuelle, on peut reconnaître la nature prospective d'un énoncé à l'emploi de verbes comme « croire », « censer », « projeter », « estimer », « continuer » et « prévoir », au futur ou au conditionnel, et à l'emploi de termes comme « potentiel », « projet » et d'autres termes analogues. Ces énoncés expriment des attentes actuelles de la direction quant à des événements et à des résultats d'exploitation futurs et ne valent qu'à la date de la présente notice annuelle. Les énoncés prospectifs comprennent notamment des énoncés concernant :

- la stratégie d'entreprise de la société;
- le caractère suffisant des ressources financières de la société aux fins de ses activités;
- des sources de financement potentielles;
- la capacité de la société d'obtenir du financement nécessaire, notamment à des conditions favorables;
- les dépenses prévues et le déficit accumulé de la société;
- les attentes de la société quant à ses travaux de recherche, notamment conjoints, en cours et futurs;
- les possibilités qu'explore la société en vue de maximiser la valeur pour les actionnaires dans le cours normal de ses affaires à la faveur de collaborations, de partenariats stratégiques et d'autres opérations avec des tiers;
- les plans de recherche et de développement de certains candidats-produits de la société;
- la stratégie de la société en matière de protection de sa propriété intellectuelle;
- la capacité de la société de découvrir des produits ou des travaux de recherche pouvant mener à une licence ou à une commercialisation;
- la capacité de la société d'obtenir des licences à des conditions raisonnables sur le plan commercial;
- les plans de la société quant à la génération de produits des activités ordinaires;
- les plans de la société quant à des essais cliniques futurs; et
- l'embauche et la fidélisation d'effectifs compétents de la société.

Les énoncés prospectifs supposent d'importants risques et d'importantes incertitudes, ne doivent pas être considérés comme des garanties de performance ou de résultats futurs et ne seront pas nécessairement des indications exactes de la réalisation ou non de ces résultats. De nombreux facteurs peuvent faire en sorte que les résultats réels soient sensiblement différents des résultats dont il est question dans les énoncés prospectifs, y compris, notamment les facteurs décrits à la rubrique « Facteurs de risque et incertitudes ». Même si les énoncés prospectifs que contient la présente notice annuelle sont fondés sur des hypothèses que la direction de la société estime raisonnables, la société ne peut garantir aux investisseurs que les

résultats réels correspondront à ceux exprimés dans ces énoncés prospectifs et invite les investisseurs à ne pas s'y fier outre mesure.

Les résultats et développements réels différeront sans doute, voire sensiblement, de ceux exprimés ou sous-entendus par les énoncés prospectifs que contient la présente notice annuelle. Ces énoncés reposent sur un certain nombre d'hypothèses qui peuvent se révéler inexactes, y compris, notamment des hypothèses concernant :

- l'obtention au besoin d'un financement additionnel à des conditions raisonnables;
- les résultats positifs des études précliniques et des essais cliniques;
- la capacité de la société de mettre au point avec succès des produits existants et nouveaux;
- la capacité de la société d'embaucher et de fidéliser des effectifs compétents;
- les produits et la technologie offerts par les concurrents de la société;
- la conjoncture économique et commerciale en général;
- la capacité de la société de protéger sa propriété intellectuelle;
- la capacité de la société de fabriquer ses produits et de répondre à la demande; et
- l'obtention des approbations réglementaires.

Ces énoncés expriment des attentes actuelles de la direction et sont fondés sur de l'information dont la direction dispose actuellement. Les risques pouvant faire en sorte que les résultats réels soient sensiblement différents des attentes actuelles sont plus amplement décrits à la rubrique « Facteurs de risque et incertitudes » de la présente notice annuelle.

L'information et autres données, notamment statistiques, relatives à l'industrie pharmaceutique et biotechnologique incluses dans la présente notice annuelle provient de rapports sectoriels reconnus publiés par des analystes, des associations et/ou des organismes de consultation et de compilation de données indépendants spécialisés. Les données sur le marché et prévisions sectorielles utilisées dans la présente notice annuelle ont été obtenues de différentes sources publiques. Même si la société estime que ces sources indépendantes sont en général fiables, elle ne peut garantir et n'a pas vérifié de manière indépendante l'exactitude et l'exhaustivité de l'information obtenue de ces sources.

II. STRUCTURE DE L'ENTREPRISE

La société a été constituée le 18 mai 2007 sous la dénomination Rhino Resources Inc. en vertu de la *Loi canadienne sur les sociétés par actions*. En septembre 2009, la société a changé sa dénomination pour Immunovaccine Inc. et a regroupé son capital-actions en circulation à raison de 5 actions pour une. Le siège social et principal établissement de la société est situé au 53-1344, Summer Street, bureau 412, Halifax (Nouvelle-Écosse) Canada, B3H 0A8.

La société a une filiale en propriété exclusive, ImmunoVaccine Technologies Inc., qui est constituée en société sous le régime de la législation de la province de la Nouvelle-Écosse.

III. DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DE L'ACTIVITÉ

Vue d'ensemble

Immunovaccine est une société qui met au point au stade clinique des produits fondés sur sa plate-forme exclusive, notamment des agents d'activation des lymphocytes T en cancérothérapie. La société prévoit tirer profit d'occasions de concessions de licences de sa plate-forme pour d'autres applications, comme les maladies infectieuses. La plate-forme de libération de médicaments DepoVax^{MC} exclusive de la société produirait une forte réaction immunitaire supérieure qui a un effet immunitaire déterminé et

durable et de possibles applications thérapeutiques, notamment contre le cancer et les maladies infectieuses dans de multiples marchés.

L'immunothérapie du cancer de la société, le DPX-Survivac, est actuellement à l'essai dans le cadre d'un essai de phase 1b cofinancé avec Incyte Corporation (« Incyte »), visant à évaluer le DPX-Survivac en combinaison avec l'epacadostat d'Incyte, un inhibiteur indoleamine 2,3-dioxygénase 1 (« IDO1 ») oral de recherche chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Le DPX-Survivac fait aussi l'objet de deux essais cliniques de phase 2 menés à l'initiative des chercheurs en combinaison avec le pembrolizumab, l'inhibiteur de points de contrôle immunitaires de Merck (« Merck ») chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et réfractaire au platine et chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B récurrent (« LDGCB »). Dans le cas d'applications vaccinales contre les maladies infectieuses, la société a terminé un essai clinique de phase 1 de démonstration ciblant le virus respiratoire syncytial (« RSV »). La société a un contrat de licence commerciale avec Zoetis, Inc. (« Zoetis ») pour la mise au point de deux vaccins destinés aux bovins et mène aussi plusieurs recherches et essais cliniques en collaboration, notamment avec le Dana-Farber Cancer Institute (« Dana-Farber ») sur les cancers associés au virus du papillome humain (« VPH ») et avec Leidos, Inc. (« Leidos ») aux États-Unis pour la mise au point de candidats-vaccins contre la paludisme et le virus Zika.

Les actions ordinaires sont inscrites à la cote de la TSX sous le symbole « IMV » et à la cote de l'OTCQX sous le symbole « IMMVF ».

Historique de l'entreprise

Issue de la recherche en santé animale entreprise à l'Université Dalhousie à Halifax (Nouvelle-Écosse), la société a commencé ses activités en mars 2000 lorsque le ministère des Pêches et des Océans a retenu ses services pour la mise au point d'un vaccin contraceptif permettant de contrôler la population de phoques. La société a réussi à mettre au point un système d'administration de vaccins si efficace qu'après une seule dose, dix ans après la vaccination, 90 % des phoques subissaient toujours l'effet du contraceptif.

De 2000 à 2004, la société a concentré ses efforts de recherche sur la contraception des animaux sauvages et domestiques, tout en travaillant aussi sur des vaccins contre les maladies infectieuses des animaux d'élevage avec CSL Animal Health, une division de CSL Limited, dont Pfizer Inc. (« Pfizer ») a ultérieurement fait l'acquisition. La division santé animale de Pfizer a par la suite été scindée pour donner naissance à Zoetis. En 2004 et jusqu'en 2008, la société a commencé à établir sa plate-forme VacciMax^{MD} pour différentes applications chez les humains, tout en mettant au point simultanément un procédé de fabrication variable pour la plate-forme VacciMax^{MD}.

La société a poursuivi ses recherches et, en 2008, a mis au point une technologie d'amélioration et d'administration de vaccins sous une forme riche en dépôt lipidique appelée plate-forme DepoVax^{MC}, une version améliorée de la plate-forme VacciMax^{MD} originale de la société. La plate-forme DepoVax^{MC} brevetée est une combinaison d'antigènes et d'adjuvants immunostimulants formulés dans des nanoparticules de lipides, et ensuite dans de l'huile. La plate-forme DepoVax^{MC} crée un « effet de dépôt » unique qui retient les composantes du vaccin au site d'injection, en prolongeant ainsi leurs interactions avec le système immunitaire et donnant lieu à des réactions immunitaires rapides, efficaces et durables au niveau des cellules et/ou des anticorps.

La plate-forme DepoVax^{MC} est facile à utiliser, chimiquement stable, modifiable et très polyvalente. La société en a démontré l'applicabilité dans le cadre d'études précliniques utilisant des antigènes pour la grippe pandémique H5N1, l'hépatite B, la mélioïdose, la cocaïne, l'anthrax et le virus Ebola. Les études précliniques chez des animaux ont démontré des réactions immunitaires sensiblement plus importantes

après une seule dose avec la plate-forme DepoVax^{MC} par rapport à deux ou trois doses d'un vaccin de référence.

Faits nouveaux

Depuis le 1^{er} janvier 2018, la société a fait les annonces suivantes :

- Le 15 février 2018, la société a annoncé la clôture du placement public par voie de prise ferme déjà annoncé (le « placement public de février 2018 ») d'actions ordinaires de la société (les « actions ordinaires »), y compris l'exercice intégral de l'option de surallocation, pour un produit brut de 14 375 000 \$.
- Le 31 janvier 2018, la société a annoncé la publication d'une étude préclinique faisant appel à l'imagerie par résonance magnétique (« IRM ») pour suivre l'absorption de peptides contre le cancer dans des modèles tumoraux, et pour corréliser cette activation immunitaire à l'activité des lymphocytes T contre le cancer en résultant. L'étude du *Journal of Biomedical Science*, intitulée « *Unique Depot Formed by an Oil Based Vaccine Facilitates Active Antigen Uptake and Provides Effective Tumour Control* », comparait le mécanisme d'action (« MDA ») de la plate-forme de stimulation immunothérapeutique d'Immunovaccine avec d'autres technologies.¹

Dans l'étude, publiée le 27 janvier 2018, les chercheurs ont suivi le déplacement des peptides contre le cancer depuis le site d'injection jusqu'à l'activation immunogène dans les ganglions lymphatiques. Les chercheurs ont corrélé ces résultats à l'activation des lymphocytes T et à l'efficacité consécutive pour contrôler la progression de la tumeur. Ils ont conclu que la technologie de libération de médicaments d'Immunovaccine avait un MDA fondamentalement unique. Ce MDA permet une stimulation immunitaire active et prolongée, et un meilleur contrôle de la tumeur, comparativement à d'autres technologies examinées dans l'étude.

- Le 18 janvier 2018, la société a annoncé la nomination de M. Joseph Sullivan au poste nouvellement créé de premier vice-président, Expansion des affaires à partir du 22 janvier 2018. M. Sullivan sera chargé de la direction stratégique et opérationnelle des initiatives d'expansion des affaires de la société, notamment développer davantage la mise au point et la préparation en vue de la commercialisation de candidats-vaccins au dernier stade, et créer des partenariats commerciaux stratégiques en appui à la croissance de l'actif et de la plate-forme cliniques de la société.

Historique de l'entreprise sur les trois derniers exercices

Les événements suivants ont sensiblement influé sur le développement général de l'activité de la société :

Exercice terminé le 31 décembre 2017

Au cours de l'exercice terminé le 31 décembre 2017, la société a fait les annonces suivantes :

- Le 7 décembre 2017, la société a annoncé une expansion de sa collaboration continue avec UConn Health. La collaboration fait partie du programme DPX-NEO d'Immunovaccine, visant à évaluer l'activité anticancéreuse d'épitopes spécifiques au patient exclusifs mis au point à UConn Health et formulés dans la formulation de vaccins fondés sur la plate-forme DepoVax^{MC} de la société. D'après des progrès antérieurs aux essais précliniques et à la fabrication réalisés dans

¹ Étude publiée en ligne le 27 janvier 2018. DOI : 10.1186/s12929-018-0413-9.

l'évaluation des néoépitopes contre le cancer formulés dans la formulation de libération de médicaments exclusive d'Immunovaccine, Immunovaccine et UConn Health commenceront à travailler au premier essai clinique du DPX-NEO;

- Le 5 décembre 2017, la société a annoncé des résultats exceptionnels positifs de son essai clinique de phase 1b en cours visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du candidat d'immunoncologie principal d'Immunovaccine, le DPX-Survivac, en combinaison avec l'epacadostat d'Incyte, un inhibiteur d'enzymes IDO1, et une faible dose de cyclophosphamide chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire évolué. Immunovaccine mène l'essai en collaboration avec Incyte;

Les premiers résultats auprès de 10 patientes évaluables de la cohorte ayant reçu le DPX-Survivac et une dose de 100 mg d'epacadostat démontre un taux de contrôle de la maladie de 70 %, y compris des réponses partielles (RP, soit une diminution de 30 % de la taille de la lésion tumorale) chez 30 % des patientes (trois sur dix). À ce jour, la combinaison a aussi démontré un profil d'innocuité bien toléré, la majorité des événements indésirables (« EI ») déclarés étant de grade 1 et de grade 2, et un seul EI potentiellement lié au traitement;

- Le 21 novembre 2017, la société a annoncé une expansion de sa collaboration avec Leidos pour la mise au point de candidats-vaccins peptidiques préventifs contre la malaria. Le U.S. Agency for International Development (« USAID ») a appuyé une première collaboration dans le cadre d'un sous-contrat du Leidos Malaria Vaccine Development Program (« MVDP »). Après la réalisation de plusieurs étapes précliniques dans le cadre de cette première collaboration, Leidos et USAID ont choisi la plate-forme DepoVax^{MC} parmi les formulations privilégiées à mettre au point dans une nouvelle prolongation de contrat. Aux termes du nouveau sous-contrat, les collaborateurs mèneront d'autres recherches visant à déterminer les combinaisons de formulations cibles les plus prometteuses;
- Le 8 novembre 2017, la société a annoncé que Santé Canada avait accordé à Sunnybrook Research Institute l'autorisation réglementaire de commencer à recruter des patients pour son étude clinique de phase 2 d'une triple immunothérapie chez des patients atteints d'un LDGCB mesurable et récurrent. Cet essai de phase 2 à l'initiative des chercheurs, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du principal candidat-vaccin d'Immunovaccine, le DPX-Survivac, en combinaison avec le pembrolizumab de Merck et une faible dose de cyclophosphamide, évaluera l'utilisation d'une triple immunothérapie chez des patients atteints d'un LDGCB mesurable et récurrent. Les chercheurs évalueront l'efficacité et l'innocuité du DPX-Survivac, avec un inhibiteur de points de contrôle actuellement commercialisé par une grande société pharmaceutique, et une faible dose de cyclophosphamide. La société a décidé de mettre fin à sa première étude de phase 2 visant le LDGCB et de la remplacer par cet essai de triple immunothérapie;
- Le 17 octobre 2017, la société a annoncé qu'elle avait obtenu un report de deux ans de l'échéance de son prêt de 5 000 000 \$ de la province de la Nouvelle-Écosse autorisé en 2013. La date d'échéance initiale du prêt était le 9 août 2018 et est désormais fixée au 9 août 2020;
- Le 31 août 2017, la société a annoncé la réalisation de plusieurs étapes dans le cadre de sa collaboration continue avec la multinationale en santé animale Zoetis pour la mise au point de vaccins pour les bovins. Dans de récentes études contrôlées, les formulations d'Immunovaccine ont produit les effets voulus quant aux indicateurs de résultats d'efficacité et de durée d'immunité contre deux maladies ciblées. Ces résultats permettront à Zoetis de procéder à un essai de dernier stade de deux candidats-vaccins formulés à partir de la technologie d'Immunovaccine;

- Le 12 juillet 2017, la société a annoncé une importante réalisation dans son programme de médicaments contre le cancer personnalisés. Les chercheurs d'Immunovaccine ont réussi à formuler 14 peptides contre le cancer néoépitopes dans une seule formulation DepoVax^{MC}. Dans l'essai préclinique, le vaccin contre le cancer personnalisé en résultant a démontré la capacité de générer des réponses de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques contre des peptides contre le cancer. Immunovaccine a déposé une demande de brevet visant ce nouveau procédé de formulation rapide à partir de DepoVax^{MC}. Les données à l'appui de la demande de brevet comprennent ce que la société estime être l'un des premiers rapports documentés de 14 peptides néoépitopes différents synthétisés en une seule formulation;
- Le 21 juin 2017, la société a annoncé la clôture d'un placement public par voie de prise ferme (le « placement public de juin 2017 ») d'actions ordinaires, pour un produit brut d'environ 10 000 000 \$. La société a l'intention d'affecter le produit net du placement public de juin 2017 à des activités de recherche et développement et à l'avancement clinique de ses candidats-vaccins contre le cancer et les maladies infectieuses et aux fins générales du fonds de roulement et de l'entreprise;
- Le 18 avril 2017, la société a annoncé le traitement du premier participant à une étude clinique de phase 1b/2 menée par Dana-Farber visant à évaluer un vaccin expérimental contre le cancer d'Immunovaccine, le DPX-E7, en combinaison avec une faible dose de cyclophosphamide chez des patients atteints d'un cancer de l'oropharynx, d'un cancer du col de l'utérus ou d'un cancer de l'anus associé au VPH incurable;
- Le 12 avril 2017, la société a annoncé une mise à jour des résultats de son essai clinique de phase 1 à l'initiative des chercheurs visant à évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de son candidat-vaccin par les épitopes peptidiques à petites cellules B fondé sur son DepoVax^{MC} contre le RSV. Dans la cohorte ayant reçu une dose de 25 µg, qui a été la seule dose testée jusqu'à un an, 100 % des adultes plus âgés (sept réponders immunitaires sur sept) vaccinés avec le candidat-vaccin par les épitopes peptidiques à petites cellules B contre le RSV (« DPX-RSV ») ont maintenu des réponses immunitaires spécifiques de l'antigène un an après avoir reçu l'injection de rappel. À un an, les niveaux d'anticorps mesurés étaient toujours au maximum sans aucun signe de diminution. La dose de 25 µg a été libérée dans un volume de 50 microlitres. Un vaccin usuel contre l'influenza consiste généralement en une dose de 60 µg libérée dans un volume 10 fois plus important;
- Le 11 avril 2017, la société a annoncé que le Princess Margaret Cancer Centre du University Health Network (« UHN ») a reçu de Santé Canada l'autorisation d'entreprendre un essai ouvert non randomisé de phase 2 visant à évaluer l'activité antitumorale potentielle de la combinaison du pembrolizumab de Merck, du DPX-Survivac d'Immunovaccine et d'une faible dose de cyclophosphamide;
- Le 5 avril 2017, la société a annoncé que les nouvelles données précliniques présentées à l'assemblée annuelle 2017 de l'American Association for Cancer Research (« AACR ») ont démontré que la phosphatidylsérine ciblant des anticorps peut améliorer l'activité anticancéreuse de sa plate-forme de vaccins thérapeutiques à partir de DepoVax^{MC};
- En mars 2017, la société a annoncé la première analyse de données préliminaires de l'essai clinique de phase 1b pour le cancer de l'ovaire, une triple combinaison comprenant l'epacadostat d'Incyte et une faible dose de cyclophosphamide. L'analyse comprenait notamment les résultats d'analyses sanguines, de biopsies tumorales et de tomodensitogrammes visant à évaluer l'innocuité, l'évolution de la maladie et la réaction des lymphocytes T chez les quatre premières

patientes évaluable. Toutes les patientes inscrites à l'essai sont atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant démontrant une progression de la maladie. D'après l'analyse préliminaire, le traitement combiné semble présenter un profil d'innocuité tolérable acceptable, un seul événement indésirable de grade 3 et un seul de grade 4 et aucun événement indésirable grave (« EIG ») ayant été déclarés. Au moment de l'analyse préliminaire, trois des quatre patientes soignaient une maladie stable, tandis que la quatrième patiente dont la maladie était en progression s'est retirée de l'essai. Les chercheurs ont en outre observé une activité des lymphocytes T accrue dans des tumeurs chez trois des quatre patientes d'après un séquençage de l'ARN et des indications de réduction tumorale initiale chez la patiente qui a fait partie de l'essai pour la plus longue période jusqu'à maintenant (d'après un tomodesitogramme au 140^e jour);

- En février 2017, la société a annoncé un essai clinique de phase 2 mené à l'initiative des chercheurs pour le cancer de l'ovaire en combinaison avec le pembrolizumab, inhibiteur de points de contrôle immunitaires de Merck chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant réfractaire au platine. Le Princess Margaret Cancer Centre du UHN mènera l'essai ouvert non randomisé de phase 2 visant à évaluer l'activité antitumorale potentielle de la combinaison du pembrolizumab, du DPX-Survivac et d'une faible dose de cyclophosphamide; et
- En février 2017, la société a annoncé la nomination de M. Pierre Labbé au poste de chef des finances en remplacement de M^{me} Kimberly Stephens. En cette qualité, M. Labbé sera chargé de la direction de la stratégie et des opérations financières de la société, notamment des opérations d'expansion des affaires et de la recherche de nouvelles sources de financement.

Exercice terminé le 31 décembre 2016

Au cours de l'exercice terminé le 31 décembre 2016, la société a fait les annonces suivantes :

- En décembre 2016, la société a annoncé la clôture d'un placement privé par voie de prise ferme (le « placement privé de décembre 2016 ») d'actions ordinaires, pour un produit brut d'environ 8 millions de dollars devant être affecté aux fins générales de l'entreprise et du fonds de roulement;
- En novembre 2016, la société a annoncé l'obtention de la « désignation de médicament orphelin » de l'Agence européenne des médicaments (« EMA ») pour l'utilisation du DPX-Survivac pour le traitement du cancer de l'ovaire dans l'Union européenne;
- En novembre 2016, la société a annoncé des résultats positifs d'études précliniques menées en collaboration avec UConn Health pour le programme DPX-NEO d'Immunovaccine, qui vise à mettre au point des immunothérapies par les néoépitoques spécifiques au patient afin de multiplier les applications en immuno-oncologie de ses vaccins fabriqués à partir du DepoVax^{MC}. Les résultats de la première étude chez des modèles murins de tumeurs ont démontré une activité anticancéreuse positive;
- En novembre 2016, la société a annoncé la nomination de M^{me} Gabriela Rosu, M.D. au poste de première médecin en chef de la société. À ce poste de haute direction nouvellement créé, M^{me} Rosu supervisera la stratégie et les travaux d'expansion du portefeuille clinique de programmes de la société;
- En octobre 2016, la société a annoncé des résultats exceptionnels positifs de son essai de phase 1 visant à évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du DPX-RSV. Les résultats, six mois après la vaccination, ont confirmé les données préliminaires déjà annoncées quant à la capacité

d'antigènes formulés au moyen du DepoVax^{MC} de produire une réaction immunitaire efficace et durable, et que le vaccin présentait un profil d'innocuité positif et était bien toléré sans aucun EIG parmi tous les participants à l'étude. Des réactions immunitaires spécifiques de l'antigène ont aussi été observées au moins six mois après la dernière vaccination chez 93 % (15/16) des patients ayant reçu le DPX-RSV, tant dans la cohorte ayant reçu une faible dose (8/8 participants) que dans la cohorte ayant reçu une dose élevée (7/8 participants);

- En octobre 2016, la société a annoncé la présentation par la chercheuse spécialisée en paludisme, M^{me} J. Alexandra Rowe, D. Phil., de l'Université d'Édimbourg, de données précliniques exceptionnelles du vaccin contre le paludisme fabriqué à partir du DepoVax^{MC} d'Immunovaccine qui a été présentée au World Vaccine Congress Europe à Barcelone, en Espagne, le 10 octobre 2016. Les résultats des études chez des souris, menées en collaboration avec le Centre for Immunity, Infection and Evolution (« CIIE ») de l'Université d'Édimbourg dans le cadre d'une collaboration à des essais précliniques annoncée en juin 2016, ont indiqué que les nouvelles cibles identifiées par le CIIE, lorsqu'elles sont formulées au moyen de la plate-forme de repérage DepoVax^{MC}, produisaient de fortes réactions durables d'anticorps qui empêchaient, après une seule injection, la formation de rosettes, phénomène associé à des formes sévères de paludisme;
- En septembre 2016, la société a annoncé le commencement du traitement de la première patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire récidivant dans une étude clinique de phase 1b du traitement par activation des lymphocytes T novateur d'Immunovaccine, le DPX-Survivac, en combinaison avec l'epacadostat et une faible dose de cyclophosphamide. L'étude de cette triple combinaison résulte de la collaboration entre Immunovaccine et Incyte visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du DPX-Survivac, avec l'inhibiteur IDO1 oral de recherche d'Incyte, l'epacadostat et une faible dose de cyclophosphamide chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant dont la maladie est mesurable;
- En août 2016, la société a annoncé l'obtention de nouvelles données de son essai de phase 1/1b pour le cancer de l'ovaire, qui validaient les résultats déjà rendus publics démontrant que le DPX-Survivac était bien toléré sans aucun EIG lié au traitement imprévu, et qui en démontraient la capacité de produire une réaction immunitaire durable et efficace. Les nouvelles données de l'essai de phase 1/1b ont abouti à des découvertes positives quant à la réaction clinique tumorale, notamment la présence de lymphocytes T circulants efficaces et une expression accrue de plusieurs molécules inhibitrices de points de contrôle immunitaires;
- En juillet 2016, la société a annoncé la réception des résultats d'une analyse préliminaire de l'innocuité et de l'immunogénicité du DPX-RSV dans le cadre d'un essai clinique de phase 1 auprès de volontaires adultes plus âgés en santé et mené par une équipe de chercheurs. L'analyse de l'innocuité indique que le DPX-RSV a été bien toléré par tous les participants à l'étude, aucun EIG n'ayant été signalé. De plus, les données d'immunogénicité corroborent la capacité du DPX-RSV de produire une réaction immunitaire efficace, le candidat-vaccin ayant obtenu une réponse anticorps spécifique de l'antigène chez 75 % des sujets vaccinés avec la dose la moins élevée et chez 100 % des sujets vaccinés avec la dose la plus élevée;
- En juin 2016, la société a annoncé l'obtention d'un sous-contrat de Leidos visant à évaluer la plate-forme DepoVax^{MC} d'Immunovaccine pour la mise au point de vaccins par les peptides ciblés contre le paludisme. Le sous-contrat est financé dans le cadre du contrat principal que Leidos a obtenu de la USAID visant à fournir des évaluations de vaccins aux stades préclinique, clinique et sur le terrain contre le paludisme. Leidos et Immunovaccine chercheront ensemble à identifier la combinaison d'adjuvants et d'antigènes pouvant être utilisés pour protéger la

population contre le paludisme et avec le système de libération de médicaments DepoVax^{MC}, à formuler des candidats-vaccins prometteurs aux fins d'un éventuel essai clinique;

- En juin 2016, la société a annoncé la clôture d'un placement privé par voie de prise ferme (le « placement privé de juin 2016 ») d'unités, pour un produit brut d'environ 8 millions de dollars affectés à l'avancement des travaux de recherche et développement et des essais cliniques des candidats-vaccins contre le cancer et les maladies infectieuses de la société et aux fins générales de l'entreprise et du fonds de roulement. Chaque unité se composait d'une action ordinaire et d'un demi-bon de souscription d'action ordinaire (chaque bon de souscription d'action ordinaire entier, un « bon de souscription »). Chaque bon de souscription confère à son porteur le droit d'acquérir une action ordinaire supplémentaire au prix de 0,72 \$ l'action ordinaire jusqu'au 8 juin 2018;
- En juin 2016, la société a annoncé la nomination à son conseil d'administration de M^{me} Shermaine Tilley, Ph.D., associée directrice du Fonds CTI Sciences de la Vie;
- En avril 2016, la société a présenté de nouvelles données précliniques à l'assemblée annuelle 2016 de l'AACR. Les découvertes des chercheurs démontraient qu'une combinaison d'immunothérapie utilisant un vaccin formulé à partir du DepoVax^{MC} pouvait améliorer les effets antitumoraux d'un blocage de la voie PD-1, contrôlant la croissance des tumeurs exprimant le VPH au stade avancé chez des modèles animaux;
- En avril 2016, la société a annoncé la nomination à son conseil d'administration de M. Andrew Sheldon. M. Sheldon a aussi été nommé président du conseil d'administration à l'issue de l'assemblée annuelle des actionnaires de la société qui a eu lieu le 14 avril 2016;
- En avril 2016, la société a annoncé la nomination de M. Frederic Ors au poste de chef de la direction, en remplacement de M. Marc Mansour, Ph.D., qui, avant de quitter ses fonctions en mars 2016, était chef de la direction depuis juin 2014 et membre du conseil d'administration depuis décembre 2013. M. Ors est entré au service de la société en avril 2015 à titre de chef des affaires commerciales;
- En avril 2016, la société a annoncé une collaboration avec Leidos en vue de mettre au point un vaccin contre le virus Zika et l'infection au virus Zika transmis par des moustiques, qui peut être la cause de déficience congénitale neurologique. Cette collaboration est la première collaboration visant à réaliser un projet de recherche d'Immunovaccine déjà annoncé dans le cadre duquel la société appliquera sa plate-forme DepoVax^{MC} à la mise au point d'un candidat-vaccin contre le virus Zika. Le projet s'appuie sur des résultats prometteurs obtenus avec des vaccins de DepoVax^{MC} ciblant le virus Ebola, l'anthrax et le RSV; et
- En janvier 2016, la société a annoncé qu'elle avait obtenu l'autorisation de la Food and Drug Administration (« FDA ») des États-Unis et de Santé Canada d'entreprendre une étude clinique du DPX-Survivac en combinaison avec l'epacadostat et une faible dose de cyclophosphamide. L'essai clinique de phase 1b évaluera l'innocuité et l'efficacité du traitement par activation de lymphocytes T novateur d'Immunovaccine, le DPX-Survivac, avec l'inhibiteur IDO1 d'Incyte, l'epacadostat (INCB24360) et une faible dose de cyclophosphamide chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant dont la maladie est mesurable.

Exercice terminé le 31 décembre 2015

Au cours de l'exercice terminé le 31 décembre 2015, la société a fait les annonces suivantes :

- En décembre 2015, la société a annoncé la publication de résultats de recherche en IRM visant à prévoir et à optimiser l'efficacité de ses vaccins contre le cancer en mesurant les changements de taille des ganglions lymphatiques drainants par vaccin. L'étude préclinique a démontré que l'augmentation de la taille des ganglions lymphatiques après la vaccination au moyen de la technologie DepoVax^{MC} indiquait la force de la réaction immunitaire au vaccin, et pourrait contribuer à suivre et à prévoir l'efficacité du traitement;
- En novembre 2015, la société a annoncé les résultats préliminaires d'une étude de phase 2 qui ont démontré que le DPX-Survivac peut induire une forte réaction immunitaire dans des tumeurs LDGCB. Ces résultats préliminaires démontrent que le DPX-Survivac, l'immunothérapie du cancer vedette d'Immunovaccine peut induire des réactions immunitaires dans des cancers hématologiques, comme les LDGCB. Les chercheurs ont observé des changements dans les lymphocytes T infiltrant les tumeurs après l'administration du traitement DPX-Survivac, qui correspondaient à une réaction immunitaire produite par le DPX-Survivac et détectée dans le sang;
- En octobre 2015, la société a annoncé des données d'innocuité d'une étude clinique de phase 1 qui ont démontré que le DPX-RSV était bien toléré chez les 20 premiers volontaires de l'étude de phase 1, dont 8 sujets ont reçu le vaccin DPX-RSV. Ces données représentent un progrès important pour Immunovaccine du fait qu'elle donne le premier profil d'innocuité de vaccins formulés au moyen du DepoVax^{MC} pour des maladies infectieuses chez des adultes en santé. D'après l'innocuité et l'immunogénicité du candidat-vaccin démontrées dans l'étude, le comité d'examen de l'innocuité (« CEI ») indépendant a donné son autorisation à la prochaine étape de l'étude, qui comprend la vaccination de volontaires avec des doses plus élevées de DPX-RSV;
- En juillet 2015, la société a annoncé l'obtention de l'approbation de la FDA du statut de médicament orphelin du DPX-Survivac pour le traitement du cancer de l'ovaire. Cette désignation est valide pour toutes les applications du DPX-Survivac pour le cancer de l'ovaire sans restrictions quant au stade précis de la maladie;
- En juillet 2015, la société a annoncé la conclusion d'un contrat de licence mondiale exclusive avec PharmAthene, Inc. (« PharmAthene ») visant la mise au point et la commercialisation d'un candidat-vaccin recombinant portant des antigènes protecteurs contre l'anthrax (« rPA ») formulé au moyen de la plate-forme vaccinale DepoVax^{MC} exclusive d'Immunovaccine. Aux termes de cette entente, PharmAthene travaillerait exclusivement avec Immunovaccine à la mise au point d'un vaccin rPA avec adjuvants sans aluminium. En contrepartie, Immunovaccine a octroyé à PharmAthene les droits mondiaux exclusifs d'utilisation du DepoVax^{MC} pour la mise au point et la commercialisation d'un nouveau vaccin à dose unitaire contre l'anthrax. Cette entente a été ultérieurement résiliée en août 2016;
- En juillet 2015, la société a annoncé que les données de son essai clinique de phase 1 terminé de son immunothérapie du cancer vedette, le DPX-Survivac, avaient été publiées dans la revue scientifique à comité de lecture *Oncoimmunology*. L'article intitulé « *Survivin targeted immunotherapy drives robust polyfunctional T cell generation and differentiation in advanced ovarian cancer patients* », qui a été publié dans le numéro du 26 juin 2015 de la revue, présente l'innocuité et l'immunogénicité du DPX-Survivac, combiné à une faible dose de cyclophosphamide prise oralement par les patients;

- En juin 2015, la société a annoncé le recrutement du premier volontaire adulte en santé d'une étude clinique de phase 1 de son vaccin contre le RSV. L'étude de phase 1, pour laquelle la société a obtenu l'autorisation de Santé Canada en janvier 2015, évaluera le profil d'innocuité et de réaction immunitaire du candidat-vaccin DPX-RSV chez des adultes en santé. L'étude, menée au Canadian Center for Vaccinology (« CCFV ») à Halifax et dirigée par M^{me} Joanne Langley, M.D., sera effectuée auprès de 40 adultes en santé âgés de 50 à 64 ans. Deux posologies distinctes du vaccin seront mises à l'essai et les chercheurs évalueront le profil d'innocuité et de réaction immunitaire du vaccin après une ou deux immunisations de chaque posologie. Immunovaccine et les Instituts de recherche en santé du Canada (« IRSC ») financent conjointement l'essai;
- En juin 2015, la société a annoncé la conclusion d'une entente de collaboration non exclusive dans le cadre d'un essai clinique avec Incyte Corporation visant à évaluer la combinaison du DPX-Survivac, l'immunothérapie par activation de lymphocytes T novatrice d'Immunovaccine, avec l'epacadostat (INCB24360), l'inhibiteur indoleamine 2,3-dioxygénase 1 (« IDO1 ») oral de recherche d'Incyte. Immunovaccine et Incyte financent et mènent conjointement une étude de phase 1b ouverte multicentrique visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de la nouvelle combinaison chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire platino-sensible qui présentent un haut risque de récurrence;
- En avril 2015, la société a annoncé qu'elle avait obtenu l'approbation relative à la négociation de ses actions ordinaires sur le marché OTCQX® Best Marketplace aux États-Unis sous le symbole « IMMVF »;
- En mars 2015, la société a annoncé le traitement du premier patient atteint d'un LDGCB dans une étude clinique de phase 2 de son immunothérapie du cancer vedette, le DPX-Survivac. L'essai mené à l'initiative de la société vise à évaluer le DPX-Survivac en combinaison avec une dose orale de cyclophosphamide, un agent modulateur de la réaction immunitaire, chez des patients atteints d'un LDGCB récidivant. Le DPX-Survivac est conçu pour activer les lymphocytes T cytotoxiques du système immunitaire contre l'antigène survivine présent dans un large éventail de tumeurs solides et cancers du sang; et
- En mars 2015, la société a annoncé que trois vaccins rPA différents formulés au moyen de sa technologie d'amélioration des vaccins DepoVax^{MC} novatrice protégeaient des animaux contre un anthrax mortel après une seule vaccination. L'étude menée par le National Institute of Health (« NIH ») démontre le potentiel du DepoVax^{MC} comme un catalyseur universel de vaccins rPA à dose unitaire contre l'anthrax. L'étude de provocation de l'anthrax visait à évaluer le potentiel de protection de vaccins DepoVax^{MC}/rPA à dose unitaire. Une très faible dose de rPA connue pour offrir une protection partielle chez des lapins a été utilisée. L'étude a permis une comparaison de l'efficacité de différents vaccins rPA formulés au moyen du DepoVax^{MC}.

IV. DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ

Stratégie et modèle d'entreprise

Stratégie d'exploitation

Immunovaccine s'attache à rendre l'immunothérapie plus efficace, plus polyvalente et plus largement accessible pour les personnes atteintes d'un cancer. Le produit vedette de la société, le DPX-Survivac a démontré une capacité à induire une activation des lymphocytes T avec un potentiel de diminution du volume de la tumeur chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé et est actuellement utilisé dans des essais cliniques en combinaison avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires de

collaborateurs de la société, Incyte et Merck. La cible de ce vaccin traitement par activation des lymphocytes T est largement applicable à bon nombre de cancers différents. Le mécanisme d'action novateur de la plate-forme de libération de médicaments sous-jacente, le DepoVax^{MC}, vise à faciliter l'absorption et à prolonger l'exposition des antigènes aux cellules du système immunitaire, améliorant et prolongeant les réactions immunitaires. Immunovaccine peut ainsi faire valoir sa technologie et devenir un partenaire de choix dans des essais de combinaisons pour des cancers difficiles à traiter, et explorer d'autres cibles d'immuno-oncologie, comme les cancers associés au VPH et les néoépithéliomes. Cette plate-forme est en outre utilisée dans d'autres indications commerciales, comme les vaccins contre les maladies infectieuses, dont la société a démontré l'innocuité et l'immunogénicité avec un nouveau vaccin exclusif pour prévenir les infections à RSV. La société travaille actuellement en collaboration avec des partenaires comme Incyte, Merck, Leidos et Dana-Farber à l'exploration de nouvelles applications pour la plate-forme DepoVax^{MC}.

La société a une immunothérapie du cancer au stade clinique, le DPX-Survivac. Immunovaccine estime que les principes sous-jacents à une immunothérapie du cancer efficace doivent comprendre un antigène ciblé et une technique efficace de formulation et de libération, et une stratégie thérapeutique complémentaire. Les antigènes utilisés dans le DPX-Survivac cibleraient précisément des cellules tumorales sans endommager les cellules saines normales. Ces antigènes sont combinés à la plate-forme DepoVax^{MC} de la société dans le but d'optimiser la présentation de ces antigènes au système immunitaire, pour une meilleure réaction immunitaire. Pour vaincre le cancer, la société estime que les antigènes doivent être administrés dans le bon cadre thérapeutique, notamment une combinaison de traitements qui contribuent à cibler différents aspects du cancer. Immunovaccine estime que l'effet du traitement peut être amélioré si on utilise simultanément un modulateur immunitaire pour empêcher le système immunitaire d'un patient d'annuler la réaction positive à l'antigène. L'objectif de la société en immuno-oncologie est de perfectionner ses traitements exclusifs dans le cadre d'essais de combinaisons avec des sociétés pharmaceutiques et de grandes sociétés biotechnologiques en vue de créer des partenariats stratégiques et de contribuer à leur développement et à leur commercialisation.

En collaboration avec des partenaires commerciaux et universitaires, la société travaille aussi à l'élargissement de l'application de DepoVax^{MC} en tant que plate-forme de libération de médicaments pour des vaccins contre les maladies infectieuses. Des études précliniques et cliniques ont indiqué que la plate-forme peut permettre la mise au point de vaccins plus efficaces pour un large éventail de maladies infectieuses par une réaction immunitaire plus forte et plus durable et rapide que ne le permettent les méthodes de libération de médicaments existantes. Pour des vaccins ciblés présentant une faible immunogénicité, la plate-forme peut contribuer à réduire sensiblement le nombre d'immunisations nécessaires. L'objectif de la société dans le traitement des maladies infectieuses est de concéder sous licence la plate-forme DepoVax^{MC} à certains partenaires. La société explore également de nouvelles applications de la plate-forme DepoVax^{MC} pour son propre compte et avec des partenaires.

Stratégie de financement et de partenariat

Immunovaccine compte sur le financement par capitaux propres et des partenariats publics et privés non dilutifs pour financer ses programmes de développement. Au moyen de cette stratégie, la société a au fil des ans obtenu plus de 15 millions de dollars de fonds publics, notamment des prêts sans intérêt et des subventions gouvernementales, de la province de la Nouvelle-Écosse et du gouvernement fédéral par l'intermédiaire de l'Agence de promotion économique du Canada atlantique (« APECA »). À ce jour, la société a recueilli plus de 87 millions de dollars de capitaux propres dans le cadre de placements par voie de prospectus et de placements privés. En 2017, la société a réalisé un placement public par voie de prise ferme pour un produit global d'environ 10 millions de dollars et en février 2018, un autre placement public par voie de prise ferme pour un produit global d'environ 14,4 millions de dollars.

En plus d'utiliser ses propres ressources pour mettre au point ses produits dans le cadre d'essais cliniques, la société participe aussi à diverses opérations de collaboration et de concession de licences en vue d'accélérer la mise au point de sa plate-forme DepoVax^{MC} et produits d'immuno-oncologie. La société mène des recherches en collaboration avec Incyte visant à évaluer la combinaison de l'immunothérapie du cancer vedette de la société, le DPX-Survivac, avec l'epacadostat, l'inhibiteur de l'IDO1 d'Incyte, dans le cadre d'un essai clinique de phase 1b financé conjointement auprès de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Les résultats de cette étude pouvaient mener à un élargissement de la collaboration de recherches cliniques pour d'autres cancers. En février 2017, la société a annoncé un essai clinique de phase 2 à l'initiative des chercheurs pour le cancer de l'ovaire en combinaison avec le pembrolizumab, l'inhibiteur de points de contrôle immunitaires de Merck, auprès de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant réfractaire aux platines. Le Princess Margaret Cancer Centre du UHN mène un essai ouvert non randomisé de phase 2 visant à évaluer l'activité antitumorale potentielle de la combinaison de pembrolizumab, de DPX-Survivac et d'une faible dose de cyclophosphamide. En mai 2017, la société a aussi annoncé un essai clinique de phase 2 à l'initiative des chercheurs visant à évaluer l'utilisation d'une triple immunothérapie chez des patients atteints d'un LDGCB mesurable ou récurrent aussi en combinaison avec le pembrolizumab, l'inhibiteur de points de contrôle de Merck. Le Sunnybrook Research Institute mène un essai ouvert non randomisé de phase 2 visant à évaluer l'activité antitumorale potentielle de la combinaison du pembrolizumab, du DPX-Survivac et d'une faible dose de cyclophosphamide.

Les autres programmes comprennent, notamment : une collaboration avec Dana-Farber financée par Stand Up To Cancer et la Farrah Fawcett Foundation visant à produire un vaccin formulé à partir du DepoVax^{MC} contre les cancers associés au VPH; et une collaboration avec UConn Health dans le cadre d'une étude clinique visant à évaluer l'activité immunologique et antitumorale de néoépitopes spécifiques du patient. L'objectif sous-jacent de ces types de partenariats est de générer des données précliniques et cliniques qui pourraient mener à des contrats de licence, en vue de permettre à des tiers d'utiliser soit la plate-forme DepoVax^{MC}, soit certains candidats-produits de la société.

Immunovaccine travaille aussi en collaboration avec Leidos à la mise au point d'un vaccin contre le paludisme et d'un vaccin contre le virus Zika. La société entretient aussi des relations commerciales avec Zoetis, à laquelle elle a concédé sous licence la plate-forme technologique de libération de médicaments de la société pour la mise au point de vaccins pour les animaux d'élevage. Ces contrats de licence comprennent notamment des frais initiaux payables à la signature, des paiements d'étape et des redevances sur les ventes futures de vaccins.

La société entend saisir toutes les occasions de mettre au point ses produits en explorant différentes avenues, notamment la mise au point conjointe de produits dans le cadre d'éventuelles collaborations, de partenariats stratégiques ou d'autres opérations avec des tiers. La société peut avoir recours à d'autres financements par capitaux propres et financements non dilutifs et créer d'autres partenariats pour mettre au point ses candidats-vaccins.

PLATE-FORME ET MISE AU POINT DE PRODUITS

Plate-forme de libération de médicaments

La plate-forme DepoVax^{MC} est une formulation brevetée unique qui offre une nouvelle façon de livrer des ingrédients actifs au système immunitaire. Des ingrédients actifs sont formulés dans des nanoparticules lipidiques et, une fois lyophilisés, sont mis en suspension directement dans l'huile. Le DepoVax^{MC} a un mécanisme d'action novateur qui facilite l'absorption et prolonge la libération de médicaments au système immunitaire. La plate-forme DepoVax^{MC} est à la base de tous les programmes de mise au point de produits d'Immunovaccine.

La société estime que le mécanisme d'action novateur du DepoVax^{MC} rend la plate-forme exceptionnellement efficace en immunothérapie du cancer qui cible expressément les cellules tumorales. Le DepoVax^{MC} peut induire des réactions cellulaires polyfonctionnelles et ciblées prolongées, qui sont prescrites pour un contrôle efficace des tumeurs.

Dans le cas des maladies infectieuses, les vaccins formulés à partir du DepoVax^{MC} ont démontré une capacité d'induire de fortes et rapides réactions immunitaires qui peuvent en aussi peu qu'une seule dose offrir une protection contre des agents infectieux. Un vaccin en une seule dose pourrait être un facteur déterminant pour la mise au point de vaccins à action rapide advenant une pandémie ou une épidémie de maladies infectieuses. La plate-forme DepoVax^{MC} peut être combinée à une variété d'antigènes, notamment des protéines recombinantes, des peptides et des acides nucléiques synthétiques, des virus et une vaste gamme d'adjuvants, ce qui lui confère autant de polyvalence que de possibilités d'adaptation pour la mise au point de nombreux vaccins différents à partir d'une même plate-forme.

Cette formulation unique assure une stabilité chimique prolongée. Les produits fabriqués à partir du DepoVax^{MC} sont lyophilisés et entreposés sous forme de poudre ce qui leur confère l'avantage d'une durée de conservation prolongée. La formulation du DepoVax^{MC} est conçue pour être facilement remise en suspension et administrée.

Des essais cliniques en cours avec des traitements formulés à partir du DepoVax^{MC} contre le cancer et pour la prévention des maladies infectieuses devraient selon la société démontrer les avantages concurrentiels de cette plate-forme.

IMMUNO-ONCOLOGIE

Projet en cours

Indication	Produit	Essais	Calendrier	Partenaires
Ovaire	DPX Survivac + mCPA + IDO1	Phase 1b	En cours	
	DPX Survivac + mCPA + PD-1	Phase 2	En cours	
LDGCB	DPX Survivac + mCPA + PD-1	Phase 2	En cours	
Cancer du col de l'utérus associé au VPH	DPX E7 + mPCA	Phase 2	En cours	

DPX-Survivac

Description générale du produit

Le DPX-Survivac utilise des peptides de survivine obtenus sous licence de Merck KGaA, en exclusivité mondiale, formulés au moyen du DepoVax^{MC}. La survivine est un important antigène spécifique de tumeurs surexprimé dans de nombreux cancers, ce qui en fait une cible viable pour une immunothérapie généralisée. Le DepoVax^{MC} libère les antigènes de survivine sous une forme riche en dépôts lipidiques conçus pour provoquer une réaction immunitaire forte et prolongée.

La survivine est essentielle à la survie des cellules cancéreuses et fonctionne comme un inhibiteur de la mort cellulaire ou apoptose. La présence de niveaux élevés de survivine dans des cellules cancéreuses les rendrait plus réceptives à un traitement ciblant la survivine. Le candidat-traitement à la survivine de la société, le DPX-Survivac, vise à entraîner le système immunitaire à reconnaître et à tuer des cellules cancéreuses contenant de la survivine, ce qui pourrait se traduire pour les patients par une réduction de la charge tumorale, un ralentissement de la progression du cancer et/ou une augmentation du taux de survie global. Le United States National Cancer Institute a reconnu la survivine comme un antigène prometteur pour le traitement du cancer en raison de sa spécificité, de sa surexpression dans des cellules cancéreuses et de son immunogénicité potentielle.

La société estime que le DPX-Survivac pourrait avoir un formidable potentiel commercial en tant qu'immunothérapie du cancer du fait qu'il peut être applicable pour le traitement de multiples tumeurs solides et cancers hématologiques, notamment le cancer de l'ovaire, le glioblastome, le cancer du sein, le cancer du pancréas, le myélome multiple, le lymphome B et le mélanome. La société entend poursuivre la mise au point du DPX-Survivac pour un plus large éventail d'indications cancéreuses afin d'en évaluer les autres possibilités.

Essais cliniques – Essais en cours et projetés

Essai clinique de phase 1b sur le cancer de l'ovaire avec Incyte

En juin 2015, la société a annoncé qu'elle avait conclu une entente de collaboration non exclusive dans le cadre d'un essai clinique avec Incyte visant à évaluer la combinaison du DPX-Survivac, l'immunothérapie par activation de lymphocytes T novatrice d'Immunovaccine, avec l'epacadostat, l'inhibiteur d'IDO1 oral de recherche d'Incyte. Immunovaccine et Incyte financent et mènent conjointement une étude de phase 1b ouverte multicentrique visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de la nouvelle combinaison chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire réfractaire ou sensible au platine qui présentent un haut risque de récurrence. Toutes les patientes inscrites à l'essai sont atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant démontrant une progression de la maladie. La présentation de nouveau médicament de recherche (« PNMR ») pour l'étude, dans le cadre de laquelle on fera l'essai de la triple combinaison du DPX-Survivac, de l'epacadostat et d'une faible dose orale de cyclophosphamide, a été approuvée par la FDA des États-Unis et Santé Canada en janvier 2016. L'étude, amorcée le 8 septembre 2016, pourra comprendre jusqu'à 40 patientes. En mars 2017, la société a annoncé la première analyse de données préliminaires de cette étude clinique. L'analyse comprenait notamment les résultats d'analyses sanguines, de biopsies tumorales et de tomodensitogrammes visant à évaluer l'innocuité, l'évolution de la maladie et la réaction des lymphocytes T chez les quatre premiers patients évaluable dans l'essai. D'après l'analyse préliminaire, le traitement combiné semble présenter un profil d'innocuité tolérable acceptable, un seul événement indésirable de grade 3 et un seul de grade 4 et aucun EIG ayant été déclarés. Au moment de l'analyse préliminaire, trois des quatre patients soignaient une maladie stable, tandis que la quatrième patiente dont l'état était en progression s'est retirée de l'essai. Les chercheurs ont en outre observé une activité des lymphocytes T accrue dans des tumeurs chez trois des quatre patients d'après un séquençage de l'ARN et des indications de réduction tumorale initiale chez la patiente qui a fait partie de l'essai pour la plus longue période jusqu'à maintenant (d'après un tomodensitogramme au 140^e jour).

En décembre 2017, la société a publié d'excellentes données cliniques positives. Les premiers résultats auprès de 10 patientes évaluable de la cohorte ayant reçu le DPX-Survivac et une dose de 100 mg d'epacadostat démontrent un taux de contrôle de la maladie de 70 %, y compris des réponses partielles (RP, soit une diminution de 30 % de la taille de la lésion tumorale) chez 30 % des patientes (trois sur dix). À ce jour, la combinaison a aussi démontré un profil d'innocuité bien toléré, la majorité des événements indésirables (« EI ») déclarés étant de grade 1 et de grade 2AE.

Les analyses sanguines indiquaient que la majorité des patientes traitées présentaient une activation ciblée des lymphocytes T. Les biopsies et analyses des tumeurs corroborent jusqu'à maintenant le MDA déclaré de cette combinaison d'immunothérapies, le DPX-Survivac déclenchant l'infiltration de lymphocytes T dans la tumeur. La régression de la tumeur vient aussi corrélérer cette activation des lymphocytes T.

Les chercheurs ont terminé le recrutement de 10 patientes évaluable pour la première cohorte de l'étude, qui recevront une dose de 100 mg d'epacadostat deux fois par jour, en combinaison avec le DPX-Survivac et une faible dose de cyclophosphamide.

Dans la première cohorte, les chercheurs ont observé :

- Un taux de réponse global de 30 %, trois RP sur dix;
- Deux des patientes présentant des RP ont terminé une année de traitement, présentant toujours des réponses au douzième et au quatorzième mois, respectivement;
- Quatre patientes (40 %) avaient une maladie stable;
- Deux des patientes présentant une maladie stable sont toujours inscrites à l'essai, l'une d'elles démontrant une réduction de la tumeur de 21 %; et
- Un taux de contrôle de la maladie de 70 % (soit le nombre total de patientes présentant une réponse complète, une réponse partielle et une maladie stable).

Au moment de l'établissement définitif des données, il y avait aussi des données préliminaires sur les trois premières patientes évaluable de la deuxième cohorte évaluant la combinaison de 300 mg d'epacadostat deux fois par jour, du DPX-Survivac et d'une faible dose de cyclophosphamide. Parmi les trois premières patientes évaluable, deux présentaient une maladie stable, dont une régression de la tumeur d'environ 25 %. La deuxième cohorte est toujours à l'étude et devrait comprendre au total entre 16 et 40 patientes.

Immunovaccine s'attend à présenter des données cliniques à jour sur la deuxième cohorte au premier semestre de 2018 et les chercheurs prévoient aussi soumettre les conclusions de l'étude pour publication scientifique. Si les résultats de cette étude sont positifs et qu'Incyte est d'accord, la société solliciterait une réunion de type C auprès de la FDA pour discuter de la possibilité de mener un essai d'enregistrement pour cette combinaison. Au stade actuel, il n'est pas possible de dire que la FDA acceptera cette réunion ni, le cas échéant, quel type d'essai clinique elle exigerait et quel en serait le coût.

La société estime actuellement que, en plus des frais cliniques généraux qui sont répartis entre les divers projets cliniques, sa part des coûts (50 %) de l'essai clinique de phase 1b avec Incyte s'élèvera à environ 700 000 \$, dont 500 000 \$ en 2018.

Essai clinique de phase 2 sur le cancer de l'ovaire avec Merck

En février 2017, la société a annoncé un essai clinique de phase 2 à l'initiative des chercheurs sur le cancer de l'ovaire en combinaison avec le pembrolizumab, l'inhibiteur de points de contrôle immunitaires de Merck, auprès des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant réfractaire au platine. Le Princess Margaret Cancer Centre du UHN mènera l'essai ouvert non randomisé de phase 2 visant à évaluer l'activité antitumorale potentielle de la combinaison du pembrolizumab, du DPX-Survivac et d'une faible dose de cyclophosphamide. On prévoit faire l'essai auprès de 42 patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritonéal primitif de stade avancé. Le premier

objectif de l'étude est d'évaluer le taux de réaction global et ses objectifs secondaires comprennent notamment le taux de survie sans évolution, le taux de survie global et les effets secondaires possibles, sur une période de cinq ans.

La société s'attend à publier des résultats préliminaires vers le milieu de 2018 une fois qu'elle les aura reçus du Princess Margaret Cancer Centre d'UHN et prévoit actuellement qu'en plus des dépenses cliniques générales qui sont réparties entre les différents projets cliniques, sa part des frais de l'étude s'élèvera à environ 400 000 \$ qu'elle devrait engager en 2018.

Essai clinique de phase 2 sur le LDGCB avec Merck

Le 8 novembre 2017, la société a annoncé que Santé Canada avait accordé à Sunnybrook Research Institute l'autorisation réglementaire de commencer à recruter des patients pour son étude clinique de phase 2 d'une triple immunothérapie chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B mesurable ou récurrent. Cet essai, initialement annoncé en mai 2017, vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité du principal candidat-produit d'Immunovaccine, le DPX-Survivac, en combinaison avec le pembrolizumab de Merck et une faible dose de cyclophosphamide dans cette population de patients.

Les chercheurs menant cette étude à l'initiative de chercheurs testeront la nouvelle combinaison d'immunothérapies chez des patients dont le LDGCB exprime de la survivine, un antigène tumoral fortement exprimé chez 60 % des patients atteints de LDGCB. Le DPX-Survivac stimule le système immunitaire pour produire une réponse immunitaire par activation des lymphocytes T ciblant la survivine. L'étude ouverte non randomisée devrait être effectuée auprès de 25 participants évaluable dans cinq centres au Canada.

La société s'attend à divulguer des résultats préliminaires vers le milieu de 2018 une fois qu'elle les aura reçus des chercheurs, et prévoit actuellement qu'en plus des dépenses cliniques générales qui sont réparties entre les différents projets cliniques, sa part des frais de l'étude s'élèvera à environ 2 400 000 \$, dont 1 000 000 \$ devraient être engagés en 2018. La société recherche des occasions de mener d'autres essais avec des sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques, notamment des traitements combinés avec le DPX-Survivac et d'autres applications de la plate-forme DepoVax^{MC}.

Essais cliniques – Essais terminés

Immunovaccine a terminé un essai clinique de phase 1 du DPX-Survivac auprès de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, qui a été mené dans six sites cliniques aux États-Unis et au Canada. L'essai de phase 1 était un essai clinique ouvert visant à évaluer séquentiellement l'innocuité de deux schémas posologiques du DPX-Survivac auprès de 18 patientes. Cet essai clinique de phase 1 a établi l'innocuité et l'immunogénicité du DPX-Survivac chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé.

La société a publié des résultats préliminaires en octobre 2012, d'autres résultats préliminaires en janvier 2013 et des résultats positifs détaillés définitifs en juin 2013 sur l'essai clinique de phase 1. L'analyse, qui comprenait la totalité des 18 patientes recrutées pour l'étude, a confirmé que 12 des 18 patientes qui ont reçu un traitement combiné du DPX-Survivac ont démontré des réactions immunitaires spécifiques de l'antigène. Elles ont été mesurées par au moins un des trois suivis de contrôle de la réaction immunitaire de l'étude (ELISpot, analyse des tétramères et analyses multi-paramétriques par marquage intracellulaire). Chez 11 des 12 patientes, les réactions immunitaires ont été confirmées par deux des suivis (5 patientes) ou 3 des suivis (6 patientes) effectués. Ces réactions immunitaires ont été établies avec une ou deux vaccinations et ont été accrues ou maintenues avec des vaccinations de rappel. Des réactions CD8 polyfonctionnelles ont surtout été observées, indiquant l'activation de lymphocytes T CD8 de qualité supérieure, et les réactions ont été maintenues avec des vaccinations de rappel.

L'activation et le maintien de ces cellules immunitaires spécifiques sont particulièrement intéressants en immunothérapie, étant donné que les lymphocytes T CD8 participent à l'identification des cellules cancéreuses, infiltrant les tumeurs et tuant les cibles cancéreuses.

Dans le cadre de l'essai clinique de phase 1, le DPX-Survivac aurait en outre été bien toléré, aucun événement indésirable systémique important n'ayant été signalé chez les patientes recrutées pour l'étude. Les événements indésirables signalés visaient principalement des réactions au site d'injection de grade 1-2 qu'ont ressentis la majorité des patientes après des vaccinations répétées. Les patientes présentant les plus fortes réactions immunitaires étaient plus sujettes à présenter des réactions au site d'injection plus prononcées. Des ulcérations au site d'injection de grade 3, qui étaient des événements indésirables prévus avec ce vaccin, ont été observées chez trois patientes au cours de l'essai. Après un suivi de six mois pour la majorité des patientes, on a observé une tendance de ralentissement de la progression chez les patientes qui avaient les plus fortes réactions immunitaires au DPX-Survivac. La tendance de ralentissement de la progression du cancer, qui n'était statistiquement pas notable, peut être attribuée au traitement ou peut être attribuée à d'autres facteurs non reliés. Les résultats de cet essai clinique ont été publiés dans la revue scientifique ayant un comité de lecture intitulé *Oncoimmunology* en mai 2015.

Immunovaccine a particulièrement insisté sur les résultats démontrant qu'une dose métronomique de cyclophosphamide (« mCPA »), un agent modulateur de la réaction immunitaire, a amélioré l'immunogénicité des vaccins formulés à partir du DepoVax^{MC} dans des modèles de cancer précliniques en accord avec des données de phase 1 déjà rendues publiques indiquant une amélioration analogue du DPX-Survivac chez des patients. Les études auprès d'animaux ont surtout démontré la capacité du traitement combiné d'éliminer des tumeurs de stade avancé qui ne pouvaient être traitées avec seulement un vaccin ou une dose mCPA. Les tumeurs exposées au traitement combiné ont précisément présenté une augmentation des marqueurs d'activation de lymphocytes T, laissant entrevoir une activité antitumorale à médiation immunitaire accrue au site de la tumeur avec le traitement combiné vaccin/mCPA et corroborant l'utilisation du traitement combiné dans des essais cliniques. Ces travaux ont été publiés dans la revue scientifique ayant un comité de lecture intitulé *Oncoimmunology* en novembre 2014.

En août 2016, la société a annoncé d'autres résultats exceptionnels positifs d'un programme d'essais cliniques de phase 1 et de phase 1b du DPX-Survivac pour le cancer de l'ovaire chez 54 patientes évaluées. Les données validaient les résultats déjà rendus publics indiquant que le DPX-Survivac était bien toléré, sans aucun EIG lié au traitement imprévu, et en démontraient la capacité de produire une réaction immunitaire durable et efficace. Les chercheurs ont convenu d'un schéma posologique optimal pour des études cliniques à venir visant le DPX-Survivac pour le cancer de l'ovaire, soit deux injections « de départ » et un rappel à toutes les huit semaines pendant une durée de traitement maximale d'un an.

Statut et désignation accélérée de médicament orphelin

La société a annoncé en novembre 2016 que l'EMA avait accordé le statut de médicament orphelin au DPX-Survivac d'Immunovaccine pour le traitement du cancer de l'ovaire et en juillet 2015 que la FDA avait également accordé le statut de médicament orphelin au DPX-Survivac pour le traitement du cancer de l'ovaire. Cette désignation est valide pour toutes les applications du DPX-Survivac pour le cancer de l'ovaire sans restriction quant à un stade précis de la maladie.

Immunovaccine avait déjà reçu la désignation accélérée de la FDA pour le DPX-Survivac. La désignation vise les patients dont la maladie n'est pas mesurable après leur chirurgie et chimiothérapie initiales.

DPX-E7

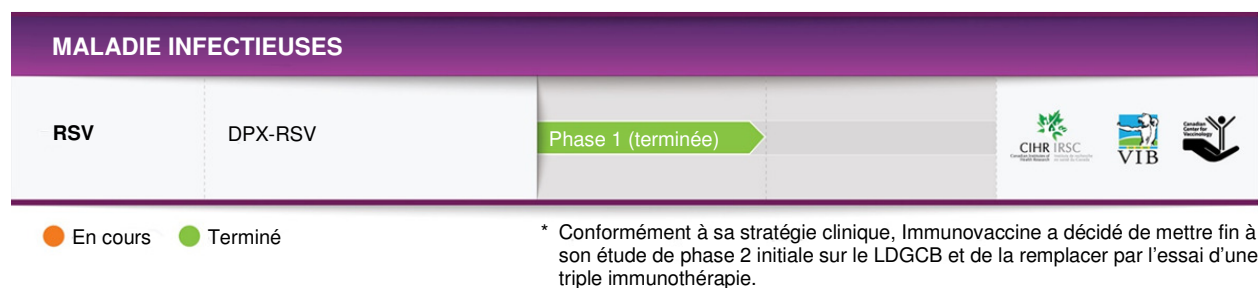
Le 17 avril 2017, la société a annoncé le traitement du premier participant à une étude clinique de phase 1b/2 visant à évaluer le vaccin expérimental contre le cancer d'Immunovaccine, le DPX-E7, en combinaison avec une faible dose de cyclophosphamide chez des patients atteints d'un cancer de l'oropharynx, d'un cancer du col de l'utérus ou d'un cancer de l'anus associé au VPH.

Dana-Farber mène l'étude sur le DPX-E7 grâce à une subvention de recherche de 1,5 million de dollars de Stand Up To Cancer et de la Farrah Fawcett Foundation pour la recherche translationnelle collaborative d'évaluation clinique visant des problèmes critiques des cancers associés au VPH.

L'étude de Dana-Farber est un essai clinique ouvert non randomisé monocentrique visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité clinique du DPX-E7 en combinaison avec une faible dose métronomique orale de cyclophosphamide chez un total de 44 participants traités. Le premier objectif est d'évaluer les mutations des lymphocytes T CD8+ dans le sang périphérique et dans le tissu tumoral, et d'évaluer l'innocuité de la vaccination de DPX-E7 chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer de la tête et du cou, d'un cancer du col de l'utérus ou d'un cancer de l'anus associé au VPH incurable. Le DPX-E7 cible une protéine virale du VPH appelée E7. Immunovaccine a l'option de produire le vaccin DPX-E7 s'il se révèle efficace dans le cadre des essais cliniques.

La société s'attend à présenter des résultats préliminaires que lui fournira Dana-Farber vers le milieu de 2018.

MALADIES INFECTIEUSES



DPX-RSV

Description générale du produit

La mise au point en partenariat de la plate-forme DepoVax^{MC} pour les maladies, notamment infectieuses, constitue un aspect important de la stratégie d'entreprise de la société. La plate-forme DepoVax^{MC} peut générer une forte et rapide réaction immunitaire, souvent en une seule dose. La capacité exceptionnelle d'amélioration de vaccin et de traitement à dose unique pourrait se révéler avantageuse contre les maladies, notamment infectieuses, difficiles à traiter.

La société a mené des activités de recherche préclinique pour un vaccin ciblant le RSV, qui est la deuxième cause de maladie respiratoire chez les enfants, les personnes âgées et les personnes souffrant d'immunosuppression. Il n'existe actuellement aucun vaccin contre ce virus et Immunovaccine travaille à mettre au point une nouvelle formulation vaccinale pour les personnes âgées et les adultes en santé, notamment les femmes en âge de procréer. Immunovaccine a obtenu sous licence exclusive l'antigène du RSV de VIB, un institut de recherche en sciences de la vie sans but lucratif financé par le gouvernement Flamand, en vue d'élargir sa gamme de candidats-vaccins. Le nouvel antigène du RSV évalué au moyen

de la plate-forme DepoVax^{MC} repose sur la protéine hydrophobe courte présente en faible quantité à la surface du virion du RSV, mais aussi surtout à la surface de cellules infectées au RSV. Ce vaccin a un mécanisme d'action unique, du fait que les anticorps résultants se fixent aux cellules infectées et les détruisent au lieu de se fixer directement au virus et de le neutraliser.

Essai clinique de phase 1 sur le RSV

Une étude clinique de phase 1 a été menée au Canada avec le vaccin contre le RSV de la société auprès d'adultes en santé. Le vaccin contre le RSV est formulé au moyen de la plate-forme DepoVax^{MC} exclusive d'Immunovaccine et est initialement mis au point pour protéger les personnes âgées contre l'infection. L'étude de phase 1, qui a été le premier essai clinique d'un vaccin formulé à partir de DepoVax^{MC} pour une indication de maladies infectieuses, a permis d'évaluer l'innocuité et le profil de réaction immunitaire du candidat-vaccin contre le RSV auprès de 40 adultes volontaires plus âgés (50 à 64 ans) répartis en deux cohortes de 20 personnes ayant un schéma posologique distinct.

Le 6 juillet 2016, la société a annoncé des résultats préliminaires positifs de cet essai. Les chercheurs ont analysé les données relatives à l'innocuité et la réaction immunitaire de tous les participants jusqu'au 84^e jour de l'étude. L'analyse de l'innocuité indique que le DPX-RSV a été bien toléré parmi tous les participants à l'étude, aucun EIG n'ayant été signalé. De plus, les données d'immunogénicité corroborent la capacité du DPX-RSV de produire une réaction immunitaire efficace; le candidat-vaccin ayant obtenu une réaction anticorps spécifique de l'antigène chez 75 % des sujets vaccinés avec la dose moins élevée et chez 100 % des sujets vaccinés avec la dose plus élevée.

Le 13 octobre 2016, la société a annoncé des résultats exceptionnels positifs de cet essai. Le rapport indiquait que plus de neuf mois après la dernière vaccination, 15 des 16 participants (93 %) qui avaient reçu le vaccin du DPX-RSV démontraient des réactions immunitaires spécifiques de l'antigène. Le candidat-vaccin continuerait aussi de présenter un profil d'innocuité positif et d'être bien toléré sans aucun EIG parmi tous les participants à l'étude.

Le 12 avril 2017, la société a annoncé d'autres données positives d'une évaluation élargie des patients de cet essai. Une modification a été soumise à Santé Canada en vue d'évaluer des sujets qui ont reçu une plus forte dose du vaccin un an après l'injection de rappel. Dans la cohorte ayant reçu une dose de 25 µg, soit la seule dose testée jusqu'à un an, 100 % des adultes plus âgés (7 répondants immunitaires sur 7) vaccinés avec le DPX-RSV ont maintenu des réponses immunitaires spécifiques de l'antigène un an après avoir reçu l'injection de rappel. À un an, les niveaux d'anticorps mesurés étaient toujours au maximum sans aucun signe de réduction.

Immunovaccine détient des licences mondiales exclusives à l'égard d'applications qui ciblent l'antigène ectodomaine de la petite protéine hydrophobe dans le RSV. La société entend explorer d'autres possibilités de concession de licence de ce produit à d'éventuels partenaires.

Plate-forme de collaboration

PARTENARIATS DEPOVAX ^{MC}			
Indication	Candidat	Progression	Partenaires
Paludisme	Antigènes multiples dans DepoVax ^{MC}	Préclinique en cours	
	Peptides dans DepoVax ^{MC}	Préclinique en cours	
BVDV	Antigènes dans DepoVax ^{MC}	Essais chez des animaux	
Contraception	Antigènes dans DepoVax ^{MC}	Essais chez des animaux	

Paludisme

En 2016, la société a obtenu un sous-contrat de Leidos, une société spécialisée en solutions en matière de santé, de sécurité nationale et d'infrastructure, pour évaluer la plate-forme DepoVax^{MC} d'Immunovaccine pour la mise au point de vaccins peptidiques contre le paludisme. Il s'agit d'un sous-contrat financé au moyen du contrat principal que Leidos a conclu avec USAID pour l'évaluation de vaccins aux stades de l'essai préclinique, clinique et sur le terrain contre le paludisme. Leidos et Immunovaccine travaillent ensemble à trouver une combinaison d'adjuvants et d'antigènes pouvant être utilisée pour la prévention contre le paludisme et, avec le système de libération de médicaments DepoVax^{MC}, à formuler des candidats-vaccins prometteurs pour un éventuel essai clinique.

Le 21 novembre 2017, la société a annoncé un élargissement de cette collaboration. Après la réalisation de plusieurs étapes précliniques en collaboration avec USAID, Leidos et USAID ont choisi la plate-forme DepoVax^{MC} comme l'une des formulations privilégiées à mettre au point dans le cadre d'une nouvelle prolongation de contrat. Au terme du nouveau sous-contrat, les collaborateurs mèneront une autre recherche visant à découvrir les combinaisons de formulations cibles les plus prometteuses.

Antigène vaccinal contre le virus Zika

Immunovaccine et Leidos, une société de solutions en matière de santé, d'infrastructures et de sécurité nationale, travaillent en collaboration à la mise au point d'un vaccin contre le virus Zika et l'infection au virus Zika transmis par des moustiques, qui peut être la cause de déficience congénitale neurologique. Cette collaboration, modifiée le 23 juin 2016, est la première collaboration visant à développer un projet de recherche d'Immunovaccine dans le cadre duquel la société appliquera sa plate-forme DepoVax^{MC} à la mise au point d'un candidat-vaccin contre le virus Zika. Aux termes de l'entente, Leidos utilisera son programme de mise au point de produits pharmaceutiques virtuel pour diriger une équipe de recherche et de mise au point d'antigènes chargée de trouver les meilleurs candidats antigènes contre une infection au virus Zika. Immunovaccine formulera ensuite les nouveaux antigènes au moyen de son système de libération de médicaments DepoVax^{MC} pour l'essai préclinique. Les parties s'attendent à ce que ce projet serve de modèle pouvant être reproduit pour la mise au point et la fabrication rapide de vaccins en cas d'interventions sanitaires d'urgence actuelles ou futures.

Collaboration avec Zoetis

Le 31 août 2017, la société a annoncé la réalisation de plusieurs étapes dans le cadre de sa collaboration continue avec la multinationale en santé animale Zoetis pour la mise au point de vaccins pour les bovins. Dans de récentes études contrôlées, les formulations d'Immunovaccine ont produit les effets voulus quant aux indicateurs de résultats d'efficacité et de durée d'immunité contre deux maladies ciblées. Ces résultats permettront à Zoetis de procéder à un essai de dernier stade de deux candidats-vaccins formulés à partir de la technologie d'Immunovaccine.

Contrats de licence

Bien que la société se spécialise dans la mise au point d'une gamme d'immunothérapies du cancer, elle explore aussi des possibilités de concéder sous licence sa plate-forme technologique auprès d'autres parties intéressées à créer des vaccins améliorés selon chaque application.

Propriété intellectuelle

La société s'efforce de protéger sa propriété intellectuelle dans des marchés établis et émergents partout dans le monde. Le portefeuille de propriété intellectuelle de la société relatif à sa plate-forme technologique d'amélioration de vaccins comprend 14 familles de brevets, dont la première comprend huit brevets délivrés dans cinq territoires (États-Unis, Europe, Canada, Japon et Australie). Les 13 autres familles de brevets comprennent collectivement 26 brevets délivrés dans neuf territoires (États-Unis, Europe, Canada, Australie, Japon, Inde, Singapour, Chine et séparément Hong Kong) et 37 demandes de brevets en instance dans onze territoires. Compte tenu des validations de brevets européens, le portefeuille de propriété intellectuelle de la société compte 66 brevets.

Le U.S. Patent 6,793,923, délivré en 2004, comprend des revendications sur la plate-forme de la société, visant « un antigène, un adjuvant dans un liposome et dans une huile ». Le nom de la plate-forme et d'autres marques sont protégés par des marques de commerce aux États-Unis, au Canada et en Europe.

Les autres brevets délivrés comprennent, notamment :

- Brevet européen 1,333,858, délivré le 8 février 2006;
- Brevet australien 2002214861, délivré le 11 janvier 2007;
- Brevet japonais 4164361, délivré le 1^{er} août 2008;
- Brevet américain 7,824,686, délivré le 2 novembre 2010;
- Brevet australien 2006301891, délivré le 20 décembre 2012;
- Brevet chinois 200680036783, délivré le 18 septembre 2013;
- Brevet européen 1,948,225, délivré le 11 décembre 2013;
- Brevet américain 8,628,937, délivré le 14 janvier 2014;
- Brevet australien 2008303023, délivré le 24 avril 2014;
- Brevet japonais 5528703, délivré le 25 avril 2014;
- Brevet australien 2008307042, délivré le 15 mai 2014;
- Brevet singapourien 166901, délivré le 27 mai 2014;
- Brevet japonais 5591705, délivré le 8 août 2014;
- Brevet européen 2,296,696, délivré le 27 août 2014;
- Brevet australien 2009253780, délivré le 27 novembre 2014;
- Brevet japonais 5715051, délivré le 20 mars 2015;
- Brevet japonais 5731198, délivré le 17 avril 2015;
- Brevet indien 266563, délivré le 18 mai 2015;
- Brevet canadien 2,428,103, délivré le 9 juin 2015;

- Brevet hongkongais 115642, délivré le 24 juillet 2015;
- Brevet américain 9,114,174, délivré le 25 août 2015;
- Brevet chinois 200880110239.7, délivré le 9 mars 2016;
- Brevet chinois 200980120883.7, délivré le 6 avril 2016;
- Brevet européen 2,197,497, délivré le 1^{er} juin 2016;
- Brevet japonais 6016970, délivré le 7 octobre 2016;
- Brevet américain 9,498,493, délivré le 22 novembre 2016;
- Brevet canadien 2,700,828, délivré le 24 janvier 2017;
- Brevet japonais 6143731, délivré le 19 mai 2017;
- Brevet australien 2012321022, délivré le 6 juillet 2017;
- Brevet japonais 6240077, délivré le 10 novembre 2017;
- Brevet canadien 2,700,808, délivré le 14 novembre 2017;
- Brevet japonais 6254351, délivré le 8 décembre 2017; et
- Brevet canadien 2,723,918, délivré le 9 janvier 2018.

Depuis 2008, la société a déposé douze demandes en vertu du Traité de coopération en matière de brevets (« PCT ») relativement à ses technologies, dont certaines ou la totalité ont maintenant été déposées aux États-Unis, en Europe, au Japon, au Canada, en Australie, en Chine, en Inde, au Brésil, en Israël, à Hong Kong et à Singapour. Les demandes en vertu du PCT visent des compositions du DepoVax^{MC} déterminées d'utilité générale pour des applications contre les maladies infectieuses et le cancer, et des procédés de fabrication et d'autres applications de la plate-forme technologique. Un brevet a été délivré pour certaines de ces demandes comme il est indiqué ci-dessus. Ces brevets, collectivement avec les autres demandes en instance, si elles sont accueillies, confèrent la protection par brevet à certains ou à la totalité des compositions formulées à partir de DepoVax^{MC}, et/ou leurs utilisations jusqu'à environ 2037. La dernière demande en vertu du PCT publiée vise des compositions formulées à partir de DepoVax^{MC} comprenant des néoantigènes, des procédés pour leur préparation et leur utilisation dans le traitement contre le cancer.

La société a aussi un contrat de licence avec VIB relativement à des applications brevetées du vaccin contre le virus respiratoire syncytial (PCT/EP2011/070161) qui ont été déposées en Australie, au Canada, en Chine, en Europe, au Japon et aux États-Unis. Le contrat de licence stipule que la société assumera le coût du traitement et de maintien des droits associés aux demandes de brevets et aux brevets délivrés. Ces demandes, si elles sont accueillies, pourraient conférer la protection par brevet au vaccin contre le RSV formulé au moyen du DepoVax^{MC}, élargissant ainsi la protection par brevet aux vaccins formulés à partir du DepoVax^{MC}. À ce jour, un brevet à l'égard de cette technologie de vaccins contre le RSV a été délivré en Chine, au Japon, en Australie et aux États-Unis.

Marchés et concurrence

Immunothérapies du cancer

Le cancer est considéré comme l'une des maladies les plus répandues et prévalentes dans le monde. Selon *Global Cancer Facts & Figures*, 3^e édition (publiée en février 2015 par l'American Cancer Society), on prévoit 21,7 millions de nouveaux cas de cancers et 13 millions de décès dus au cancer d'ici 2030. Le traitement classique du cancer comprend une chirurgie pour enlever la tumeur si possible, suivie de chimiothérapie et de radiothérapie. Les chimiothérapies sont largement utilisées malgré les toxicités qui y sont associées parce qu'elles gênent la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses. Toutefois, les tumeurs développent souvent une résistance aux chimiothérapies, limitant ainsi leur efficacité à empêcher la récurrence de la tumeur. Malgré les dernières percées médicales, des sources indépendantes font état de nombreux besoins médicaux non satisfaits en cancérothérapie, soulignant un taux de survie médian toujours aussi faible. Les immunothérapies du cancer, notamment les vaccins thérapeutiques

contre le cancer, peuvent offrir un traitement nouveau et efficace. Selon un rapport de *Market & Markets* publié en janvier 2017, le marché mondial des médicaments en immunothérapie devrait passer de 108,41 milliards de dollars US en 2016 à 201,52 milliards de dollars US d'ici 2021, soit un taux de croissance annuelle composé (« TCAC ») de 13,5 % au cours de la période prévisionnelle de 2016 à 2021. Les principaux joueurs dans ce marché comprennent, notamment, F. Hoffman-La Roche AG (Suisse), GlaxoSmithKline (Royaume-Uni), AbbVie Inc. (États-Unis), Amgen, Inc. (États-Unis), Merck & Co., Inc. (États-Unis), Bristol-Myers Squibb (États-Unis), Novartis International AG (Suisse), Eli Lilly and Corporation (États-Unis), Johnson & Johnson (États-Unis), et AstraZeneca plc (Royaume-Uni).

En immunothérapie du cancer, on met le système immunitaire à contribution pour détruire des tumeurs et empêcher leur récurrence. Depuis de récents succès cliniques de nouveaux composés qui ont permis de prolonger la survie des patients, l'immunothérapie du cancer suscite énormément d'intérêt. Il est maintenant possible de l'appliquer plus efficacement depuis qu'on connaît mieux la dysfonction immunitaire qui caractérise le cancer. Les percées les plus spectaculaires ont été observées dans le domaine des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, des composés qui ciblent des molécules de régulation clés du système immunitaire. Yervoy (anti-CTLA-4 ou l'ipilimumab, mis au point par Bristol-Myers Squibb) a été le premier composé de cette catégorie à être approuvé pour le traitement de patients atteints d'un mélanome métastatique de stade avancé. Dans le cancer, ces régulateurs (CTLA-4, PD-1 et son ligand le PD-L1) agissent comme inhibiteurs de réactions immunitaires antitumorales à médiation cellulaire des lymphocytes T CD8 qui sont cruciales pour le contrôle de la tumeur. Des anticorps monoclonaux qui ciblent le PD-1 et le PD-L1 ont démontré une efficacité hors du commun chez des patients cancéreux, dont un fort pourcentage ont réagi de façon durable à ces traitements. Plusieurs de ces composés font actuellement l'objet d'essais cliniques avancés, dont un composé, le Keytruda (pembrolizumab) de Merck, ayant obtenu l'approbation de la FDA en septembre 2014 pour des patients atteints d'un mélanome de stade avancé qui ont cessé de répondre aux autres traitements. Le composé nivolumab (Opdivo) de Bristol-Myers Squibb a aussi été approuvé aux États-Unis et au Japon. Ces thérapies ont récemment été approuvées pour d'autres cancers évolués, notamment le cancer de la vessie, le cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules », le lymphome hodgkinien, l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou et le cancer de l'estomac. Le Keytruda a aussi notamment été approuvé pour des cancers ayant une indication moléculaire spécifique sans rapport avec le type de cancer, et a été approuvé en mai pour le traitement de tumeurs solides ayant un biomarqueur d'instabilité microsatellitaire (MSI-H), qui est une anomalie dans la voie de réparation de l'ADN. Il s'agit d'environ 5 % d'un certain nombre de différents types de tumeurs, dont le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer de la thyroïde. Les principaux leaders d'opinion dans le domaine ont indiqué que la combinaison idéale, avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, est sans doute un traitement qui stimule des réactions immunitaires tumorales spécifiques, notamment de nouveaux vaccins contre le cancer et des traitements reposant sur les lymphocytes T. Ces traitements complètent bien un traitement d'inhibition des points de contrôle immunitaires puisqu'ils activent simultanément de fortes réactions immunitaires tumorales spécifiques, tout en relâchant le frein sur la suppression immunitaire. Le succès de ces combinaisons devrait permettre aux sociétés pharmaceutiques d'élargir sensiblement le marché de leurs inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, qui fonctionnent actuellement chez environ 10 % à 30 % des patients.

La société estime que des traitements par les lymphocytes T deviendront un élément important de ces nouvelles combinaisons d'immunothérapies, les synergies potentielles pouvant devenir une partie essentielle d'une approche multidisciplinaire du traitement du cancer.

Maladies infectieuses

Les vaccins auraient sauvé des millions de vies depuis leur introduction dans la pratique médicale et le système de santé. La réduction de la morbidité et de la mortalité causées par de nombreuses

maladies infectieuses dans le monde peut être directement corrélée aux vaccins que l'on connaît aujourd'hui. Selon des données de Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis, des vaccins ont permis d'éradiquer à au moins 90 % dix maladies infectieuses aux États-Unis.

Toutefois, au cours des dix dernières années, alors qu'on les croyait sous contrôle ou en recul, des maladies comme la rougeole, les oreillons et la coqueluche sont en résurgence, principalement en raison de la baisse des taux de vaccination infantile. Des maladies comme la grippe, la méningite et la fièvre jaune sont toujours en outre un important problème de santé publique, malgré l'existence de vaccins. D'autres maladies pour lesquelles il n'existe pas de vaccins efficaces, comme la dengue et le paludisme, ont élargi leur portée géographique en raison de l'expansion des populations d'insectes porteurs de ces maladies. Bien que les efforts pour contrôler ces maladies infectieuses connues se poursuivent, plus de 30 nouvelles maladies ont été pour la première fois observées chez des humains au cours des 20 dernières années, comme le syndrome respiratoire aigu grave (SRAS) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS).

On est de plus en plus conscient des répercussions des actuelles et nouvelles maladies infectieuses. La demande pour des nouveaux traitements et vaccins est en croissance dans le monde. En janvier 2016, l'analyste de BBC Research, Peggy Lehr, évaluait le marché mondial du traitement des maladies infectieuses à 108,4 milliards de dollars US en 2015, à 126,2 milliards de dollars US en 2016 et à 183,2 milliards de dollars US en 2021, soit un TCAC de 7,7 % entre 2016 et 2021. Selon les analystes de TechNavio, le marché mondial des vaccins destinés aux humains devrait croître à un TCAC de 11,69 % entre 2016 et 2020.

Bon nombre de maladies infectieuses n'ont pas de vaccins prophylactiques efficaces, et l'industrie est aux prises avec différentes difficultés quant à la formulation et à la production de vaccins. Les adjuvants et méthodes de libération sont considérés comme des techniques essentielles au succès de futurs vaccins. Les travaux de recherche sont surtout concentrés sur la diminution de la durée du traitement et la mise au point de vaccins à dose unitaire en vue d'améliorer l'observance des patients et de réduire le suivi du traitement pour les fournisseurs de soins de santé. Les efforts consacrés à l'obtention de meilleurs diagnostics pour de nombreuses maladies infectieuses pourraient se traduire par une augmentation du nombre de patients admissibles à un vaccin et par une autre expansion du marché. La société estime que la conjoncture actuelle du marché offre de grandes possibilités commerciales pour sa plate-forme technologique et ses vaccins.

Les sociétés pharmaceutiques qui dominent le marché des vaccins contre les maladies infectieuses comprennent, notamment Sanofi Pasteur, GSK, Merck et Pfizer. Les gouvernements et institutions sans but lucratif jouent en outre un rôle déterminant dans la mise au point de vaccins tant dans les marchés industrialisés que dans les marchés émergents. Les gouvernements et mécanismes de financement et d'octroi de subventions contribuent aussi à la mise au point et à la commercialisation de vaccins contre les maladies infectieuses.

Virus respiratoire syncytial (RSV)

Le RSV est un virus respiratoire qui affecte les poumons et les voies respiratoires. Il peut être grave chez les enfants, les personnes âgées et des patients dont le système immunitaire est fragilisé. Le RSV est la cause la plus répandue de maladies respiratoires graves chez les enfants âgés de moins d'un an et est de plus en plus considéré comme une cause importante de maladies respiratoires chez les adultes plus âgés. À l'échelle mondiale, on estime à 64 millions le nombre de cas d'infections par le RSV annuellement, et à 160 000 le nombre de décès en résultant. Un vaccin qui renforce l'immunité des adultes à ce virus réduirait leur risque de contracter la maladie plus tard dans leur vie.

Il créerait aussi une immunité collective chez la population adulte (c.-à-d. les parents, grands-parents et personnes soignantes), protégeant ainsi les enfants vulnérables du virus.

Il n'existe actuellement aucun vaccin pour la prévention du RSV.

L'Organisation mondiale de la Santé (« OMS ») a désigné le RSV comme une cible hautement prioritaire pour la mise au point d'un vaccin. Le RSV est un problème important chez les personnes âgées, notamment si elles résident dans des installations de soins de longue durée ou participent à d'autres programmes de centres de jour pour personnes âgées. Les taux d'attaque du RSV dans les centres d'hébergement et de soins de longue durée aux États-Unis sont d'environ 5 % à 10 % par année, pour un taux de létalité de 2 % à 8 %, soit environ 10 000 décès par année parmi les personnes âgées de plus de 64 ans.

Un vaccin procurerait vraisemblablement aux patients un profil d'efficacité plus fort et une réaction immunitaire plus durable. La société s'attend à ce que la mise au point d'un vaccin avec ces caractéristiques améliorées pourrait donner lieu à une expansion du marché potentiel auquel s'ajouteraient les personnes âgées et les patients immunovulnérables. Compte tenu de ces populations de patients, la société estime que le marché pourrait générer des produits de plusieurs milliards de dollars.

Même si les développements concernant le RSV ont été relativement rares au cours des dix dernières années, les nouvelles technologies et la recherche initiale sur de nouvelles méthodes de contrôle immunitaire, comme le transfert immunitaire maternel pour le RSV pédiatrique, ravivent l'intérêt dans ce domaine et pourraient donner lieu à de nouvelles opérations ou alliances au cours des prochaines années. La plupart des opérations et des alliances qui sont survenues dans ce secteur ont permis de minimiser le risque avec un paiement initial relativement modeste, suivi de paiements d'étape plus importants sous réserve d'une progression fructueuse du développement clinique et de la commercialisation.

Fabrication et adaptabilité

La société a mis au point et mis en œuvre un processus de fabrication à l'échelle commerciale pour la plate-forme DepoVax^{MC}, qui est applicable à tous les vaccins ultérieurs de la société destinés à la santé de l'homme. Les méthodes de mise à l'échelle ont été transférées et la fabrication a été impartie à une installation de fabrication et de mise au point BPF à façon de renom autorisée par Santé Canada à fabriquer des produits stériles à des fins cliniques et commerciales. La société a acheté et installé l'équipement spécialisé au site de l'installation.

La fabrication à grande échelle de nanoparticules lipidiques est depuis toujours un exercice délicat. C'est pourquoi la société a fabriqué des lots de vaccins pilotes à l'échelle commerciale, notamment 50 litres (200 000 doses) de vaccin contre l'hépatite B à titre d'essai à l'installation de fabrication à façon. La société a confirmé la stabilité du vaccin fabriqué et a aussi confirmé que l'activité biologique des lots est équivalente à celle des lots en laboratoire de la société.

Immunovaccine a aussi réalisé le processus de lyophilisation pour ses vaccins. La lyophilisation (cryodessiccation) est l'étape finale de la fabrication du produit, lequel peut ainsi être facilement reconstitué pour injection. Les paramètres de lyophilisation ont été fixés et transférés à une installation de lyophilisation et de remplissage BPF.

Le processus de fabrication spécifique du produit du DPX-Survivac et du DPX-0907 a été mis en œuvre avec succès à une installation de fabrication à façon BPF aux États-Unis. Dans le cadre de la préparation des essais cliniques de phase 1 et de phase 2, la société a réussi à produire des lots cliniques des

deux candidats-vaccins thérapeutiques contre le cancer et à produire le premier lot clinique d'un candidat-vaccin contre une maladie infectieuse. La société est aussi prête à mettre au point et à mettre en œuvre des procédés de fabrication pour d'autres vaccins formulés à partir du DepoVax^{MC}.

Installations

Le laboratoire de la société est actuellement situé au 1344, Summer Street, bureaux 411 et 309, à Halifax (Nouvelle-Écosse), où la société loue actuellement des locaux d'environ 4 200 pieds carrés. La société loue aussi à Québec un bureau administratif d'environ 1 176 pieds carrés situé au 2875, boulevard Laurier, bureau 430, Québec.

Compte tenu du nombre croissant d'employés, résultat du nombre croissant d'études cliniques que mène la société, il a fallu agrandir le laboratoire. En février 2018, la société a signé un bail commençant le 1^{er} juin 2018 visant un local d'environ 14 941 pieds carrés situé au 130, Eileen Stubbs Avenue, bureau 19, Dartmouth, Nouvelle-Écosse. La société estime que cette nouvelle installation lui suffira compte tenu du stade actuel de son développement.

Processus réglementaire

La FDA et Santé Canada ont en commun des processus analogues pour l'approbation de nouveaux produits. Dans les deux cas, la mise au point et l'approbation peuvent constituer un long processus pouvant dans certains cas prendre entre cinq et dix ans. La FDA approuve des produits pour le marché américain et Santé Canada pour le marché canadien. Dans le cadre de processus généralement analogues, chaque organisme de réglementation a des exigences qui lui sont propres pour l'approbation d'un produit. Pour vendre un produit dans chacun de ces marchés, il doit être approuvé par l'organisme dirigeant compétent. Dans la plupart des cas, des études initiales menées dans un territoire seront acceptées dans l'autre; toutefois, d'autres études plutôt différentes peuvent être requises pour l'approbation d'un produit dans un autre territoire.

Tous les produits passent en général par les étapes suivantes pour être approuvés :

- découverte : travail en laboratoire initial visant à démontrer qu'un composé peut avoir des propriétés médicinales chimiques uniques;
- études de validation précliniques : études généralement menées auprès d'animaux de laboratoire (notamment des souris) visant à démontrer qu'un composé est actif dans une créature vivante et conserve ses propriétés médicinales;
- essai clinique de phase 1 : petite étude auprès de sujets humains qui s'intéresse principalement à l'innocuité du composé chez l'humain. Pour pouvoir faire un essai clinique de phase 1, une demande IND aux États-Unis ou une demande d'essai clinique (« DEC ») au Canada doit être déposée et approuvée par l'organisme de réglementation. La demande doit contenir de l'information concernant l'innocuité et l'efficacité du composé chez des animaux de laboratoire, de l'information quant à sa fabrication et une analyse chimique. Il s'agit d'un long processus, nécessitant énormément de recherche, notamment des entretiens avec les autorités de réglementation et les cliniciens. À l'issue d'un essai clinique de phase 1 fructueux, l'innocuité du composé chez les humains est démontrée et d'autres études doivent être réalisées pour démontrer son efficacité à traiter une maladie;
- essai clinique de phase 2 : un essai clinique de phase 2 est réalisé auprès d'une population plus nombreuse afin d'établir le bon dosage du composé. L'essai et les autres études cliniques sont

aussi approuvés par les organismes de réglementation. À l'issue d'un essai clinique de phase 2 fructueux, il est démontré que le composé est actif dans la population établie et un dosage approprié est choisi pour la suite de sa mise au point;

- essai clinique de phase 3 : un vaste essai parfois à plusieurs niveaux réalisé auprès d'un échantillon statistiquement important de la population visée par le composé. L'essai est régi par de rigoureuses directives sur la chimie, le contrôle et la fabrication qui peuvent en retarder le commencement. Les essais de phase 3 visent à établir l'efficacité du composé et à découvrir d'éventuels problèmes d'innocuité pouvant survenir dans la population en général afin de permettre à l'organisme de réglementation de mieux évaluer le rapport risques/avantages du composé au moment de la demande d'enregistrement;
- demande d'enregistrement : une présentation de nouveau médicament (« PNM ») au Canada ou biologics license application (« BLA ») aux États-Unis doit être déposée auprès de l'organisme de réglementation compétent et décrivant notamment tous les essais cliniques menés à ce jour, la population visée, les données d'innocuité, l'étiquette qui sera apposée sur le produit pharmaceutique et l'information sur les ventes/la commercialisation. L'organisme de réglementation décide alors à la lumière du dossier s'il doit approuver ou rejeter la demande; et
- approbation : une fois l'approbation reçue, le produit pharmaceutique peut être vendu à la population visée. Le produit pharmaceutique peut toutefois faire l'objet d'autres études cliniques pour différents segments de population (p. ex., des enfants par rapport à des adultes).

Compétences et connaissances spécialisées

Pour exercer son activité, la société a besoin d'un personnel qui possède des compétences et des connaissances spécialisées dans les domaines de l'immunologie fondamentale et appliquée. Les chercheurs doivent être capables de concevoir et de mettre en œuvre des études visant à évaluer l'efficacité du DepoVax^{MC} à produire des réactions immunitaires à médiation humorale et cellulaire. Elle a aussi besoin de personnel possédant des connaissances et des compétences spécialisées en chimie et en développement de procédés de formulation. Elle a besoin de ces connaissances et compétences pour mettre au point des méthodes analytiques et des procédés de formulation propres à un produit. La société compte des scientifiques qualifiés qui possèdent une vaste expérience dans ces domaines.

La société compte actuellement sur l'expertise et les connaissances de la recherche clinique et des affaires réglementaires de consultants de renom dont elle retient les services et qui ont de l'expérience dans les affaires réglementaires ou la recherche clinique visant expressément les vaccins.

La société a donné en sous-traitance plusieurs des principales fonctions de la conduite du programme clinique pour ses essais de phase 1 et 2. Toutefois, la société a recours aux services de consultants et à ses ressources internes, comme un médecin en chef, un vice-président, Recherche clinique, un ou des directeurs de la recherche clinique et des affaires réglementaires et un associé de recherche clinique, pour veiller au bon fonctionnement et en temps utile de ses activités. La société continue aussi de mener elle-même des travaux de découverte et de validation de procédés pour des indications de vaccins potentiels, dont elle prévoit réaliser certains d'entre eux avec un organisme partenaire.

Comité scientifique et clinique consultatif

La société a retenu les services de chercheurs universitaires et de spécialistes de l'industrie chevronnés pour aider sa direction quant aux questions relatives à l'industrie et à la manière dont ces questions peuvent avoir une incidence sur la recherche scientifique et la mise au point de produits de la société.

Le comité scientifique et clinique consultatif se compose des membres suivants :

Barney Graham, PhD, MD

Chercheur principal, Laboratoire de pathogénèse virale, *National Institute of Allergy et Infectious Diseases Vaccine Research Center*
National Institutes of Health

Scott Halperin, MD

Directeur
Canadian Centre for Vaccinology

Ramy Ibrahim, MD

Vice-président, Développement clinique
Parker Institute for Cancer Immunotherapy

James Johnston, MB, BCh, FRCPC

Scientifique principal, *Research Institute in Oncology and Hematology*
Cancer Care Manitoba

Grant McFadden, PhD

Directeur, *Biodesign Center for Immunotherapy, Vaccines and Virotherapy*
Arizona State University

Michael Aaron Morse, MD

Professeur de médecine et professeur à la faculté de chirurgie
Duke University Medical Center

Brad Nelson, PhD

Directeur et scientifique émérite, *Deeley Research Centre*
BC Cancer Agency

Kunle Odunsi, PhD, MD, FRCOG, FACOG

Directeur adjoint, centre anticancéreux; président, département d'oncologie-gynécologie; et directeur exécutif, Centre d'immunothérapie
Roswell Park Cancer Institute

David Spaner, PhD, MD

Scientifique principal, Sciences biologiques, *Odette Cancer Research Program*
Sunnybrook Research Institute

Pramod Srivastava, PhD, MD

Directeur, *Center for Immunotherapy of Cancer and Infectious Diseases*
Eversource Energy, président, Oncologie expérimentale
Directeur, *The Carole and Ray Neag Comprehensive Cancer Center*
University of Connecticut School of Medicine

Conseillère spécialiste des affaires réglementaires

Irene Clement, conseillère principale, Affaires réglementaires : M^{me} Clement est une associée fondatrice de Clement Strategies Inc., une société d'experts-conseils spécialisée dans les affaires réglementaires et le secteur de la biotechnologie. Elle compte plus de 30 années d'expérience des affaires réglementaires dans

le secteur de la biologie, notamment auprès de Santé Canada, de la FDA et d'organismes européens et de l'OMS. M^{me} Clement a notamment été vice-présidente, Affaires réglementaires, ID Biomedical (ultérieurement membre du groupe GSK), vice-présidente, Affaires réglementaires, Shire Biologics, et directrice, Affaires réglementaires, Aventis Pasteur Ltée (aujourd'hui Sanofi Pasteur Ltée). Elle a mené à bien de nombreuses demandes d'essais cliniques (DEC et IND) et a aussi obtenu de nombreuses approbations de licences au Canada, aux États-Unis, dans l'Union européenne, au Japon, en Australie et dans d'autres pays. M^{me} Clement offre depuis plus de 10 ans des services de consultation à de nombreuses sociétés de biotechnologie.

Équipement et composants nécessaires à la conduite des activités

La société s'approvisionne en matières premières, en composants et en produits dont elle a besoin pour mener ses activités de recherche et de développement auprès de sociétés renommées actives dans le secteur de la biotechnologie. Les prix sont prévisibles puisqu'il existe de nombreuses autres sources d'approvisionnement facilement accessibles. Si elle a besoin d'un produit sur mesure, la société s'approvisionne alors auprès de fabricants de produits de synthèse et/ou de purification spécialisés qui exercent leurs activités conformément à leur réglementation respective (ISO). Ces fabricants sont renommés et offrent ce genre de produits au secteur pharmaceutique et de la biotechnologie depuis longtemps. Le délai d'attente pour ces produits spécialisés peut être de plusieurs semaines/mois, mais est connu et prévu. La société a dressé une liste des fournisseurs de matières premières et de services dont elle a besoin pour produire des vaccins cliniques pour ses essais cliniques.

Protection de l'environnement

Les processus de découverte et de mise au point de la société comprennent notamment l'utilisation contrôlée de substances dangereuses et radioactives et, par conséquent, la société est assujettie à la législation et à la réglementation fédérales, provinciales et locales régissant l'utilisation, la fabrication, l'entreposage, la manutention et la disposition de ces substances et de certains déchets. Pour autant que sache la société, l'observation de la législation et de la réglementation environnementales n'a pas ni n'aura une incidence importante sur ses dépenses en immobilisations, ses bénéfices ou sa position concurrentielle dans le cours normal de ses activités d'exploitation. Rien ne garantit, toutefois, que la société ne sera pas tenue d'engager des frais importants pour se conformer à la législation et à la réglementation environnementales à l'avenir ni que la législation ou la réglementation environnementale actuelle ou future n'aura pas un effet défavorable important sur ses activités, son entreprise ou son actif.

Personnel

Au 31 décembre 2017, la société comptait 33 salariés à plein temps et à temps partiel, dont six salariés titulaires d'un Ph. D., dont un M. D., et un certain nombre d'autres salariés titulaires d'un M. Sc. ou d'un MBA. Les salariés de la société ne sont pas régis par une convention collective. La société est tributaire de certains membres clés de sa direction et de son personnel scientifique, et la perte des services de l'une ou de plusieurs de ces personnes pourrait avoir un effet défavorable sur la société. Voir « Facteurs de risque et incertitudes ».

V. FACTEURS DE RISQUE ET INCERTITUDES

Un placement dans les titres de la société comporte un degré élevé de risque. Les investisseurs éventuels devraient examiner attentivement les risques décrits ci-après, ainsi que les autres renseignements inclus ou dont il est question dans la présente notice annuelle. De nombreux et différents risques, connus et inconnus, peuvent empêcher la société de réaliser ses objectifs, les risques décrits ci-après ne sont pas les seuls auxquels la société sera exposée. Si l'un de ces risques devait se concrétiser, l'entreprise, la situation

financière et les résultats d'exploitation de la société pourraient en souffrir lourdement. Le cas échéant, le cours des titres de la société pourrait chuter et les investisseurs dans les titres de la société pourraient perdre la totalité ou une partie de leur placement.

Risques associés à la situation financière et aux besoins de capitaux supplémentaires

La société a essuyé de lourdes pertes depuis sa création et s'attend à subir des pertes dans un avenir prévisible et peut ne jamais devenir ni demeurer rentable.

Depuis sa création, la société a essuyé de lourdes pertes d'exploitation. La perte nette s'est établie à 12,0 millions de dollars pour l'exercice terminé le 31 décembre 2017, à 8,9 millions de dollars pour l'exercice terminé le 31 décembre 2016 et à 8,8 millions de dollars pour l'exercice terminé le 31 décembre 2015. Au 31 décembre 2017, la société avait un déficit accumulé de 70,8 millions de dollars. À ce jour, la société a financé ses activités principalement au moyen d'appels publics à l'épargne au Canada, de placements privés de titres, de subventions, de contrats de concession de licence et d'ententes de collaboration. La société consacre la quasi-totalité de son activité à la recherche et au développement, notamment aux essais cliniques. La société prévoit continuer d'essayer des pertes importantes et d'augmenter ses pertes d'exploitation pour au moins plusieurs exercices à venir. La société s'attend à une augmentation sensible de ses dépenses si elle :

- entreprend ou poursuit des essais cliniques du DPX-Survivac et d'autres candidats-produits;
- demande des approbations réglementaires pour les candidats-produits dont les essais cliniques ont été concluants;
- établit une infrastructure de vente, de mise en marché et de distribution pour la commercialisation de produits pour lesquels la société peut obtenir une approbation réglementaire;
- maintient, élargit et protège le portefeuille de propriété intellectuelle de la société;
- poursuit d'autres travaux de recherche et développement;
- embauche du personnel supplémentaire pour la recherche clinique, le contrôle de la qualité, la recherche scientifique et la gestion; et
- ajoute des systèmes et du personnel de gestion de l'information, notamment opérationnelle et financière, y compris du personnel affecté à la mise au point de produits et à des initiatives de commercialisation planifiées.

Pour devenir et demeurer rentable, la société doit mettre au point et éventuellement commercialiser un ou des produits qui ont un grand potentiel de marché. Pour y parvenir, la société devra réussir à surmonter différentes difficultés, notamment mener à bon terme des essais précliniques et cliniques de candidats-produits, obtenir des approbations réglementaires pour ces candidats-produits et commercialiser et vendre les produits pour lesquels elle a obtenu une approbation réglementaire. La société n'en est qu'aux stades préliminaires quant à certaines de ces activités. La société peut ne jamais y parvenir et peut ne jamais générer des produits d'exploitation suffisamment importants pour devenir rentable. Même si elle devenait rentable, la société pourrait être incapable de le rester ou d'accroître sa rentabilité d'un trimestre ou d'une année à l'autre. Le cas échéant, la valeur de la société en souffrirait et par le fait même sa capacité de réunir des capitaux, de prendre de l'expansion, de maintenir ses travaux de recherche et développement ou de poursuivre ses activités. Les actionnaires pourraient aussi perdre la totalité ou une partie de leur placement advenant une baisse de la valeur de la société.

La société aura besoin d'importants capitaux supplémentaires. Si la société ne parvient pas à réunir les capitaux dont elle a besoin, elle serait forcée de reporter, de réduire, de cesser ou de supprimer des programmes de mise au point de produits, y compris peut-être, des essais cliniques en cours et projetés du DPX-Survivac ou des initiatives de commercialisation.

La société s'attend à une augmentation de ses dépenses dans le cadre de ses activités courantes, notamment si elle poursuit les travaux de recherche et développement et essais cliniques des candidats-produits et en demande l'approbation réglementaire. De plus, si la société obtient l'approbation réglementaire de l'un des candidats-produits, la société s'attend à devoir engager d'importantes dépenses de mise en marché pour la vente, la commercialisation, la fabrication et la distribution du produit. La société aura en outre besoin de capitaux supplémentaires dans le cadre de ses activités courantes. Si la société ne réussit pas à réunir en temps opportun les capitaux dont elle a besoin, notamment à des conditions intéressantes, elle pourrait être forcée de reporter, de réduire, de cesser ou de supprimer des programmes de mise au point de produits, y compris peut-être, des essais cliniques en cours et projetés du DPX-Survivac.

Au 31 décembre 2017, la société disposait de 14,9 millions de dollars de trésorerie et équivalents de trésorerie et d'un fonds de roulement de 13,6 millions de dollars.

La société aura besoin d'obtenir d'énormes capitaux avant de commercialiser le DPX-Survivac, notamment des capitaux pour mener à bon terme tous les essais cliniques requis du DPX-Survivac. La société ne dispose actuellement pas des fonds dont elle a besoin pour mener à bon terme tous les essais cliniques requis pour la commercialisation du DPX-Survivac et financer ses charges d'exploitation jusqu'à la fin de ces essais. La société prévoit qu'elle aura besoin de montants pouvant atteindre plus de 50 millions de dollars pour mener les essais cliniques et financer les charges d'exploitation jusqu'à la fin de ces essais.

Les besoins en capitaux futurs de la société tiendront à de nombreux facteurs, dont les suivants :

- l'avancement et les résultats des essais cliniques du DPX-Survivac;
- l'étendue, l'avancement, les résultats et les coûts du développement préclinique, des essais en laboratoire et des essais cliniques pour d'autres candidats-produits;
- les coûts, le calendrier et le résultat de l'examen réglementaire des candidats-produits;
- les coûts des activités de commercialisation, notamment les ventes, la mise en marché, la fabrication et la distribution de produits, des candidats-produits pour lesquels elle a obtenu l'approbation réglementaire;
- les produits des activités ordinaires, s'il en est, tirés des ventes commerciales des candidats-produits de la société, advenant l'approbation des candidats-produits par la FDA, Santé Canada ou un organisme de réglementation analogue hors des États-Unis ou du Canada;
- les coûts de préparation, de dépôt et de traitement des demandes de brevets, de maintien et d'exécution des droits de propriété intellectuelle de la société et de contestation des réclamations en matière de propriété intellectuelle;
- dans quelle mesure la société acquiert d'autres entreprises, produits et technologies ou y investit;
- la capacité de la société d'obtenir du financement auprès des gouvernements ou d'autres tiers; et

- la capacité de la société de conclure des collaborations, notamment à des conditions avantageuses, en particulier des ententes de mise en marché et de distribution à l'échelle mondiale de candidats-produits.

L'exécution d'essais précliniques et d'essais cliniques est un long processus onéreux et incertain qui s'échelonne sur plusieurs années, et la société peut ne jamais en tirer les données ou résultats dont elle a besoin pour obtenir l'approbation réglementaire lui permettant de vendre les produits. De plus, les candidats-produits de la société, s'ils sont approuvés, pourraient se révéler un échec commercial. Les produits des activités ordinaires commerciaux de la société, s'il en est, proviendront des ventes de produits que la société ne prévoit pas commercialiser, le cas échéant, avant plusieurs années. La société devra donc continuer de compter sur du financement additionnel pour réaliser ses objectifs d'entreprise, financement additionnel qui pourrait ne pas lui être offert, notamment à des conditions acceptables pour la société.

Réunir des capitaux supplémentaires peut entraîner une dilution pour les actionnaires existants, restreindre les activités ou obliger la société à abandonner des droits sur ses technologies ou candidats-produits.

Jusqu'à ce que la société tire, le cas échéant, suffisamment de produits des activités ordinaires de ses produits, la société prévoit financer ses besoins en capitaux moyennant des financements par capitaux propres, des financements par emprunt, des financements auprès de gouvernements ou de tiers, des ententes ou autres collaborations de mise en marché et de distribution, des alliances stratégiques et des contrats de licence. La société n'a pas actuellement de source de fonds externe garantie. La société aura besoin d'importants capitaux pour mener à terme les essais cliniques en cours et projetés du DPX-Survivac et pour financer ses charges d'exploitation et autres activités. Dans la mesure où la société réunit des capitaux supplémentaires moyennant la vente de titres de capitaux propres ou de titres d'emprunt convertibles, la participation des actionnaires sera diluée, et les conditions de ces titres peuvent comprendre des priorités, notamment en cas de liquidation, qui portent atteinte aux droits des actionnaires en tant que porteurs d'actions. Un financement par emprunt, le cas échéant, peut comprendre des ententes qui prévoient des engagements limitant ou restreignant la capacité de la société de prendre des mesures précises comme contracter d'autres dettes, effectuer des dépenses en immobilisations ou déclarer des dividendes. Si la société réunit des capitaux supplémentaires au moyen de financements auprès de gouvernements ou d'autres tiers, d'ententes ou d'autres collaborations de commercialisation et de distribution, d'alliances stratégiques ou de contrats de licence avec des tiers, la société peut devoir renoncer à des droits de valeur sur ses technologies, sources de produits des activités ordinaires futures, programmes de recherche ou candidats-produits, ou concéder des licences à des conditions qui peuvent ne pas être avantageuses.

Risques associés à la mise au point et à la commercialisation des candidats-produits de la société

La société est largement tributaire du succès du DPX-Survivac et d'autres candidats-produits. Tous les candidats-produits sont encore au stade préclinique ou clinique. Les essais cliniques des candidats-produits peuvent se révéler un échec. Si la société ne peut commercialiser les candidats-produits, notamment en temps opportun, son entreprise en souffrirait lourdement.

Tous les candidats-produits de la société sont toujours au stade de développement préclinique ou clinique. La société pourrait ne jamais obtenir une approbation réglementaire pour l'un ou l'autre de ses candidats-produits. La société a investi énormément de ressources humaines et financières dans la mise au point du DPX-Survivac, et de la plate-forme DepoVax^{MC}. La capacité de tirer des produits des activités ordinaires de ses candidats-produits ne surviendra pas avant, le cas échéant, au moins plusieurs années et tiendra largement à la mise au point fructueuse et à la commercialisation éventuelle de ces candidats-

produits, notamment du DPX-Survivac, le candidat-produit le plus avancé. Le succès de ces candidats-produits tiendra à plusieurs facteurs, dont les suivants :

- la conclusion fructueuse des études précliniques et des essais cliniques;
- l'obtention des approbations de mise en marché de la FDA, de Santé Canada et des organismes de réglementation analogues hors des États-Unis et du Canada;
- l'établissement de capacités de fabrication commerciale moyennant la recherche et la conclusion d'ententes avec des fabricants à façon pour les candidats-produits;
- le maintien de la protection par brevets et secrets commerciaux et de l'exclusivité réglementaire pour les candidats-produits;
- le lancement des ventes commerciales des produits, une fois approuvés, soit seule ou en collaboration avec d'autres sociétés;
- l'acceptation des produits, une fois approuvés, par les patients, la communauté médicale et les tiers payeurs;
- la concurrence efficace avec d'autres traitements; et
- un profil d'innocuité acceptable continu des produits après l'approbation.

Si la société n'atteint pas l'un ou plusieurs de ces objectifs, notamment en temps opportun, elle pourrait devoir reporter sensiblement la commercialisation ou ne pas pouvoir commercialiser avec succès ses candidats-produits, ce qui nuirait sensiblement à son entreprise.

Si les essais cliniques des candidats-produits, comme les essais cliniques en cours et projetés du DPX-Survivac, ne réussissent pas à en démontrer l'innocuité et l'efficacité d'une manière acceptable pour la FDA, Santé Canada ou des autorités de réglementation analogues hors des États-Unis et du Canada ou ne produisent par ailleurs pas de résultats positifs, la société pourrait devoir engager des frais supplémentaires ou en reporter la réalisation, ou à terme être incapable de mener à bien la mise au point et la commercialisation des candidats-produits.

Avant d'obtenir l'approbation réglementaire pour la vente des candidats-produits, la société doit mener de vastes essais cliniques visant à démontrer l'innocuité, la pureté et la capacité thérapeutique, ou l'efficacité des candidats-produits chez des humains. Les essais cliniques, dont la réalisation peut prendre plusieurs années et dont le résultat est toujours incertain, sont coûteux et difficiles à concevoir et à mettre en œuvre. L'échec d'un ou de plusieurs essais cliniques de la société peut survenir à tout stade de l'essai. Les résultats d'essais précliniques et d'essais cliniques initiaux ne sont pas nécessairement indicateurs du succès des essais cliniques ultérieurs, pas plus que les résultats intermédiaires d'un essai clinique ne sont nécessairement un indicateur des résultats définitifs. De plus, les données précliniques et cliniques sont souvent sujettes à des interprétations et à des analyses différentes, et nombreuses sont les sociétés qui croyaient que leurs candidats-produits répondaient bien aux études précliniques et aux essais cliniques mais qui n'ont néanmoins pas réussi à en obtenir l'approbation de commercialisation.

De nombreux événements imprévus au cours ou par suite d'essais cliniques pourraient nuire à la capacité de la société d'obtenir l'approbation réglementaire ou de commercialiser ses candidats-produits, ou en retarder l'obtention de l'approbation réglementaire ou la commercialisation, y compris, notamment les événements imprévus suivants :

- les organismes de réglementation ou bureaux de révision institutionnels peuvent ne pas donner à la société ou à ses chercheurs l'autorisation de commencer un essai clinique ou de mener un essai clinique à un site d'essai prévu;
- la société peut ne pas réussir à convenir, notamment en temps opportun, des conditions de contrats d'essais cliniques ou de protocoles d'essais cliniques acceptables avec des sites d'essais prévus;
- des essais cliniques des candidats-produits peuvent produire des résultats négatifs ou non concluants, et la société peut décider, ou les organismes de réglementation peuvent lui enjoindre de mener d'autres essais cliniques ou d'abandonner des programmes de mise au point de produits;
- le nombre de patients requis pour des essais cliniques des candidats-produits peut être plus important que prévu, le recrutement de patients dans ces essais cliniques peut être plus lent que prévu ou des participants peuvent se retirer de ces essais cliniques à un taux plus élevé que prévu;
- les entrepreneurs indépendants de la société peuvent ne pas réussir à se conformer aux exigences réglementaires ou à respecter leurs obligations contractuelles, notamment en temps utile;
- la société peut devoir interrompre ou cesser des essais cliniques de ses candidats-produits pour diverses raisons, notamment une découverte selon laquelle des participants sont exposés à des risques pour la santé inacceptables;
- les organismes de réglementation ou bureaux de révision institutionnels peuvent enjoindre à la société ou à ses chercheurs de suspendre ou de cesser leurs recherches cliniques pour diverses raisons, notamment l'inobservation des exigences réglementaires ou une découverte selon laquelle les participants sont exposés à des risques pour la santé inacceptables;
- le coût des essais cliniques des candidats-produits peut être plus élevé que prévu;
- l'approvisionnement ou la qualité des candidats-produits ou des autres substances ou matériaux nécessaires à la conduite d'essais cliniques des candidats-produits peut être insuffisant ou inadéquat; et
- les candidats-produits de la société peuvent avoir des effets secondaires indésirables ou d'autres caractéristiques imprévues, forçant la société ou ses chercheurs, les organismes de réglementation ou bureaux de révision institutionnels à suspendre ou à cesser les essais.

De plus, les patients recrutés pour des essais cliniques des candidats-produits peuvent avoir un profil pathologique ou d'autres caractéristiques qui sont différents de ceux prévus et de ceux visés par les essais cliniques, et qui pourraient fausser sensiblement les résultats des essais cliniques.

Si la société est tenue de mener d'autres essais cliniques ou d'autres essais de ses candidats-produits en plus de ceux actuellement envisagés, si la société ne réussit pas à mener à bon terme les essais cliniques de ses candidats-produits ou d'autres essais, si les résultats de ces essais cliniques ou autres essais ne sont pas positifs ou ne sont que modestement positifs ou soulèvent des craintes quant à leur innocuité, la société pourrait :

- voir retardée l'obtention de l'approbation de commercialisation de ses candidats-produits;
- ne pas obtenir l'approbation de commercialisation;

- obtenir l’approbation pour des indications ou des populations de patients qui ne sont pas aussi larges que prévu ou souhaité;
- obtenir l’approbation avec un étiquetage qui inclut d’importantes restrictions d’utilisation ou mises en garde de sécurité, notamment des mises en garde encadrées;
- voir le produit retiré du marché après l’obtention de l’approbation de commercialisation;
- être assujettie à d’autres exigences d’essais postérieures à la commercialisation; ou
- être assujettie à des restrictions quant à la manière de distribuer ou d’utiliser le produit.

Les coûts de mise au point de produits de la société augmenteront aussi si elle connaît des retards dans les essais ou l’obtention des approbations. La société ne peut savoir si des essais cliniques commenceront comme prévu, devront être restructurés ou seront réalisés, notamment dans les délais. D’importants retards dans les essais cliniques pourraient aussi réduire les délais au cours desquels la société peut avoir le droit exclusif de commercialiser ses candidats-produits ou permettre à des concurrents de la société de lancer des produits sur le marché avant que la société ne le fasse et nuire à la capacité de la société de commercialiser ses candidats-produits et par le fait même à son entreprise et à ses résultats d’exploitation.

Si la société connaît des retards ou des difficultés dans le recrutement de patients pour des essais cliniques, l’obtention des approbations réglementaires nécessaires pourrait être reportée ou lui être refusée.

La société pourrait être incapable d’entreprendre ou de poursuivre des essais cliniques de ses candidats-produits si elle ne peut trouver et recruter un nombre suffisant de patients admissibles pouvant participer à ces essais conformément aux exigences de la FDA, de Santé Canada ou d’organismes de réglementation analogues hors des États-Unis et du Canada. De plus, bon nombre de concurrents de la société travaillent actuellement à des essais cliniques pour des candidats-produits qui peuvent entrer en concurrence avec les candidats-produits de la société, et des patients qui auraient été par ailleurs admissibles aux essais cliniques de la société peuvent plutôt participer aux essais cliniques des candidats-produits de concurrents de la société.

D’autres facteurs influent sur le recrutement de patients, notamment :

- la gravité de la maladie à l’étude;
- les critères d’admissibilité à l’étude en question;
- les risques et avantages apparents du candidat-produit à l’étude;
- les mesures visant à favoriser le recrutement en temps utile aux essais cliniques;
- les pratiques des médecins en matière de recommandation de patients;
- la capacité d’assurer un suivi adéquat des patients pendant et après le traitement; et
- la proximité et la disponibilité de sites d’essais cliniques pour les patients éventuels.

Le temps réel nécessaire au recrutement du nombre total de patients peut être plus long que prévu. Des retards à cet égard dans le cadre de ces essais en cours et projetés ou d’autres essais cliniques de la société

peuvent entraîner une augmentation des coûts de mise au point de ses candidats-produits, qui pourraient se traduire par une baisse de la valeur de la société et limiter la capacité de la société d'obtenir du financement additionnel, notamment le financement dont elle a besoin pour mener à terme les essais en cours et projetés du DPX-Survivac. L'incapacité de la société de recruter un nombre suffisant de patients pour ces essais cliniques ou d'autres essais cliniques pourrait entraîner des retards importants et forcer la société à abandonner un ou plusieurs essais cliniques.

Si des effets secondaires indésirables ou néfastes sont observés au cours de la mise au point de candidats-produits, la société pourrait devoir abandonner ou limiter la mise au point de certains de ses candidats-produits.

Tous les candidats-produits de la société sont toujours au stade de mise au point préclinique ou clinique et présentent un risque d'échec élevé. Il est impossible de prévoir quand ou si un des candidats-produits de la société se révélera efficace ou sécuritaire chez des humains ou obtiendra l'approbation réglementaire. Si des candidats-produits de la société sont associés à des effets secondaires indésirables ou ont des caractéristiques qui sont imprévues, la société pourrait devoir en abandonner la mise au point ou en limiter la mise au point à certains usages ou à certaines sous-populations pour lesquels les effets secondaires indésirables ou autres caractéristiques sont moins prévalents, moins graves ou plus acceptables compte tenu du rapport risques/avantages.

La conception des essais cliniques ou leur exécution par la société pourrait ne pas soutenir une approbation réglementaire.

La conception ou l'exécution d'un essai clinique peut établir si ses résultats soutiendront ou non une approbation réglementaire et des failles dans la conception ou dans l'exécution d'un essai clinique peuvent ne devenir apparentes qu'une fois l'essai clinique bien avancé. Dans certains cas, différents essais d'un même candidat-produit peuvent donner des résultats sensiblement différents quant à l'innocuité ou à l'efficacité en raison de nombreux facteurs, notamment les changements dans les protocoles de l'essai, des différences dans la taille et le type de populations de patients, l'observation de la posologie et d'autres protocoles de l'essai et le taux d'abandon parmi les participants à l'essai clinique. La société ne sait pas si des essais cliniques, notamment de phase 2 ou de phase 3, qu'elle peut mener démontreront le profil d'efficacité et d'innocuité uniforme et adéquat nécessaire à l'obtention d'une approbation réglementaire pour la commercialisation de candidats-produits de la société.

De plus, la FDA, Santé Canada et des organismes de réglementation étrangers analogues ont beaucoup de latitude quant au processus d'approbation et à la décision d'approuver ou non des candidats-produits de la société. Les candidats-produits de la société peuvent ne pas être approuvés même s'ils atteignent leurs principaux indicateurs de résultats dans d'éventuels essais cliniques de phase 3 ou essais d'enregistrement. La FDA, Santé Canada ou d'autres organismes de réglementation peuvent être en désaccord quant à la conception de l'essai de la société et à l'interprétation que fait la société des données des études précliniques et d'essais cliniques. Ces organismes de réglementation peuvent en outre modifier les exigences pour l'approbation d'un candidat-produit même après avoir examiné et donné des commentaires ou des conseils concernant un protocole pour un essai clinique de phase 3 clé qui pourrait donner lieu à une approbation de la FDA, de Santé Canada ou d'autres organismes. De plus, ces organismes de réglementation peuvent aussi approuver un candidat-produit pour des indications moindres ou plus limitées que celles que la société demande, ou peuvent accorder leur approbation sous réserve de l'exécution de coûteux essais cliniques après commercialisation. La FDA, Santé Canada ou d'autres organismes de réglementation peuvent ne pas approuver les demandes d'étiquetage que la société estime nécessaire ou souhaitable pour commercialiser avec succès ses produits-candidats.

Même si l'un des candidats-produits de la société, notamment le DPX-Survivac, obtient l'approbation réglementaire, il pourrait ne pas obtenir le niveau d'acceptation du produit auprès des médecins, des patients, des payeurs de soins de santé et d'autres personnes de la communauté médicale nécessaire à son succès commercial.

Si le DPX-Survivac ou d'autres candidats-produits obtiennent l'approbation de commercialisation, ils pourraient néanmoins ne pas obtenir un niveau d'acceptation du produit suffisant auprès des médecins, des patients, des payeurs de soins de santé et d'autres membres de la communauté médicale. L'acceptation par le marché des produits formulés à partir du DepoVax^{MC} peut être particulièrement difficile étant donné que, à ce jour, la FDA n'a approuvé qu'un nombre limité d'immunothérapies du cancer et que les produits formulés à partir du DepoVax^{MC} reposent sur une nouvelle technologie. Si ces produits n'obtiennent pas un niveau d'acceptation suffisant, la société pourrait ne pas en tirer des produits des activités ordinaires suffisants et devenir rentable. Le niveau d'acceptation par le marché des candidats-produits de la société, une fois approuvés pour leur vente commerciale, tiendra à de nombreux facteurs, notamment :

- l'efficacité et les avantages potentiels par rapport à des traitements de rechange;
- la capacité d'offrir en vente ses candidats-produits à des prix concurrentiels;
- la commodité et la facilité d'administration par rapport à des traitements de rechange;
- la volonté de la population de patients cible d'essayer de nouveaux traitements et des médecins de prescrire ces traitements;
- la force de l'équipe de soutien à la mise en marché et à la distribution;
- une couverture ou un remboursement de tiers suffisant; et
- la prévalence et la gravité des effets secondaires.

Si la société est incapable d'établir des capacités de vente et de commercialisation ou de conclure des ententes avec des tiers pour la vente et la commercialisation de ses candidats-produits, la société peut ne pas réussir à commercialiser ses candidats-produits approuvés.

La société n'a pas d'infrastructure de vente ou de commercialisation et n'a aucune expérience de la vente, de la commercialisation ou de la distribution de produits pharmaceutiques. Pour assurer le succès commercial de l'un de ses produits qui serait éventuellement approuvé, la société doit soit mettre sur pied un service de vente et de commercialisation, soit impartir ces fonctions à des tiers. La société a actuellement l'intention de conclure des ententes de commercialisation avec des tiers.

La conclusion de telles ententes avec des tiers comporte des risques quant à la prestation de ces services. Si la société conclut des ententes avec des tiers pour la prestation de services de vente, de commercialisation et de distribution, les produits d'exploitation qu'elle tirera de ces produits ou leur rentabilité sera vraisemblablement moindre que si elle commercialisait et vendait elle-même les produits qu'elle met au point. La société pourrait en outre ne pas réussir à conclure des ententes avec des tiers pour la vente et la commercialisation de ses candidats-produits, notamment à des conditions favorables. La société n'aura sans doute qu'un contrôle limité sur ces tiers, qui pourraient ne pas consacrer les ressources et l'attention nécessaires à la vente et à la commercialisation efficaces de ses produits. Si la société ne réussit pas à établir des services de vente et de commercialisation, soit elle-même, soit en collaboration avec des tiers, elle ne réussira pas à commercialiser ses candidats-produits.

La société affronte une vive concurrence de la part de concurrents qui pourraient découvrir, mettre au point ou commercialiser des produits avant elle ou plus efficacement qu'elle ne le peut.

La mise au point et la commercialisation de nouveaux médicaments sont des secteurs hautement concurrentiels. La société fait face à la concurrence à l'égard de ses candidats-produits actuels, et devra y faire face à l'égard des produits qu'elle peut chercher à mettre au point ou à commercialiser à l'avenir, de la part de grandes sociétés pharmaceutiques, de sociétés pharmaceutiques spécialisées et de sociétés de biotechnologie mondiales. De nombreuses grandes sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques commercialisent et vendent déjà des produits ou travaillent à la mise au point de produits pour le traitement des indications pathologiques pour lesquelles la société met au point ses candidats-produits. Les établissements universitaires, organismes gouvernementaux et autres organismes de recherche publics et privés qui mènent des recherches, sollicitent la protection par brevets et établissent des ententes de collaboration pour la recherche, la mise au point, la fabrication et la commercialisation sont aussi autant de concurrents potentiels.

Certains de ces produits et traitements concurrentiels reposent sur des méthodes scientifiques qui sont identiques ou analogues aux méthodes de la société, tandis que d'autres reposent sur des méthodes entièrement différentes. Bon nombre de traitements sur le marché pour des indications sur lesquelles la société travaille actuellement, ou pour des indications auxquelles elle peut éventuellement s'intéresser en utilisant sa plate-forme DepoVax^{MC}, sont largement acceptés par les médecins, patients et payeurs, et la société pourrait donc éprouver de la difficulté à les remplacer par des produits qu'elle a réussi à mettre au point et qu'elle est autorisée à commercialiser.

Il existe de nombreux traitements du cancer approuvés par la FDA qui peuvent être aussi ou plus efficaces que le DPX-Survivac.

La société estime en outre que de nombreuses sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques ouvertes et fermées travaillent aussi à la mise au point clinique de nombreux produits d'immunothérapie du cancer ciblant différents types de cancer, certains de ces produits en étant au dernier stade de la mise au point. Par exemple, le Stimuvax (Merck KGaA), un vaccin contre le cancer au dernier stade de mise au point clinique pour le traitement du cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » (« NSLC ») qui pourrait améliorer le taux de survie global plus efficacement que le DPX-Survivac dans la même population de patients.

Les concurrents de la société peuvent mettre au point des produits qui sont plus efficaces, plus sécuritaires et plus faciles à utiliser ou moins coûteux que ceux que la société met au point ou qui rendraient ses candidats-produits obsolètes ou non concurrentiels. Les concurrents de la société peuvent aussi obtenir l'approbation de la FDA, de Santé Canada ou d'autres organismes de réglementation pour leurs produits plus rapidement que la société.

Bon nombre des concurrents de la société disposent de ressources financières et de connaissances sensiblement supérieures à celles de la société, notamment quant à la recherche et développement, à la fabrication, aux essais précliniques, aux essais cliniques, à l'obtention d'approbations réglementaires et à la commercialisation de produits approuvés. Les fusions et acquisitions dans les secteurs des produits et des appareils pharmaceutiques et biotechnologiques peuvent donner lieu à une plus grande concentration des ressources entre un plus petit nombre de concurrents de la société. Des sociétés plus petites ou au stade de démarrage peuvent aussi se révéler des concurrents importants, notamment dans le cadre d'ententes de collaboration avec de grandes sociétés établies. Ces tiers rivalisent avec la société pour le recrutement et la fidélisation de personnel scientifique et administratif compétent, l'établissement de sites d'essais cliniques et le recrutement de patients pour des essais cliniques, ainsi que pour l'acquisition de technologies complémentaires ou nécessaires aux programmes de la société.

Même si la société réussit à commercialiser des candidats-produits, les produits peuvent ensuite être visés par une réglementation des prix, des pratiques de remboursement de tiers ou des réformes des soins de santé défavorables qui pourraient nuire à son entreprise.

La réglementation qui régit les approbations de commercialisation, les prix et le remboursement des nouveaux médicaments varie largement d'un pays à l'autre. Aux États-Unis, une loi récemment adoptée peut modifier sensiblement les exigences d'approbation d'une manière pouvant entraîner des frais additionnels ou retarder l'obtention des approbations. Certains pays exigent l'approbation du prix de vente d'un médicament avant qu'il ne puisse être commercialisé. Dans bon nombre de pays, le délai d'étude d'établissement des prix commence après l'obtention de l'approbation de commercialisation ou de licence du produit. Dans certains marchés étrangers, le prix des produits pharmaceutiques d'ordonnance est toujours assujéti à un contrôle gouvernemental permanent même après l'obtention de l'approbation initiale. Ainsi, la société pourrait obtenir une approbation réglementaire pour un produit dans un pays donné, mais être ensuite assujéti à une réglementation des prix qui en retarde, voire sensiblement, le lancement commercial et nuit aux produits des activités ordinaires que la société peut tirer de la vente du produit dans ce pays. Des restrictions de prix défavorables peuvent nuire à la capacité de la société de récupérer son investissement dans un ou dans plusieurs candidats-produits, même si ses candidats-produits ont obtenu l'approbation réglementaire.

La capacité de la société de commercialiser des produits avec succès tiendra aussi en partie au pourcentage de remboursement de ces produits et des traitements connexes qu'offriront les autorités d'administration sanitaires gouvernementales, assureurs privés et autres organismes. Les organismes gouvernementaux et tiers payeurs, comme les sociétés d'assurance-maladie privées et organismes d'assurance-maladie, décident quels médicaments ils paieront et établissent des niveaux de remboursement. La tendance dans le secteur des soins de santé aux États-Unis et ailleurs est nettement à la compression des coûts. Les autorités gouvernementales et tiers payeurs ont tenté de contrôler les coûts en limitant la couverture et le montant de remboursement de certains médicaments. Les tiers payeurs demandent de plus en plus aux sociétés pharmaceutiques de leur consentir des escomptes prédéterminés sur le prix courant et contestent les prix demandés pour des produits médicaux. La société ne peut donner aucune garantie quant au remboursement d'un produit qu'elle commercialise et, le cas échéant, quant au pourcentage de remboursement. Le remboursement peut avoir une incidence sur la demande, ou sur le prix, d'un candidat-produit pour lequel la société obtient l'approbation de commercialisation. L'obtention d'un remboursement pour les produits de la société peut être particulièrement difficile en raison des prix plus élevés souvent associés aux médicaments administrés sous la supervision d'un médecin. Si le remboursement n'est pas offert ou n'est offert qu'à un pourcentage limité, la société pourrait éprouver des difficultés à commercialiser un candidat-produit pour lequel elle a obtenu l'approbation de commercialisation.

Les délais peuvent être très longs avant d'obtenir le remboursement de médicaments nouvellement approuvés et la couverture peut être plus limitée que les indications pour lesquelles le médicament est approuvé par la FDA, Santé Canada ou les organismes de réglementation analogues hors des États-Unis ou du Canada. De plus, l'admissibilité à un remboursement ne signifie pas qu'un médicament sera payé dans tous les cas ou à un taux qui couvre les coûts de la société, notamment ses coûts de recherche, de mise au point, de fabrication, de vente et de distribution. Les pourcentages de remboursement provisoires pour de nouveaux médicaments, s'il y a lieu, peuvent aussi ne pas suffire à couvrir les coûts de la société et pourraient ne pas devenir permanents. Les pourcentages de remboursement peuvent varier selon l'utilisation du médicament et le cadre clinique dans lequel il est utilisé, peuvent être fondés sur les pourcentages de remboursement déjà fixés pour des médicaments moins chers, et peuvent être intégrés dans des paiements existants pour d'autres services. Les prix nets des médicaments peuvent être réduits par des escomptes ou des rabais obligatoires prescrits par des programmes de soins de santé gouvernementaux ou des payeurs privés ou par un éventuel assouplissement de la législation qui restreint

actuellement les importations de médicaments de pays où ils peuvent être vendus à des prix inférieurs à ceux pratiqués au Canada ou aux États-Unis. Les tiers payeurs s'en remettent souvent à la politique de couverture (Medicare) et aux limitations de paiement de l'assurance-maladie pour fixer leur propre politique de remboursement. L'incapacité de la société d'obtenir rapidement une couverture et des pourcentages de paiements rentables des payeurs financés par le gouvernement et privés pour un médicament approuvé que la société met au point pourrait avoir un effet défavorable important sur les résultats d'exploitation de la société, la capacité de la société de réunir les capitaux dont elle a besoin pour commercialiser des produits et la situation financière en général de la société.

Le financement public sur lequel compte la société contribue à l'incertitude associée à la recherche et aux initiatives de commercialisation de la société de ses candidats-produits bénéficiant d'un financement public.

La société a reçu plus de 15 millions de dollars en fonds publics d'organismes gouvernementaux depuis sa création. Rien ne garantit que la société continuera de demander et/ou de recevoir des fonds publics à l'avenir. Si la société ne peut obtenir d'autres fonds publics, elle devra soit réunir des capitaux supplémentaires, soit conclure des ententes notamment avec des partenaires stratégiques, le cas échéant, qui peuvent l'obliger à renoncer à des droits importants sur certaines technologies ou marchés potentiels. Rien ne garantit que la société pourra obtenir le financement dont elle a besoin pour poursuivre ses activités prévues, notamment à des conditions acceptables.

Des poursuites en responsabilité du fait du produit contre la société pourraient lui valoir un passif important et limiter la commercialisation d'un produit que la société peut mettre au point.

La société est exposée au risque inhérent de la responsabilité du fait du produit associée à l'essai de ses candidats-produits dans le cadre d'essais cliniques auprès d'humains et sera exposée à un risque encore plus grand si elle vend sur le marché des produits qu'elle peut mettre au point. Aucun des candidats-produits de la société n'a été largement utilisé sur une longue période de temps, et les données quant à l'innocuité sont donc limitées.

Si la société n'obtient pas gain de cause à l'égard de réclamations selon lesquelles ses candidats-produits ou produits ont causé des blessures, elle subira un passif important. Quel qu'en soit le bien-fondé ou l'issue éventuelle, des réclamations en responsabilité peuvent entraîner :

- une baisse de la demande pour des candidats-produits ou des produits que la société peut mettre au point;
- une atteinte à la réputation de la société et une très mauvaise attention médiatique;
- un retrait des participants à des essais cliniques;
- d'importants frais de défense dans le cadre de litiges;
- d'importantes indemnités aux participants à des essais ou aux patients;
- une perte de revenus; et
- une incapacité de commercialiser des produits que la société peut mettre au point.

La société souscrit actuellement une assurance responsabilité civile des essais cliniques d'un montant de 10 millions de dollars, qui pourrait ne pas suffire à couvrir l'ensemble du passif et des responsabilités

qu'elle pourrait subir. La société aura besoin d'augmenter sa garantie d'assurance lorsqu'elle commencera à commercialiser ses candidats-produits. La garantie d'assurance est de plus en plus coûteuse. La société peut ne pas être en mesure de maintenir une garantie d'assurance à un prix raisonnable ou d'un montant suffisant pour couvrir quelque passif ou responsabilité qu'elle peut subir.

La société peut affecter ses ressources limitées à un candidat-produit ou à une indication en particulier et manquer de tirer profit de candidats-produits ou d'indications qui pourraient être plus rentables ou offrir de meilleures perspectives de réussite.

En raison de ses ressources financières et administratives limitées, la société concentre ses efforts sur des programmes de recherche et des candidats-produits pour des indications précises. La société peut donc abandonner ou reporter des occasions que peuvent offrir d'autres candidats-produits ou indications dont le potentiel commercial pourrait ultérieurement se révéler supérieur. Les décisions que la société prend quant à l'affectation de ses ressources peuvent lui faire manquer une occasion de tirer profit de produits commerciaux viables ou de débouchés rentables. Les dépenses que la société engage, actuellement et éventuellement, pour des programmes de recherche et développement et pour des candidats-produits visant des indications précises pourraient ne pas aboutir à des produits viables sur le plan commercial.

La société a fondé ses efforts de recherche et développement sur sa plate-forme DepoVax^{MC}. Malgré les énormes capitaux investis à ce jour et les investissements futurs prévus dans sa plate-forme DepoVax^{MC}, la société n'a pas encore mis au point, et pourrait ne jamais réussir à mettre au point, des médicaments au moyen de cette méthode vendus sur le marché. Le développement de candidats-produits au moyen de la plate-forme DepoVax^{MC} pourrait faire manquer à la société des occasions de mettre au point des candidats-produits ou de cibler des indications au moyen d'autres méthodes scientifiques qui peuvent présenter un meilleur potentiel commercial ou dont les chances de succès sont supérieures.

Le plan d'affaires à long terme de la société consiste à mettre au point des produits à partir du DepoVax^{MC} pour le traitement de différents cancers et différentes maladies infectieuses. La société peut ne pas réussir à identifier ou à découvrir des candidats-produits additionnels qu'elle pourrait fabriquer au moyen de sa plate-forme DepoVax^{MC}. Les programmes de recherche visant à découvrir de nouveaux candidats-produits exigent énormément de ressources techniques, financières et humaines. Ces programmes de recherche peuvent au départ permettre d'identifier des candidats-produits potentiels et, à terme, n'aboutir à aucun candidat-produit intéressant.

Si la société n'évalue pas exactement le potentiel commercial ou le marché cible d'un candidat-produit en particulier, elle pourrait devoir abandonner des droits de valeur sur le candidat-produit dans le cadre d'entente de collaboration, de licence ou de redevances dans des circonstances où il serait plus avantageux pour la société de conserver ses droits de mettre au point et de commercialiser le candidat-produit.

Risques associés à la dépendance de la société envers des tiers

Si la société ne réussit pas à établir des collaborations, elle pourrait devoir modifier ses plans de mise au point et de commercialisation.

Les programmes de mise au point de médicaments de la société et la commercialisation possible de ses candidats-produits nécessiteront d'énormes capitaux additionnels pour financer ces dépenses. Pour certains des candidats-produits de la société, la société prévoit travailler en collaboration avec des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques à la mise au point et à la commercialisation possible de ces candidats-produits.

La société affronte une vive concurrence dans la recherche de collaborateurs adéquats. La conclusion d'une entente de collaboration définitive par la société tiendra, notamment à son évaluation des ressources et des connaissances du collaborateur, aux conditions de la collaboration projetée, et à l'évaluation par le collaborateur d'un certain nombre de facteurs, notamment la conception ou les résultats des essais cliniques, les probabilités d'approbation par la FDA, Santé Canada ou des organismes de réglementation analogues hors des États-Unis et du Canada, le marché potentiel pour le candidat-produit visé, les coûts et complexité de fabrication et de livraison du candidat-produit aux patients, la possibilité de produits concurrents, l'existence d'incertitude quant à la propriété de la société dans sa technologie, qui peut survenir en cas de contestation de cette propriété sans égard au bien-fondé de la contestation, et la conjoncture sectorielle et du marché en général. Le collaborateur peut aussi examiner d'autres candidats-produits ou technologies visant des indications analogues à la mise au point desquels on peut lui offrir de collaborer, que cette collaboration soit ou non plus intéressante qu'une collaboration avec la société pour ses candidats-produits. La société peut aussi aux termes de contrats de licence existants être assujettie à des restrictions quant à la conclusion d'ententes à certaines conditions avec d'éventuels collaborateurs. Les collaborations sont complexes et longues à négocier et à documenter. La société pourrait aussi ne pas réussir à négocier des collaborations en temps opportun, notamment à des conditions acceptables.

La société devra réunir des capitaux et créer des collaborations avec des tiers pour commercialiser ses produits. Si la société ne réussit pas à obtenir ces capitaux ou à créer des collaborations pour un candidat-produit, la société pourrait devoir restreindre la mise au point du candidat-produit, réduire ou reporter son programme de mise au point ou un ou plusieurs de ses autres programmes de mise au point, en reporter la commercialisation possible ou réduire l'étendue des activités de vente ou de commercialisation, ou augmenter ses dépenses et entreprendre des activités de mise au point et de commercialisation à ses propres frais. Si la société décide d'augmenter ses dépenses pour financer ses propres activités de mise au point et de commercialisation, la société pourrait avoir besoin de capitaux additionnels, qui ne lui seront pas nécessairement offerts, notamment à des conditions acceptables. Si la société ne dispose pas de suffisamment de fonds, elle pourrait être incapable de poursuivre la mise au point de ces candidats-produits ou de les lancer sur le marché et d'en tirer des produits des activités ordinaires.

La société prévoit s'en remettre à des collaborations avec des tiers pour la mise au point et la commercialisation de ses candidats-produits. Si ces collaborations se révèlent un échec, la société pourrait ne pas tirer profit de la commercialisation potentielle de ces candidats-produits.

La société a l'intention de conclure des ententes de commercialisation avec des tiers. Les collaborateurs les plus probables de la société dans le cadre d'ententes de collaboration, notamment pour la mise au point, la distribution, la commercialisation ou la concession de licences, comprennent de grandes et moyennes sociétés pharmaceutiques, des sociétés pharmaceutiques régionales et nationales et des sociétés de biotechnologie.

Les retards possibles comprennent des retards dans la fabrication ou dans les essais cliniques, le défaut de produire des quantités suffisantes de produits pour mener des essais ou l'incapacité de mener à terme des essais. Les collaborateurs de la société pourraient manquer à leurs obligations contractuelles. Ils pourraient aussi s'intéresser à d'autres technologies ou mettre au point d'autres produits qui pourraient entrer en concurrence avec ceux que met au point la société. Si la société ne conclut pas de telles ententes avec des tiers, la société aura vraisemblablement un contrôle limité sur l'affectation, notamment le moment de l'affectation, des ressources que ses collaborateurs allouent à la mise au point ou à la commercialisation de ses candidats-produits. La capacité de la société de tirer des produits des activités ordinaires de ces ententes tiendra à la capacité de ses collaborateurs de bien exécuter les fonctions qui leur sont attribuées dans le cadre de ces ententes.

Des collaborations visant des candidats-produits de la société l'exposeraient aux risques suivants :

- Les collaborateurs ont une large discrétion quant aux efforts et aux ressources qu'ils affecteront à ces collaborations;
- Les collaborateurs peuvent ne pas donner suite à la mise au point et à la commercialisation des candidats-produits de la société ou peuvent décider de ne pas continuer ou renouveler les programmes de mise au point et de commercialisation en raison des résultats d'essais cliniques, de modifications de l'orientation stratégique ou du financement disponible du collaborateur, ou de facteurs externes comme une acquisition qui détourne les ressources ou crée des priorités concurrentes;
- Les collaborateurs peuvent reporter des essais cliniques, fournir un financement insuffisant pour un programme d'essais cliniques, cesser un essai clinique ou abandonner un candidat-produit, refaire des essais cliniques ou mener de nouveaux essais cliniques ou exiger une nouvelle formulation d'un candidat-produit pour des essais cliniques;
- Les collaborateurs pourraient mettre au point de manière indépendante ou avec des tiers des produits qui font concurrence directement ou indirectement avec les produits ou candidats-produits de la société s'ils estiment qu'il est plus probable que des produits concurrents soient mis au point ou qu'ils puissent être commercialisés à des conditions plus intéressantes d'un point de vue économique que ceux de la société;
- Les collaborateurs qui jouissent de droits de commercialisation et de distribution d'un ou de plusieurs produits peuvent ne pas consacrer suffisamment de ressources à la commercialisation et à la distribution de ces produits;
- Les collaborateurs peuvent ne pas préserver ou défendre adéquatement les droits de propriété intellectuelle de la société ou peuvent utiliser l'information exclusive de la société de manière à provoquer un litige qui pourrait mettre en péril ou invalider la propriété intellectuelle de la société ou son information exclusive ou l'exposer à un litige éventuel;
- Des différends entre les collaborateurs et la société peuvent retarder ou faire cesser la recherche, le développement ou la commercialisation des produits ou des candidats-produits de la société ou entraîner un litige ou un arbitrage coûteux auxquels la direction devrait consacrer son attention et des ressources; et
- Des collaborateurs pourraient mettre fin à leur collaboration et, le cas échéant, la société pourrait être tenue de réunir des capitaux supplémentaires pour poursuivre la mise au point ou la commercialisation des candidats-produits applicables. La société pourrait notamment devoir mettre sur pied une équipe de représentants des ventes.

Les ententes de collaboration pourraient ne pas aboutir à la mise au point ou à la commercialisation des candidats-produits, notamment de la manière la plus efficace. De plus, de nombreux récents regroupements d'entreprises de grandes sociétés pharmaceutiques ont entraîné une réduction du nombre de collaborateurs potentiels. Si un collaborateur actuel ou éventuel de la société devait être visé par un regroupement d'entreprises, le programme de mise au point ou de commercialisation de produits de la société pourrait alors être retardé, réduit ou abandonné.

La société compte pour mener ses essais cliniques sur des tiers dont le rendement peut être insatisfaisant, notamment quant au respect des délais pour la réalisation de ces essais cliniques.

La société ne mène pas elle-même les essais cliniques de ses candidats-produits. La société compte sur des tiers, notamment des organismes de recherche contractuels, des organismes de gestion de données cliniques, des établissements médicaux et des chercheurs cliniques, pour exécuter cette fonction. Ce faisant, la société a un contrôle limité sur ces activités, mais n'en est pas pour autant dégagée de ses responsabilités. La société est toujours responsable de veiller à ce que chacun de ses essais cliniques soit mené conformément au plan de recherche général et aux protocoles de l'essai. De plus, conformément aux exigences de la FDA, la société doit se conformer à des normes que l'on appelle en général bonnes pratiques cliniques, pour la conduite des essais cliniques et la consignation et la communication des résultats pour garantir que les données et les résultats déclarés sont crédibles et exacts et que les droits, l'intégrité et la confidentialité des participants à l'essai sont protégés. La société est aussi tenue d'enregistrer les essais cliniques en cours et de publier les résultats des essais cliniques terminés dans une base de données parrainée par le gouvernement, [ClinicTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov), dans des délais déterminés, sous peine d'amendes, de mauvaise presse et de sanctions civiles et pénales. De plus, ces tiers peuvent avoir des liens avec d'autres entités, dont certaines peuvent être des concurrents de la société. Si ces tiers manquent à leurs obligations contractuelles, ne respectent pas les délais prévus ou ne mènent pas les essais cliniques de la société conformément aux exigences réglementaires et aux protocoles stipulés de la société, la société ne pourra pas obtenir, notamment en temps opportun, les approbations réglementaires pour ses candidats-produits et ne pourra pas commercialiser, notamment en temps opportun, ses candidats-produits.

La société confie aussi à d'autres tiers l'entreposage et la distribution des médicaments pour ses essais cliniques. Un manquement de la part des distributeurs actuels ou éventuels de la société pourrait retarder la mise au point clinique ou l'approbation réglementaire de ses candidats-produits ou la commercialisation de ses produits, entraînant d'autres pertes et privant la société d'éventuels produits des activités ordinaires.

La société est tributaire de tiers fournisseurs pour son approvisionnement en matières premières et substances pharmaceutiques intermédiaires nécessaires à la production des produits de la société.

La société s'approvisionne actuellement en ingrédients et substances pharmaceutiques intermédiaires nécessaires à la fabrication de sa gamme de produits auprès de fournisseurs spécialisés. Pour certains composants, notamment des matières premières, la société n'a à ce jour trouvé qu'un seul fournisseur admissible aux fins du processus BPF de la société. Si un fournisseur devait cesser son approvisionnement en ingrédients requis, la société pourrait devoir trouver une autre source d'approvisionnement et notamment attendre que cette source soit admissible aux fins du processus BPF de la société avant de s'approvisionner auprès de cette source, ce qui pourrait entraîner des retards importants pour un ou la totalité des programmes cliniques de la société.

Risques associés à la fabrication des candidats-produits de la société

Si la société ne peut fabriquer à l'échelle commerciale ses produits, la société pourrait accuser des retards quant à l'approbation des essais ou à la vente de ses produits.

La société n'a aucune expérience de la fabrication de quantités commerciales de produits et n'a actuellement pas les ressources pour fabriquer à l'échelle commerciale des produits que peut mettre au point la société. Par conséquent, si la société réussit à mettre au point un produit ayant un potentiel commercial, la société serait soit tenue d'aménager elle-même des installations de fabrication, soit de conclure un contrat avec un fabricant ou une autre entente avec des tiers pour la fabrication de ces

produits. Si la société ne peut aménager ces installations ou conclure ce genre d'entente à des conditions favorables, la société pourrait ne pas pouvoir faire face à la concurrence de manière efficace sur le marché. Si la société est incapable de fabriquer ou de donner à contrat la fabrication d'une quantité suffisante de produits à des conditions acceptables, ou si la société éprouve des retards ou des difficultés dans ses relations avec des fabricants ou des collaborateurs, ses essais précliniques, essais cliniques et/ou ventes de produits pourraient être retardés, et par le fait même des retards dans la présentation de produits pour une approbation réglementaire et/ou le lancement sur le marché et les ventes ultérieures de ces produits.

Actuellement, la société a recours aux services BPF d'un organisme de fabrication à façon (« OFF ») situé aux États-Unis pour la fabrication de ses produits pharmaceutiques cliniques, et n'a pas d'installation de secours entièrement admissible et approuvée. La société pourrait avoir à approuver un OFF de rechange pour éviter des retards dans des programmes cliniques projetés en cas de problèmes avec l'OFF actuel. Les produits de la société sont fabriqués moyennant un procédé de fabrication unique et de l'équipement spécialisé fabriqué par un autre tiers pour la fabrication des candidats-vaccins cliniques de la société. L'équipement spécialisé utilisé pendant la fabrication n'est fabriqué que par un seul fabricant. En cas de panne d'équipement majeure ou de cessation des activités de ce fournisseur d'équipement et/ou d'impossibilité d'obtenir de l'équipement de remplacement, la société devra trouver d'autres fournisseurs d'équipement analogue et peut-être mettre au point d'autres produits, ce qui pourrait entraîner des retards importants pour certains ou la totalité des programmes cliniques de la société.

Risques associés à la propriété intellectuelle de la société

Si la société manque à ses obligations aux termes de ses licences d'utilisation de propriété intellectuelle avec des tiers, la société pourrait perdre des droits de licence qui sont importants pour son entreprise.

La société est partie à de nombreux contrats de licence de propriété intellectuelle avec des tiers et prévoit en conclure d'autres à l'avenir. Les contrats de licence existants de la société lui imposent, et la société prévoit que des contrats de licence futurs lui imposeront, diverses obligations, notamment de diligence, de paiement d'étapes, de redevances, d'assurances et d'indemnisation. Le contrat entre la société et Immunotope, par exemple, exige qu'elle maintienne en vigueur ses brevets et demandes de brevets à l'égard des antigènes concédés sous licence. Si la société manque à ses obligations au terme de ces licences, ses concédants de licences peuvent avoir le droit de résilier ces contrats de licence, auquel cas la société pourrait être incapable de commercialiser un produit qui est visé par ces contrats, ou de convertir la licence en une licence non exclusive, ce qui pourrait avoir un effet défavorable important sur la valeur du candidat-produit alors mis au point aux termes du contrat de licence. La résiliation de ces contrats de licence ou une réduction ou une élimination des droits concédés sous licence à la société pourrait forcer la société à négocier de nouvelles licences ou à rétablir des licences existantes à des conditions moins favorables.

Si la société est incapable d'obtenir et de maintenir en vigueur la protection par brevets de sa technologie et de ses produits, ou si les concédants de licences de la société sont incapables d'obtenir et de maintenir en vigueur la protection par brevets de la technologie ou des produits que la société obtient d'eux sous licence, ou si l'étendue de la protection par brevets obtenue n'est pas suffisamment large, les concurrents de la société pourraient développer et commercialiser une technologie et des produits analogues ou identiques à ceux de la société, ce qui pourrait nuire à la capacité de la société de commercialiser avec succès sa technologie et ses produits.

Le succès de la société tient en grande partie à sa capacité et à celle de ses concédants de licences d'obtenir et de maintenir en vigueur la protection par brevets aux États-Unis et dans d'autres pays de sa technologie et de ses produits exclusifs. La société et ses concédants de licences ont demandé la

protection par brevets de la position exclusive de la société moyennant le dépôt de demandes de brevets aux États-Unis et à l'étranger à l'égard de ses technologies et produits novateurs qui sont importants pour son entreprise. Il s'agit d'un processus onéreux et long, et la société pourrait être incapable de déposer toutes les demandes de brevets nécessaires ou souhaitables et d'y donner suite à des frais raisonnables ou en temps utile. Il est aussi possible que la société n'identifie pas tous les aspects brevetables de ses résultats de recherche et développement avant qu'il ne soit trop tard pour en obtenir la protection par brevets. De plus, dans certaines circonstances, la société n'a pas le droit de contrôler la préparation, le dépôt et le traitement des demandes de brevets, ou de maintenir les brevets, couvrant une technologie ou des produits qu'elle obtient sous licence de tiers et qui relèvent de ses concédants de licences. La société ne peut donc être assurée que ces brevets et demandes de brevets seront traités et mis en œuvre dans l'intérêt véritable de son entreprise. Si ces concédants de licences omettent de maintenir en vigueur ces brevets, ou perdent les droits de ces brevets, les droits que la société a obtenus sous licence pourraient être réduits ou s'éteindre.

La position protégée par brevets des sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques est généralement très incertaine, comporte des questions de droit et de faits complexes et est ces dernières années de plus en plus contestée. Il existe donc beaucoup d'incertitude concernant l'émission, l'étendue, la validité, l'opposabilité et la valeur commerciale des droits protégés par brevets de la société et de ses concédants de licences. Les demandes de brevets en cours et futures de la société et de ses concédants de licences pourraient ne pas aboutir à la délivrance de brevets protégeant sa technologie ou ses produits ou empêchant effectivement des tiers de commercialiser des technologies et d'autres produits concurrents. Des modifications soit de la législation en matière de brevets, soit de son interprétation aux États-Unis et dans d'autres pays pourraient faire diminuer la valeur des brevets de la société ou resserrer l'étendue de sa protection par brevets.

La législation de pays étrangers peut ne pas protéger les droits de la société dans la même mesure que la législation du Canada et des États-Unis. Les publications de découvertes dans la littérature scientifique accusent souvent un certain retard par rapport aux découvertes réelles, et les demandes de brevets au Canada et aux États-Unis et dans d'autres territoires ne sont en général publiées que 18 mois après leur dépôt, ou dans certains cas jamais publiées. La société ne peut donc pas être certaine qu'elle ou ses concédants de licences sont les premiers auteurs des inventions revendiquées dans les brevets ou demandes de brevets en cours dont elle est propriétaire ou qui lui sont concédés sous licence, ni que la société ou ses concédants de licences sont les premiers à déposer une demande de protection par brevets de ces inventions.

À supposer que les autres exigences de brevetabilité sont respectées, aux États-Unis, le premier inventeur de l'invention revendiquée a droit au brevet, tandis que hors des États-Unis, le premier déposant d'une demande de brevet a en général droit au brevet. En vertu de la loi des États-Unis intitulée *America Invents Act* (« AIA »), promulguée en septembre 2011, les États-Unis sont passés en mars 2013 à un régime du premier inventeur à déposer une demande. La société peut être mise en cause dans des procédures en contestation ou en revendication de priorité d'invention contestant ses droits de brevets ou les droits de brevets d'autrui. Une décision défavorable dans le cadre de ces procédures ou litiges pourrait réduire l'étendue des droits de brevets de la société ou les invalider, permettre à des tiers de commercialiser sa technologie ou ses produits ou de faire concurrence directement à la société, sans avoir à lui verser de paiement, ou l'empêcher de fabriquer ou de commercialiser des produits sans contrevenir aux droits de brevets de tiers. Merck doit notamment maintenir en vigueur les brevets des antigènes concédés sous licence à la société.

Même si les demandes de brevets appartenant à la société et qui lui sont concédés sous licence aboutissent à la délivrance de brevets, la forme de ces brevets pourrait ne pas lui conférer une protection véritable, empêcher des concurrents de livrer concurrence à la société ni conférer par ailleurs à la société un

avantage concurrentiel. Les concurrents de la société peuvent réussir à contourner les brevets qui lui appartiennent ou qui lui sont concédés sous licence en mettant au point des technologies ou des produits analogues ou de rechange d'une manière qui n'ouvre pas droit à une réclamation en contrefaçon. Un brevet délivré n'est pas irréfragable quant à son étendue, à sa validité ou à son opposabilité, et les brevets qui appartiennent à la société et qui lui sont concédés sous licence peuvent être contestés devant les tribunaux ou les bureaux des brevets au Canada, aux États-Unis et à l'étranger. Dans le cadre de ces contestations, les revendications de brevets peuvent être réduites, invalidées ou jugées inexécutoires, ce qui pourrait limiter la capacité de la société ou bloquer ou empêcher la société de bloquer autrui quant à l'utilisation ou la commercialisation d'une technologie ou de produits analogues ou identiques, ou limiter la durée de la protection par brevets de sa technologie et de ses produits. Compte tenu du temps nécessaire à la mise au point, à l'essai et à l'examen réglementaire de nouveaux candidats-produits, la protection par brevets de ces candidats-produits pourrait expirer avant ou peu après qu'ils ne soient commercialisés. Ainsi, le portefeuille de brevets qui appartient à la société ou qui lui est concédé sous licence pourrait ne pas lui conférer des droits suffisants pour empêcher d'autres personnes de commercialiser des produits analogues ou identiques à ceux de la société.

La société peut être partie à des poursuites visant à protéger ou à faire valoir ses brevets, poursuites qui pourraient être coûteuses, longues et infructueuses.

Des concurrents peuvent contrefaire des brevets de la société. Pour prévenir la contrefaçon ou l'utilisation non autorisée de ses brevets, la société pourrait être tenue de déposer des réclamations en contrefaçon, procédures qui peuvent être longues et coûteuses. De plus, dans le cadre d'une action en contrefaçon, un tribunal peut décider qu'un brevet de la société est invalide ou inexécutoire, ou peut refuser d'empêcher une autre partie d'utiliser la technologie visée au motif que ses brevets ne couvrent pas la technologie visée. Une décision défavorable dans le cadre d'une telle action pourrait exposer un ou plusieurs des brevets de la société à une invalidation ou à une interprétation restrictive. De plus, en raison de la communication préalable de la preuve considérable afférente aux litiges en matière de propriété intellectuelle, certains renseignements confidentiels de la société pourraient être compromis. De plus, les concédants de licences de la société peuvent avoir des droits de déposer des réclamations et d'y donner suite, à leur gré.

Des tiers peuvent introduire des procédures judiciaires alléguant que la société contrefait leurs droits de propriété intellectuelle et dont l'issue incertaine pourrait avoir un effet défavorable important sur le succès de l'entreprise de la société.

Les succès commerciaux de la société tiennent à sa capacité et à la capacité de ses collaborateurs à mettre au point, à fabriquer, à commercialiser et à vendre ses candidats-produits et à utiliser ses technologies exclusives sans contrefaire les droits de propriété de tiers. La société peut être partie à des procédures ou litiges en cours, imminents ou futurs de contestation des droits de propriété intellectuelle à l'égard de ses produits et de sa technologie, notamment des procédures en revendication de priorité d'invention devant le *Patent and Trademark Office* des États-Unis ou d'autres organismes de réglementation analogues. Des tiers peuvent faire valoir des réclamations en contrefaçon contre la société fondées sur des brevets existants ou des brevets qui peuvent être accordés à l'avenir. S'il est statué que la société contrefait les droits de propriété intellectuelle d'un tiers, elle pourrait être tenue d'obtenir de ce tiers une licence pour continuer de mettre au point et de commercialiser ses produits et sa technologie. La société pourrait toutefois être incapable d'obtenir la licence requise, notamment à des conditions raisonnables sur le plan commercial. Même si la société pouvait obtenir une licence, il pourrait s'agir d'une licence non exclusive, permettant ainsi à ses concurrents d'utiliser les mêmes technologies que celles concédées sous licence à la société. La société pourrait être forcée, notamment par une ordonnance judiciaire, de cesser de commercialiser une technologie ou un produit contrefait. La société pourrait aussi être passible de dommages pécuniaires. Un verdict de contrefaçon pourrait empêcher la société de commercialiser ses

candidats-produits ou forcer la société de cesser certaines de ses activités commerciales, ce qui pourrait nuire sensiblement à son entreprise. Des réclamations selon lesquelles la société s'est appropriée de façon illicite de l'information confidentielle ou des secrets commerciaux de tiers pourraient avoir un effet défavorable analogue sur son entreprise.

La société détient des licences de recherche à l'égard de certains réactifs et de leur utilisation dans la mise au point de ses candidats-produits. La société aurait besoin de licences commerciales à l'égard de ces réactifs pour ses candidats-produits qui reçoivent l'approbation de vente aux États-Unis ou au Canada. La société estime qu'elle pourrait obtenir des licences commerciales à l'égard de ces réactifs. Si la société était incapable d'obtenir ces licences commerciales, elle pourrait être incapable de commercialiser ses candidats-produits sans contrefaire les droits de brevets de tiers. Si la société essaie de commercialiser ses candidats-produits sans une licence, ces tiers pourraient introduire des poursuites judiciaires contre la société.

La société peut être l'objet de réclamations selon lesquelles ses employés ont utilisé de façon illicite ou divulgué de présumés secrets commerciaux de leurs anciens employeurs.

Bon nombre des employés de la société sont d'anciens employés d'universités ou d'autres sociétés biotechnologiques ou pharmaceutiques. Même si la société essaie de s'assurer que ses employés n'utilisent pas l'information ou les procédés de fabrication ou savoir-faire exclusifs d'autrui dans le cadre de leur travail auprès de la société, la société peut être l'objet de réclamations selon lesquelles elle ou ces employés ont utilisé ou divulgué de la propriété intellectuelle, notamment des secrets commerciaux ou d'autres renseignements exclusifs, d'un ancien employeur des employés. Elle pourrait être tenue de contester ces réclamations devant les tribunaux. Si la société s'abstenait de contester ces réclamations, en plus d'avoir à payer des dommages pécuniaires, elle pourrait perdre des droits de propriété intellectuelle de valeur ou des membres de son personnel. Même si la société réussissait à contester ces réclamations, un tel litige pourrait se révéler extrêmement coûteux et détourner l'attention de sa direction.

Un litige en matière de propriété intellectuelle pourrait obliger la société à y consacrer énormément de ressources et détourner l'attention des membres de son personnel de leurs responsabilités régulières.

Même si elle obtient gain de cause, un litige ou une autre instance judiciaire en matière de propriété intellectuelle pourrait obliger la société à y consacrer d'énormes dépenses, et détourner l'attention des membres de son personnel technique et administratif de leurs responsabilités régulières. De plus, les résultats des auditions, des requêtes ou des autres procédures provisoires ou développements pourraient être rendus publics et pourraient, si les analystes en valeurs mobilières ou investisseurs les jugent défavorables, avoir un effet défavorable important sur le cours des actions ordinaires de la société. Ces litiges ou instances pourraient aussi augmenter sensiblement les pertes d'exploitation de la société et réduire les ressources pouvant être affectées à ses activités de mise au point de produits. La société pourrait ne pas avoir des ressources, notamment financières, suffisantes pour mener adéquatement de tels litiges ou instances. Certains des concurrents de la société qui disposent de ressources financières supérieures peuvent être plus à même de supporter les frais de ces litiges ou instances plus efficacement que ne le pourrait la société. Des incertitudes résultant de l'introduction et de la poursuite de litiges ou d'autres instances en matière de brevets pourraient avoir un effet défavorable important sur la capacité de la société de soutenir la concurrence sur le marché.

Si la société est incapable de protéger la confidentialité de ses secrets commerciaux, son entreprise et sa position concurrentielle en souffriraient.

En plus de demander des brevets pour certains éléments de sa technologie et de ses produits, la société compte aussi sur des secrets commerciaux, notamment des procédés de fabrication, du savoir-faire et de

la technologie non brevetés et d'autres renseignements exclusifs, pour maintenir sa position concurrentielle. Les types de protections dont elle dispose à l'égard de ses secrets commerciaux sont particulièrement importants à l'égard des capacités de fabrication de sa plate-forme DepoVax^{MC}, qui font appel à un grand nombre de procédés de fabrication et de savoir-faire non brevetés. La société essaie de protéger ces secrets commerciaux, en partie, en concluant des conventions de confidentialité et de non-divulgaration avec les parties qui y ont accès, comme ses employés, collaborateurs internes, collaborateurs scientifiques externes, chercheurs subventionnés, fabricants à façon, consultants, conseillers et autres tiers. La société conclut aussi des conventions de confidentialité et de cession d'inventions ou de brevets avec ses employés et consultants. Malgré ces efforts, ces parties peuvent violer leurs conventions et divulguer de l'information exclusive de la société, notamment ses secrets commerciaux, et la société pourrait le cas échéant ne pas obtenir un redressement adéquat. Faire valoir une réclamation selon laquelle une partie a divulgué ou s'est appropriée de façon illégale un secret commercial est un processus difficile, coûteux et long dont l'issue est imprévisible. De plus, les tribunaux de certains territoires sont moins ou ne sont pas disposés à protéger des secrets commerciaux de la société. Si des secrets commerciaux de la société devaient être obtenus légalement ou mis au point de manière indépendante par un concurrent, la société n'aurait pas le droit de l'empêcher d'utiliser cette technologie ou cette information pour faire concurrence à la société. Si des secrets commerciaux de la société devaient être divulgués ou mis au point de manière indépendante par un concurrent, sa position concurrentielle en souffrirait.

Des incidents relatifs à la cybersécurité et des atteintes à la vie privée pourraient entraîner d'importants frais de correction, une augmentation des coûts de cybersécurité, des litiges et une atteinte à la réputation.

Les incidents relatifs à la cybersécurité peuvent résulter d'attaques délibérées ou d'événements accidentels. Des cyberattaques et des atteintes à la sécurité pourraient comprendre, notamment des tentatives non autorisées d'accès à l'information, aux systèmes et aux réseaux de la société, ou de désactivation, de modification abusive ou de dégradation de l'information, des systèmes et des réseaux de la société, l'introduction de virus informatiques et d'autres codes malveillants et des courriels « hameçons » frauduleux d'appropriation illicite de données et d'information ou l'installation de logiciels malveillants dans les ordinateurs d'utilisateurs. Les cyberattaques en particulier varient quant à la technique et aux sources utilisées, sont tenaces, changent fréquemment et sont de plus en plus ciblées et difficiles à détecter et à prévenir.

Des interruptions par suite d'incidents relatifs à la cybersécurité pourraient avoir un effet défavorable sur l'entreprise de la société. Un incident relatif à la cybersécurité pourrait notamment entraîner la perte ou la corruption de données des activités de recherche et développement de la société, y compris des essais cliniques, ce qui pourrait entraîner des retards importants pour certains ou la totalité des programmes cliniques de la société. De plus, les secrets commerciaux de la société, notamment les procédés de fabrication, le savoir-faire et technologies non brevetés et autres renseignements exclusifs pourraient par suite d'une atteinte à la sécurité être divulgués à des concurrents, ce qui nuirait à l'entreprise et à la position concurrentielle de la société. Si la société est incapable de protéger la confidentialité de ses secrets commerciaux, son entreprise et sa position concurrentielle en souffriraient.

La société est assujettie à la réglementation en matière de sécurité et de protection des renseignements personnels relativement à l'utilisation et à la divulgation d'information protégée sur la santé. Sous réserve d'exceptions limitées, la réglementation restreint la capacité de la société d'utiliser ou de divulguer de l'information permettant d'identifier un patient sans le consentement du patient à d'autres fins que le traitement ou la prestation de soins de santé. Toute atteinte à la sécurité des systèmes de la société par suite de laquelle des personnes non autorisées obtiendraient de l'information personnelle pourrait porter atteinte à la réputation de la société et l'exposer à des litiges, des amendes et à une responsabilité pour

violation de la législation en matière de sécurité de l'information et de protection des renseignements personnels.

La société a recours à un tiers pour ses services de technologie de l'information (« TI »). La société rencontre semestriellement ses experts en TI tiers pour discuter de questions de cybersécurité. Une évaluation du risque des TI est effectuée chaque année sous la supervision du comité d'audit et la fonctionnalité des contrôles internes établie à l'issue de cette évaluation du risque est confirmée trimestriellement par les experts en TI tiers de la société.

La société doit réussir à mettre à niveau et à maintenir ses systèmes de technologies de l'information.

La société compte sur différents systèmes de technologie de l'information pour gérer ses activités. L'entretien, la modification et/ou le remplacement de ces systèmes et la mise en place de nouveaux systèmes comportent des coûts et des risques inhérents, notamment une possible perturbation de la structure de contrôle interne de la société, d'importantes dépenses en immobilisations, des frais d'administration et d'exploitation additionnels, l'embauche du personnel qualifié nécessaire pour mettre en place et exploiter ses systèmes, le temps que la direction doit y consacrer et d'autres risques et coûts de retards ou difficultés de transition aux nouveaux systèmes ou d'intégration de nouveaux systèmes dans les systèmes actuels de la société. La mise en place de systèmes de technologies de l'information de la société peut en outre ne pas se solder par des améliorations de productivité, le cas échéant, qui compensent les coûts engagés. La mise en place de nouveaux systèmes de technologies de l'information peut aussi perturber les activités commerciales de la société et avoir un effet défavorable sur son entreprise, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

Risques associés à l'approbation réglementaire des candidats-produits de la société et autres questions d'ordre juridique

Si la société est incapable d'obtenir, ou si elle tarde à obtenir les approbations réglementaires requises, elle pourrait être incapable de commercialiser ses candidats-produits et sa capacité d'en tirer des produits des activités ordinaires pourrait être compromise de façon importante.

Les candidats-produits de la société, notamment le DPX-Survivac et le DPX-RSV, et les activités associées à leur mise au point et à leur commercialisation, notamment leur conception, essai, fabrication, innocuité, efficacité, enregistrement, étiquetage, entreposage, approbation, publicité, promotion, vente et distribution sont assujettis à une abondante réglementation de la FDA, de Santé Canada et d'organismes analogues dans d'autres pays. Faute d'obtenir une approbation réglementaire pour un candidat-produit, la société ne pourra pas le commercialiser. La société n'a reçu aucune approbation réglementaire pour la commercialisation de l'un de ses candidats-produits dans un territoire. La société ne possède qu'une expérience limitée quant au dépôt et au soutien des demandes nécessaires à l'obtention d'approbations réglementaires et prévoit s'appuyer sur des contrats avec des organismes de recherche tiers pour l'aider à cet égard. Pour obtenir l'approbation de la FDA ou de Santé Canada, la société doit leur fournir des données cliniques et précliniques exhaustives et de l'information à l'appui pour chaque indication thérapeutique et établissant l'innocuité et l'efficacité du candidat-produit. Pour obtenir l'approbation de la FDA ou de Santé Canada, la société doit aussi leur fournir de l'information concernant le procédé de fabrication du produit, et se soumettre à une inspection de ses installations de fabrication par la FDA ou Santé Canada. Les candidats-produits de la société pourraient ne pas être efficaces, être seulement modérément efficaces ou avoir des effets secondaires, des toxicités ou d'autres caractéristiques indésirables ou inattendus qui pourraient empêcher la société d'en obtenir l'approbation réglementaire ou en empêcher ou en limiter l'utilisation commerciale.

Le processus d'obtention des approbations réglementaires, tant aux États-Unis qu'à l'étranger, est onéreux, peut prendre plusieurs années si des essais cliniques additionnels sont requis, sans aucune garantie que l'approbation sera obtenue, et peut varier sensiblement en fonction d'une variété de facteurs, notamment le type, la complexité et la nouveauté des candidats-produits visés. À ce jour, la FDA n'a approuvé qu'un produit d'immunothérapie cellulaire active. Des modifications des politiques d'approbation réglementaire pendant la période de mise au point d'un candidat-produit, des modifications de la législation ou de la réglementation ou l'adoption de nouvelles lois ou de nouveaux règlements, ou des modifications de l'examen réglementaire pour chaque demande de produit soumise peuvent retarder l'approbation ou le rejet d'une demande. La FDA et Santé Canada jouissent d'une large discrétion quant au processus d'approbation et peuvent refuser d'accepter une demande ou peuvent décider que les données de la société sont insuffisantes pour accorder une approbation et exiger des études supplémentaires, notamment précliniques ou cliniques. De plus, des interprétations différentes des données obtenues des essais précliniques et cliniques pourraient retarder, limiter ou empêcher l'approbation réglementaire d'un candidat-produit. Toute approbation réglementaire qu'obtiendrait, à terme, la société pourrait être limitée ou assujettie à des restrictions ou à des engagements postérieurs à l'approbation qui rendraient le produit approuvé non viable d'un point de vue commercial.

Si la société tarde à obtenir une approbation ou ne réussit pas à obtenir une approbation de ses candidats-produits, les perspectives commerciales des candidats-produits de la société pourraient en souffrir et sa capacité d'en tirer des produits des activités ordinaires pourrait être compromise de façon importante.

L'incapacité d'obtenir une approbation réglementaire dans des territoires internationaux pourrait empêcher la commercialisation des candidats-produits de la société à l'étranger.

La société a l'intention de conclure des ententes avec des tiers aux termes desquelles elle commercialiserait ses produits hors du Canada ou des États-Unis. Pour pouvoir commercialiser et vendre ses produits dans l'Union européenne et dans bon nombre d'autres territoires, la société ou ces tiers doivent obtenir des approbations réglementaires distinctes et se conformer à de nombreuses et différentes exigences réglementaires. La procédure d'approbation varie d'un pays à l'autre et peut comprendre des essais supplémentaires. Le délai requis pour obtenir une approbation peut être sensiblement différent de celui requis pour obtenir une approbation de la FDA ou de Santé Canada. Le processus d'approbation réglementaire hors des États-Unis comprend en général tous les risques associés à l'obtention de l'approbation de la FDA ou de Santé Canada. De plus, dans bon nombre de pays hors des États-Unis ou du Canada, le produit doit être approuvé à des fins de remboursement avant que sa vente ne puisse être approuvée dans le pays. La société et ces tiers pourraient être incapables d'obtenir des approbations des organismes de réglementation hors des États-Unis ou du Canada, notamment en temps utile. L'approbation de la FDA ou de Santé Canada ne garantit pas une approbation des organismes de réglementation d'autres pays ou territoires, et l'approbation d'un organisme de réglementation hors des États-Unis ou du Canada ne garantit une approbation par des organismes de réglementation d'autres pays ou territoires ou par la FDA. La société pourrait être incapable de déposer des demandes d'approbation réglementaire et de recevoir les approbations nécessaires à la commercialisation de ses produits dans un marché.

Si la société contrevient à la législation et à la réglementation en matière de protection de l'environnement, de santé et de sécurité, elle pourrait être passible d'amendes ou de sanctions ou devoir engager des frais qui pourraient avoir un effet défavorable important sur le succès de son entreprise.

La société est assujettie à une abondante législation et réglementation en matière de protection de l'environnement, de santé et de sécurité, notamment la législation et la réglementation régissant les

procédures de laboratoire et la manutention, l'utilisation, l'entreposage, le traitement et la disposition de substances dangereuses et de déchets. Les activités de la société comportent l'utilisation de substances dangereuses et inflammables, notamment des produits chimiques et des substances radioactives et biologiques. Les activités de la société produisent aussi des déchets dangereux. La société confie en général par contrat à des tiers la disposition de ces substances et déchets. La société ne peut pas éliminer le risque de contamination ou de blessure que ces substances peuvent causer. En cas de contamination ou de blessure résultant de l'utilisation par la société de substances dangereuses, elle pourrait être tenue responsable des dommages en résultant, et sa responsabilité pourrait être supérieure à ses ressources. La société pourrait aussi devoir engager d'importants frais associés à des amendes et à des sanctions civiles ou pénales.

Même si la société souscrit une assurance contre les accidents du travail qui couvre les frais et dépenses qu'elle peut engager en cas de blessures de ses employés résultant de l'utilisation de substances dangereuses, cette assurance peut ne pas offrir une garantie adéquate contre d'éventuelles responsabilités. La société ne maintient pas une assurance responsabilité contre l'atteinte à l'environnement ou les réclamations en responsabilité délictuelle pour préjudice lié à la toxicité dont elle pourrait être l'objet relativement à son entreposage ou à la disposition de substances biologiques, dangereuses ou radioactives.

La société pourrait en outre devoir engager d'importants frais pour respecter la législation et la réglementation en matière de protection de l'environnement, de santé et de sécurité actuelles ou futures. La législation et la réglementation actuelles ou futures pourraient compromettre les initiatives de recherche, de mise au point et de production de la société. L'inobservation de cette législation et réglementation pourrait aussi entraîner d'importantes amendes, pénalités ou autres sanctions.

Un candidat-produit pour lequel la société a obtenu une approbation de commercialisation pourrait être assujéti à des restrictions ou retiré du marché et la société peut être passible de pénalités ou sanctions si elle ne se conforme pas aux exigences réglementaires ou si elle doit faire face à des problèmes imprévus concernant ses produits, une fois approuvés.

Un candidat-produit pour lequel la société a obtenu une approbation de commercialisation, ainsi que les procédés de fabrication, données cliniques postérieures à l'approbation, l'étiquetage, la publicité et les activités promotionnelles pour ce produit, seront assujettis à des exigences et à l'examen continu de la FDA et d'autres organismes de réglementation. Ces exigences comprennent, notamment la présentation d'information et de rapports postérieurs à la commercialisation, notamment sur l'innocuité, des exigences d'inscription et de référencement, des exigences de cGTP quant au contrôle de la qualité, à l'assurance de la qualité et à la conservation de registres et de documents correspondants, des exigences de cGTP, des exigences quant à la distribution d'échantillons aux médecins et à la tenue de registres. Même si l'approbation réglementaire d'un candidat-produit est obtenue, l'approbation peut être assujéti à des restrictions quant aux usages indiqués pour lesquels le produit peut être commercialisé ou à des conditions d'approbation, ou contenir des exigences d'essais et de surveillance postérieurs à la commercialisation coûteux visant à surveiller l'innocuité ou l'efficacité du produit. La FDA réglemente étroitement la commercialisation et la promotion postérieures à l'approbation de médicaments afin de veiller à ce que les médicaments ne soient commercialisés que pour les indications approuvées et conformément aux dispositions de l'étiquette approuvée. La FDA impose de rigoureuses restrictions quant aux communications des fabricants concernant l'usage hors indication, et si la société commercialise ces produits pour d'autres indications que celles approuvées, la société peut être l'objet de mesures coercitives pour commercialisation hors indication.

De plus, une découverte ultérieure de problèmes auparavant inconnus concernant les produits de la société, les fabricants ou les procédés de fabrication ou l'inobservation des exigences réglementaires, pourrait avoir diverses conséquences, notamment :

- des restrictions quant à ces produits, fabricants ou procédés de fabrication;
- des restrictions quant à la commercialisation d'un produit;
- des restrictions quant à la distribution d'un produit;
- des restrictions quant à la conduite d'essais cliniques postérieurs à la commercialisation;
- des lettres d'avis (sans titre) ou d'avertissement;
- le retrait des produits du marché;
- un refus d'approuver des demandes à l'étude ou des suppléments à des demandes approuvées que la société soumet;
- un rappel de produits;
- des amendes ou la restitution ou remise des profits ou produits des activités ordinaires;
- la suspension ou le retrait des approbations réglementaires;
- un refus de permettre l'importation ou l'exportation des produits de la société;
- une saisie de produits; ou
- des injonctions ou l'imposition de pénalités ou sanctions civiles ou sanctions pénales.

Les relations futures de la société avec des clients et des tiers payeurs seront assujetties à la législation et à la réglementation applicables, notamment en matière de ristournes occultes, de pratiques frauduleuses et abusives et de soins de santé, qui peuvent exposer la société à des sanctions pénales, à des pénalités ou sanctions civiles, à des exclusions de programme, à des dommages contractuels, à une atteinte à la réputation et à une baisse de profits et de bénéfices futurs.

Les fournisseurs de soins de santé et tiers payeurs jouent un rôle déterminant dans la recommandation et la prescription des candidats-produits à l'égard desquels la société a obtenu l'approbation de commercialisation. Les arrangements futurs de la société avec des tiers payeurs et des clients pourraient l'exposer à des lois et à des règlements d'application générale notamment en matière de pratiques frauduleuses et abusives et de soins de santé, qui peuvent restreindre les relations et arrangements commerciaux ou financiers par l'intermédiaire desquels la société commercialise, vend et distribue ses produits pour lesquels elle a obtenu l'approbation de commercialisation. Des restrictions en vertu de la législation et de la réglementation fédérales et étatiques des États-Unis applicables en matière de soins de santé qui pourraient avoir une incidence sur les activités de la société, comprennent, notamment :

- la loi fédérale intitulée *Anti-Kickback Statute* dans le secteur des soins de santé interdit, notamment, à quiconque de solliciter, d'offrir, de recevoir ou de verser sciemment et intentionnellement une rémunération, directement ou indirectement, en espèces ou en nature, pour encourager ou récompenser soit l'orientation d'une personne vers un bien ou un service, soit l'achat, la commande ou la recommandation d'un bien ou d'un service dont le paiement peut être réglé en vertu de programmes fédéraux et étatiques de soins de santé comme Medicare et Medicaid;

- la loi fédérale intitulée *False Claims Act* qui impose des sanctions civiles, y compris des actions civiles introduites par des dénonciateurs au nom de l'État (*qui tam actions*) contre des particuliers ou des entités qui ont sciemment présenté ou veillé à ce que soient présentées au gouvernement fédéral des réclamations de paiement qui sont fausses ou frauduleuses, ou qui font de fausses déclarations pour éviter, réduire ou dissimuler une obligation de payer des sommes d'argent au gouvernement fédéral;
- la loi fédérale intitulée *Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996*, en sa version modifiée par la loi intitulée *Health Information Technology for Economic and Clinic Health Act*, qui impose des sanctions pénales et civiles à quiconque utilise un stratagème visant à frauder un programme de prestation de soins de santé et qui impose aussi des obligations, notamment des conditions contractuelles obligatoires, quant à la protection des renseignements personnels, à la sécurité et à la communication d'informations sur la santé permettant d'identifier une personne;
- la loi fédérale intitulée *False Statements Act* qui interdit à quiconque de falsifier, de cacher ou de dissimuler sciemment et volontairement un fait important, ou de faire une déclaration à tous égards importants fausse dans le cadre de la livraison ou du paiement des prestations, des articles ou des services de soins de santé;
- les exigences fédérales de transparence en vertu de la loi intitulée *Health Care Reform Law*, qui obligeront les fabricants de médicaments, d'appareils et de produits et fournitures biologiques et médicaux à déclarer au Department of Health and Human Services de l'information concernant des paiements et d'autres transferts de valeurs à des médecins et les participations à titre de propriétaire et d'investisseur des médecins; et
- la législation et la réglementation étatiques analogues, comme la législation étatique en matière de ristournes occultes et de fausses réclamations, qui pourraient s'appliquer aux arrangements de vente ou de commercialisation et aux réclamations visant des articles ou des services de soins de santé remboursés par des tiers payeurs non gouvernementaux, y compris des assureurs privés, et certaines lois étatiques qui exigent que les sociétés pharmaceutiques se conforment aux lignes directrices en matière de conformité volontaire de l'industrie pharmaceutique et aux lignes directrices sur la conformité applicables promulguées par le gouvernement fédéral, et qui exigent en outre que les fabricants de médicaments donnent de l'information sur des paiements versés aux médecins et à d'autres fournisseurs de soins de santé et sur les dépenses de commercialisation.

Les efforts que la société déploie pour veiller à ce que ses arrangements commerciaux avec des tiers soient conformes à la législation et à la réglementation applicables en matière de soins de santé dans chaque territoire où les produits de la société seront éventuellement offerts peuvent se révéler extrêmement onéreux. Il est possible que des organismes gouvernementaux concluent que les pratiques commerciales de la société ne sont pas conformes à la législation ou à la réglementation actuelle ou future, ou à la jurisprudence découlant de la législation et de la réglementation applicables en matière de pratiques frauduleuses et abusives ou d'autres lois et règlements en matière de soins de santé. S'il est établi que les activités de la société contreviennent à ces lois ou à d'autres règlements gouvernementaux qui pourraient s'appliquer à la société, la société pourrait être passible de sanctions civiles, pénales et administratives importantes, notamment des dommages-intérêts, des amendes, des peines d'emprisonnement, une exclusion des programmes gouvernementaux de soins de santé, comme Medicare et Medicaid aux États-Unis, et la réduction ou restructuration des activités de la société. S'il est établi que des médecins ou d'autres fournisseurs ou entités avec lesquels la société prévoit faire affaire, contreviennent à la législation applicable, ils peuvent être passibles de sanctions pénales, civiles ou administratives, notamment des exclusions des programmes gouvernementaux de soins de santé.

La législation actuellement en vigueur et future peut rendre plus difficile et coûteux pour la société d'obtenir l'approbation de commercialisation de ses candidats-produits et de commercialiser ses candidats-produits et influencer sur les prix qu'elle peut obtenir.

Les États-Unis et certains territoires étrangers sont à examiner ou ont adopté un certain nombre de propositions législatives et réglementaires visant à modifier les systèmes de soins de santé d'une manière qui pourrait empêcher ou retarder l'approbation de commercialisation des candidats-produits de la société, restreindre ou régir les activités postérieures à l'approbation et influencer sur la capacité de la société de vendre de façon rentable des candidats-produits pour lesquels elle a obtenu l'approbation de commercialisation.

Aux États-Unis, la loi intitulée *Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act of 2003* (la « Medicare Modernization Act ») a modifié la façon dont Medicare couvre et paie des produits pharmaceutiques. La législation a élargi la couverture de Medicare pour des médicaments achetés par les personnes âgées et a introduit une nouvelle méthode de remboursement fondée sur les prix de vente moyens pour les médicaments administrés par des médecins. Cette législation permet en outre de limiter le nombre de médicaments d'une catégorie thérapeutique qui seront couverts dans certains cas. Des mesures de réduction des coûts et d'autres dispositions de cette législation pourraient diminuer la couverture et le remboursement qui est offert pour des produits approuvés. Même si la Medicare Modernization Act ne s'applique qu'aux médicaments pour les bénéficiaires de Medicare, des payeurs privés suivent souvent la politique de couverture et les limitations de paiement de Medicare pour établir leurs propres pourcentages de remboursement. Une réduction du remboursement résultant de la Medicare Modernization Act pourrait donc se traduire par une réduction analogue des paiements des payeurs privés.

En mars 2010, le président Obama a signé la loi intitulée *Health Care Reform Law*, une loi visant à élargir l'accès à l'assurance-maladie, à réduire ou à limiter la croissance des dépenses en santé, à améliorer le recours en cas de fraude et d'abus, à ajouter de nouvelles exigences de transparence pour les secteurs des soins de santé et de l'assurance-maladie, à imposer de nouvelles taxes et nouveaux impôts et de nouveaux droits au secteur de la santé et à imposer d'autres réformes de la politique en matière de santé. Depuis le 1^{er} octobre 2010, la loi intitulée *Health Care Reform Law* redéfinit la notion de « prix du fabricant moyen » (*average manufacturer price*) à des fins de déclaration, ce qui pourrait augmenter le montant des remises de médicaments aux États. La nouvelle législation impose en outre des droits annuels importants aux sociétés qui fabriquent ou importent des médicaments sur ordonnance de marque. D'importantes nouvelles dispositions en matière de conformité ont aussi été promulguées et pourraient influencer sur les pratiques commerciales de la société avec les professionnels de la santé. La société ne peut prévoir les véritables effets de la loi intitulée *Health Care Reform Law* tant que les organismes fédéraux et étatiques compétents ne publieront pas de règlements ou de lignes directrices en vertu de la nouvelle législation. Bien qu'il soit trop tôt pour établir quel effet aura la loi intitulée *Health Care Reform Law*, il semble qu'elle maintiendra vraisemblablement la pression sur les prix des produits pharmaceutiques, notamment dans le cadre du programme Medicare, et pourrait aussi augmenter le fardeau de la réglementation et les charges d'exploitation de la société.

Depuis qu'elle a été promulguée, certains aspects de la loi intitulée *Health Care Reform Law* ont fait l'objet de contestations judiciaires et au Congrès, qui ont contribué à en retarder la mise en œuvre et à l'introduction d'instances visant à les abroger ou à les remplacer. La société s'attend à ce que l'administration présidentielle actuelle et le Congrès des États-Unis continuent d'essayer de modifier, d'abroger ou par ailleurs d'invalider la *Health Care Reform Law* ou certaines de ses dispositions. La société ne peut savoir avec certitude si les modifications législatives seront ou non adoptées, ou si la réglementation, les lignes directrices ou les interprétations de la FDA seront modifiées, ni quelle sera l'incidence de ces modifications sur les approbations de commercialisation, le cas échéant, des candidats-produits de la société.

Depuis l'adoption de la loi intitulée *Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009* (« BPCIA »), dans le cadre de la loi intitulée *Health Care Reform Law*, une présentation abrégée a été créée pour l'approbation de produits biologiques interchangeables et biosimilaires. La nouvelle présentation réglementaire abrégée confère à la FDA le pouvoir légal d'examiner et d'approuver des produits biologiques biosimilaires, notamment la désignation possible de produits biosimilaires comme « interchangeables » en fonction de leur similarité à un produit de marque existant. En vertu de la BPCIA, une demande visant un produit biosimilaire ne peut être présentée à la FDA avant quatre ans, ni approuvée par la FDA avant 12 ans, après l'approbation en vertu d'une BLA du produit de marque original de référence. La BPCIA est complexe et son interprétation et sa mise en œuvre par la FDA ne font que commencer. Aucune certitude ne peut donc être formulée quant à son incidence, à sa mise en œuvre et à son interprétation à terme. Bien que l'on ne puisse prévoir avec certitude quand la FDA adoptera pleinement ces processus, ils pourraient avoir un effet défavorable important sur les perspectives commerciales futures des produits biologiques de la société.

La société estime que si l'un de ses candidats-produits devait être approuvé comme un produit biologique en vertu d'une BLA, ce produit approuvé serait admissible aux périodes d'exclusivité de quatre et de 12 ans. Il est toutefois possible que le Congrès des États-Unis apporte à la BPCIA des modifications visant à abréger sensiblement ces périodes d'exclusivité, ou que la FDA ne considère pas les candidats-produits de la société comme des produits de référence pour des produits concurrents, ouvrant ainsi peut-être la voie à la concurrence de produits génériques plus tôt que prévu. De plus, dans quelle mesure un produit biosimilaire, une fois approuvé, remplacera l'un des produits de référence de la société d'une manière analogue au remplacement habituel de produits non biologiques par des produits génériques n'est pas encore clairement établi, et dépendra d'un certain nombre de facteurs liés au marché et à la réglementation encore à l'étude.

Risques généralement associés à la société

Le succès futur de la société tient à sa capacité de maintenir en fonction ses membres clés de la haute direction et de recruter, de fidéliser et de motiver du personnel compétent.

La société est largement tributaire des membres de sa haute direction. Bien que la société ait conclu des contrats d'emplois officiels avec chacun des membres de sa haute direction, ces contrats ne les empêchent pas de quitter à tout moment leur fonction au sein de la société. La perte des services de l'une de ces personnes pourrait nuire à la réalisation des objectifs de recherche, de mise au point et de commercialisation de produits de la société.

Pour assurer sa prospérité, il est essentiel que la société recrute et fidélise des employés compétents en matière de recherche scientifique, d'essais cliniques, de fabrication, de vente et de commercialisation. La société pourrait être incapable de recruter et de fidéliser de tels employés à des conditions acceptables compte tenu de la vive concurrence entre les nombreuses sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques à cet égard. La société rivalise aussi avec des universités et des établissements de recherche pour l'embauche de personnel de recherche scientifique et clinique. La société a en outre recours à des consultants et à des conseillers, notamment des conseillers en recherche scientifique et clinique, pour l'aider à formuler sa stratégie de recherche et développement et de commercialisation. Les consultants et conseillers de la société peuvent être embauchés par d'autres employeurs que la société et peuvent avoir des engagements en vertu de contrats de consultation ou de conseils avec d'autres entités qui pourraient limiter le temps qu'ils peuvent consacrer à la société.

La société pourrait être incapable d'obtenir des crédits d'incitation fiscale pour la recherche scientifique et le développement expérimental.

La société est admissible à des crédits d'incitation fiscale pour la recherche scientifique et le développement expérimental au Canada. Un organisme fédéral ou provincial canadien pourrait conclure : i) que certaines ou la totalité des dépenses n'ont pas été engagées pour des activités de recherche scientifique et de développement expérimental; ii) que le taux applicable à ce crédit est différent du taux demandé par la société; et iii) que l'entité visée ne remplit pas les critères déterminés pour des crédits d'impôt remboursables, et l'organisme gouvernemental pourrait par conséquent réduire ou rejeter les demandes pour ces crédits d'impôt, y compris des crédits d'impôt remboursables déjà capitalisés. De plus, si les autorités fiscales canadiennes réduisent le crédit d'impôt soit en réduisant le taux du crédit ou l'admissibilité des dépenses de recherche et de développement à l'avenir, les résultats d'exploitation de la société en souffriraient lourdement.

La société prévoit élargir ses capacités dans les domaines de la mise au point de produits, des affaires réglementaires, de la fabrication et de la vente et de la commercialisation de produits, et pourrait ainsi éprouver des difficultés à gérer sa croissance, ce qui pourrait perturber ses activités.

La société s'attend à une croissance de ses effectifs et de ses activités, notamment dans les domaines de la mise au point de médicaments, des affaires réglementaires, de la fabrication et de la vente et de la commercialisation. Pour gérer sa croissance future prévue, la société doit continuer de mettre en œuvre et d'améliorer ses systèmes de gestion, d'exploitation et des finances, agrandir ses installations et continuer de recruter et de former du personnel compétent supplémentaire. Compte tenu de ses ressources financières limitées, la société pourrait être incapable de gérer efficacement l'expansion de ses activités ou de recruter et de former du personnel compétent supplémentaire. L'expansion effective des activités de la société pourrait entraîner des coûts importants et détourner l'attention de sa direction et ses ressources d'expansion des affaires. L'incapacité de gérer la croissance pourrait retarder l'exécution des plans d'affaires de la société et perturber ses activités.

La société peut acquérir des entreprises ou des produits, ou créer des alliances stratégiques, à l'avenir, et la société pourrait ne pas réaliser les avantages de ces acquisitions.

La société peut acquérir d'autres entreprises ou produits, créer des alliances stratégiques ou des co-entreprises avec des tiers que la société estime complémentaires à son entreprise existante. Si la société acquiert des entreprises possédant des produits ou des technologies prometteurs, la société pourrait être incapable de réaliser les avantages de l'acquisition de ces entreprises si elle ne réussit pas à les intégrer à ses activités et à sa culture d'entreprise existantes. La société peut éprouver de nombreuses difficultés dans la mise au point, la fabrication et la commercialisation de nouveaux produits résultant d'une alliance stratégique ou d'une acquisition, problèmes qui pourraient l'empêcher d'en réaliser les avantages ou d'améliorer son entreprise ou la retarder à cet égard. La société ne peut garantir aux investisseurs qu'après une acquisition, elle obtiendra les synergies prévues pour justifier l'opération.

La société a des antécédents d'exploitation limités à l'international, est exposée à un certain nombre de risques associés à ses activités et exploitations internationales, et pourrait ne pas réussir son expansion internationale.

La société exerce actuellement très peu d'activités hors du Canada. Afin d'atteindre ses objectifs à long terme, la société devra élargir sensiblement ses activités internationales. La société est et continuera donc d'être exposée aux risques additionnels associés à l'exercice d'activité dans des pays étrangers, y compris, notamment :

- les antécédents d'exploitation limités de l'entreprise à l'échelle internationale de la société;
- la conjoncture locale, économique et politique, notamment l'inflation, des événements géopolitiques, comme une guerre et des activités terroristes, les variations du cours du change et les risques de change, autant de facteurs qui pourraient donner lieu à des charges d'exploitation plus élevées ou imprévues et à des produits moins élevés et à d'autres obligations inhérentes aux affaires ou à une société située dans un autre pays;
- la possibilité pour les clients de la société d'obtenir un remboursement pour un candidat-produit dans des marchés étrangers, et des modifications imprévues des exigences de remboursement et d'établissement des prix, des droits de douane, des obstacles au commerce et des exigences réglementaires;
- des pratiques et des usages différents en matière médicale dans des pays étrangers qui influent sur l'acceptation de produits sur le marché;
- les délais d'approvisionnement plus longs pour les expéditions et les délais de perception plus longs des débiteurs;
- l'interprétation des dispositions contractuelles régies par la législation étrangère en cas de différends contractuels;
- la protection limitée des droits de propriété intellectuelle dans certains pays étrangers ou l'existence d'autres droits de propriété intellectuelle de tiers potentiellement applicables; et
- l'observation de la législation, des règles et de la réglementation étrangères, y compris notamment les exigences quant à la confidentialité des données, la législation sur les relations de travail, la législation fiscale, les exigences comptables, la réglementation anticoncurrentielle, les restrictions à l'importation, à l'exportation et au commerce, la législation, la réglementation ou les règles contre la corruption, qui pourraient entraîner des actions ou des mesures par la société ou ses titulaires de licences, distributeurs, fabricants ou autres tiers qui agissent pour le compte de la société ou avec lesquels la société fait affaire dans des pays étrangers, ou des employés de la société travaillant à l'étranger qui pourraient exposer la société à des enquêtes ou à des poursuites aux termes de cette législation étrangère.

VI. DIVIDENDES

La société n'a jamais déclaré ni versé de dividendes sur ses actions ordinaires à ce jour. Le versement des dividendes à l'avenir dépendra du bénéfice et de la situation financière de la société et d'autres facteurs que le conseil d'administration juge pertinents. Toutefois, la société a actuellement pour politique de réinvestir ses éventuels bénéfices dans la croissance et l'expansion de son entreprise. La société n'a donc pas l'intention de verser des dividendes dans un avenir prévisible.

VII. DESCRIPTION DE LA STRUCTURE DU CAPITAL

La société est autorisée à émettre un nombre illimité d'actions ordinaires, sans valeur nominale, dont 137 106 558 actions ordinaires entièrement libérées étaient émises et en circulation au 20 mars 2018. Les porteurs d'actions ordinaires ont le droit de recevoir un avis de convocation, d'assister et de voter à toute assemblée des actionnaires de la société et chaque action ordinaire confère un droit de vote. Sous réserve des droits prioritaires de porteurs d'actions privilégiés (au sens des présentes), les porteurs d'actions ordinaires ont le droit de recevoir les dividendes que le conseil d'administration de la société peut

déclarer. Les porteurs d'actions ordinaires ont le droit, sous réserve des droits, privilèges, restrictions et conditions rattachés à quelque autre catégorie d'actions de la société, de recevoir le reste des biens de la société à sa liquidation ou dissolution volontaire ou forcée.

La société est aussi autorisée à émettre un nombre illimité d'actions privilégiées (les « actions privilégiées ») sans valeur nominale, en une ou plusieurs séries, dont aucune n'était émise et en circulation à la date des présentes. Le conseil d'administration de la société peut fixer, avant l'émission, la désignation et les droits, privilèges et restrictions rattachés à chaque série d'actions privilégiées, étant entendu que les actions privilégiées prennent rang avant les actions ordinaires.

VIII. MARCHÉS POUR LA NÉGOCIATION DES TITRES

Cours des actions ordinaires et volume des opérations sur celles-ci

Les actions ordinaires sont actuellement inscrites à la cote de la TSX et y sont affichées aux fins de négociation sous le symbole « IMV » et à la cote de l'OTCQX sous le symbole « IMMVF ».

Le tableau qui suit présente les cours extrêmes en dollars canadiens des actions ordinaires, et le volume moyen et volume cumulatif des opérations sur celles-ci à la TSX pour les périodes indiquées :

	Fourchette de cours		Volume moyen des opérations	Volume cumulatif total
	Haut (\$)	Bas (\$)		
Janvier 2017	0,77	0,66	89 974	1 889 446
Février 2017	1,400	0,740	395 358	7 511 801
Mars 2017	1,350	1,040	161 664	3 718 261
Avril 2017	1,530	1,000	257 902	4 900 132
Mai 2017	1,700	1,250	168 664	3 710 612
Juin 2017	1,330	1,120	62 472	1 374 379
Juillet 2017	1,400	1,080	99 484	1 989 681
Août 2017	1,230	1,110	53 950	1 186 895
Septembre 2017	1,210	1,050	84 492	1 689 842
Octobre 2017	1,550	1,040	204 516	4 294 842
Novembre 2017	1,680	1,350	146 663	3 225 925
Décembre 2017	2,550	1,580	255 061	4 846 152

Placements antérieurs

Les seuls titres d'Immunovaccine qui sont en circulation, mais qui ne sont pas inscrits ni affichés à la cote d'une bourse de valeurs sont les options d'achat d'actions, bons de souscription et options à titre de rémunération.

Options d'achat d'actions

Au cours de l'exercice terminé le 31 décembre 2017, la société a émis 853 800 options d'achat d'options, qui peuvent être exercées dans les cinq ans qui suivent la date d'attribution.

Date	Nombre	Prix d'exercice
19 janvier 2017	453 800	0,75 \$
31 janvier 2017	400 000	0,75 \$

Bons de souscription et options à titre de rémunération

Le 21 juin 2017, la société a émis, en tant que rémunération des preneurs fermes dans le cadre du placement public de juin 2017, 461 538 options à titre de rémunération incessibles pouvant être exercées au prix de 1,32 \$ l'action ordinaire jusqu'au 21 juin 2019.

Dans le cadre du placement privé de juin 2016, la société a émis le 8 juin 2016, 7 275 000 bons de souscription conférant à leur porteur le droit de souscrire une action ordinaire au prix de 0,72 \$ l'action ordinaire jusqu'au 8 juin 2018. La société a aussi émis à titre de rémunération aux preneurs fermes du placement privé de juin 2016, 871 908 options à titre de rémunération incessibles pouvant être exercées au prix de 0,60 \$ l'action ordinaire jusqu'au 8 juin 2018.

La société a émis le 9 décembre 2016, à titre de rémunération des preneurs fermes du placement privé de décembre 2016, 640 000 options à titre de rémunération incessibles pouvant être exercées au prix de 0,792 \$ l'action ordinaire jusqu'au 9 décembre 2018.

IX. ADMINISTRATEURS ET MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION

Administrateurs

En date du 20 mars 2018, les administrateurs et membres de la haute direction de la société, en tant que groupe, exerçaient un droit de propriété véritable, directement ou indirectement, ou un contrôle sur un total de 15 852 880 actions ordinaires, soit 11,56 % des actions ordinaires émises et en circulation à cette date. L'information quant au nombre d'actions ordinaires sur lesquelles ils exercent respectivement un droit de propriété véritable ou un contrôle ne relevant pas de la connaissance de la société, provient de SEDI et a été confirmée par chacun des administrateurs et des membres de la haute direction, selon le cas, au 20 mars 2018.

Le tableau qui suit présente le nom, la province ou l'État et le pays de résidence de chaque administrateur de la société et les fonctions et postes qu'ils occupent respectivement au sein de la société, leurs fonctions principales au cours des cinq dernières années et la date depuis laquelle ils siègent respectivement au conseil d'administration de la société. Chaque administrateur exerce son mandat jusqu'à la prochaine assemblée annuelle des actionnaires ou jusqu'à ce que son successeur soit dûment élu, à moins qu'il ne démissionne ou que son siège ne devienne vacant auparavant, notamment en raison de son décès.

Nom et municipalité de résidence	Poste occupé au sein de la société	Fonctions principales au cours des cinq dernières années	Administrateur depuis
Andrew Sheldon ¹⁾ (Québec (Québec) Canada)	Président du conseil d'administration et administrateur	Chef de Medicago New Ventures et président du conseil de Québec International Ancien chef de la direction de Medicago Inc. (société de biotechnologie) Ancien vice-président de Shire Biochem Canada (fabricant de vaccins) Ancien directeur général de Rhône Merieux Canada (fabricant de vaccins)	14 avril 2016
Wade K. Dawe ²⁾ (Halifax (Nouvelle-Écosse) Canada)	Administrateur	Président du conseil et chef de la direction de Fortune Bay Corp. Ancien président, chef de la direction et président du conseil de Brigus Gold Corp. (auparavant, Linear Gold Corp.) et président du conseil de Stockport Exploration Inc. (auparavant, Linear Metals Corporation) (sociétés minières)	25 septembre 2014 ⁴⁾
James Hall ³⁾ (Toronto (Ontario) Canada)	Administrateur	Président de James Hall Advisors Inc. (société de services de consultation) Ancien vice-président de Callidus Capital Corporation (société spécialisée dans les prêts garantis par des actifs consentis à des sociétés au Canada et aux États-Unis)	22 février 2010
Frederic Ors (Québec (Québec) Canada)	Administrateur	Chef de la direction d'Immunovaccine Inc. Ancien chef des activités commerciales d'Immunovaccine Inc. Ancien vice-président, Développement des affaires et planification stratégique de Medicago Inc. (société de biotechnologie)	14 avril 2016
Wayne Pisano ²⁾³⁾ (Asbury, New Jersey, É.-U.)	Administrateur	Ancien président et chef de la direction de VaxInnate (société de fabrication de vaccins contre la grippe et les maladies pandémiques) et ancien président et chef de la direction de Sanofi Pasteur (société de fabrication de vaccins pour enfants et adultes)	17 octobre 2011
Albert Scardino ²⁾ (Londres, Royaume-Uni)	Administrateur	Investisseur en technologies et médias et commentateur des affaires publiques	29 juillet 2010
Alfred Smithers (Halifax (Nouvelle-Écosse) Canada)	Administrateur	Président et chef de la direction d'Iona Resources Holdings Limited (société de placement)	25 septembre 2014
Shermaine Tilley ³⁾ (Toronto (Ontario) Canada)	Administratrice	Associée directrice du Fonds CTI Sciences de la Vie (fonds de capital de risque)	8 juin 2016

1) M. Sheldon est membre sans droit de vote du comité de la rémunération et de la gouvernance et du comité d'audit.

2) Membre du comité de la rémunération et de la gouvernance.

3) Membre du comité d'audit.

4) M. Dawe a été élu au conseil de la société la première fois le 18 mai 2007. Il ne s'est pas présenté à l'élection à l'assemblée générale annuelle de 2014 des actionnaires de la société. Toutefois, il a été nommé de nouveau administrateur le 25 septembre 2014.

Notices biographiques

Andrew (Andy) Sheldon, président du conseil et administrateur

M. Sheldon compte 30 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et il a été nommé chef de la direction de l'année dans le cadre de la remise des prix Vaccine Industry Excellence, lors du World Vaccine Congress en avril 2012. Il est le chef de Medicago New Ventures et ancien président et chef de la direction de Medicago Inc. Avant d'entrer au service de Medicago Inc. en 2003, M. Sheldon a été vice-président, Ventes et marketing de Produits biologiques Shire et directeur général de Rhône Merieux Canada. M. Sheldon est également président du conseil de Québec International dans la région de la ville de Québec. M. Sheldon est titulaire d'un baccalauréat en sciences de l'agriculture de l'Université Laval à

Québec et d'un baccalauréat en sciences biologiques avec mention de l'University of East Anglia, à Norwich, en Angleterre.

Wade K. Dawe, administrateur

M. Dawe est un entrepreneur, financier et investisseur accompli établi à Halifax (Nouvelle-Écosse) Canada. Il est actuellement président du conseil de Pivot Technology Solutions Inc., société inscrite à la cote de la TSX et président du conseil et chef de la direction de Fortune Bay Corp., société inscrite à la cote de la TSX constituée en 2014. M. Dawe a été fondateur ou cofondateur d'un certain nombre de sociétés prospères. Il a récemment été président du conseil et chef de la direction de Brigus Gold Corp., société de production aurifère inscrite à la cote du NYSE et de la TSX. M. Dawe est titulaire d'un baccalauréat en commerce de la Memorial University of Newfoundland (MUN), où il siège actuellement au conseil consultatif de la faculté de l'administration des affaires. M. Dawe, qui est originaire de Terre-Neuve-et-Labrador, siège aussi au conseil de la Queen Elizabeth II Hospital Foundation et est membre de la Young Presidents' Organization (YPO), organisation internationale pour les chefs d'entreprise. Il a créé et il finance personnellement la bourse annuelle James R. Pearcey Entrepreneurial Scholarship à MUN et a récemment financé DC Makes, nouveau programme axé sur l'actionnariat du Discovery Centre à Halifax, en Nouvelle-Écosse.

James W. Hall, administrateur

M. Hall est un entrepreneur, exploitant d'affaires, investisseur de sociétés, administrateur et conseiller chevronné, bien renseigné et versatile expert en finances (comptabilité/restructurations/enquêtes spéciales), capital-investissement, services bancaires et médias. Il est actuellement président de James Hall Advisors Inc., société de conseils financiers et de gestion et était auparavant vice-président de Callidus Capital Corporation, prêteur en matière de prêts garantis par des actifs fragilisés au Canada et aux États-Unis. Avant d'entrer au service de Callidus, M. Hall a été président du conseil et chef de la direction de Journal Register Company, société de journaux établie à Philadelphie et il a été premier vice-président et chef des placements de Le Fonds de Relance Canadien Inc., de 1990 à 2002. M. Hall a été administrateur d'Indigo Books & Music Inc., d'Énergie atomique du Canada Limitée de TerraVest Income Fund, de General Donlee Income Fund et d'International Datacasting Corporation. M. Hall, qui est comptable professionnel agréé (CPA, CA), est diplômé de la Richard Ivey School of Business de la Western University à London, en Ontario.

Frederic Ors, chef de la direction et administrateur

M. Frederic Ors est chef de la direction de la société depuis avril 2016. Il compte plus de 19 ans d'expérience dans l'industrie biopharmaceutique et il a assumé divers postes de gestion dans les domaines du développement des affaires, de la propriété intellectuelle, de la planification stratégique, de la précommercialisation et des communications. Avant d'entrer au service d'Immunovaccine, M. Ors a travaillé pendant 14 ans auprès de Medicago Inc. où il a occupé différents postes de plus en plus importants dont le dernier était celui de vice-président, Développement des affaires et planification stratégique. Il a aussi été deuxième vice-président du comité de l'industrie des vaccins de Biotech Canada pendant cinq ans, de 2012 à 2016. Avant d'entrer au service de Medicago Inc., il a été gestionnaire des licences et permis de l'Université Paris VII – Denis Diderot, l'une des plus importantes universités des sciences et de médecine en France. Il est titulaire d'un baccalauréat ès sciences avec spécialisation en biologie et d'une maîtrise en gestion de l'Université d'Angers (France).

Wayne Pisano, administrateur

M. Pisano compte plus de 30 années d'expérience de cadre supérieur dans l'industrie pharmaceutique, le World Vaccine Congress le nommant en 2010 cadre supérieur de l'année de l'industrie pharmaceutique. Il a une grande expérience dans les domaines des activités commerciales, des politiques publiques d'immunisation et de développement de produits. M. Pisano est un ancien président et chef de la direction de Sanofi Pasteur, l'une des plus importantes sociétés de fabrication de vaccins du monde. Il est entré au service de Sanofi Pasteur en 1997 et a été promu au poste de président et chef de la direction en 2007, poste qu'il a occupé avec succès jusqu'à ce qu'il quitte la société en 2011. Après avoir quitté Sanofi Pasteur, M. Pisano est entré au service de VaxInnate, société fermée de biotechnologie, de janvier 2012 à novembre 2016 où il a été président et chef de la direction. Avant d'entrer au service de Sanofi Pasteur, il a travaillé pendant 11 ans auprès de Novartis (auparavant, Sandoz). Il est titulaire d'un baccalauréat en biologie du St. John Fisher College, New York et d'un MBA de l'University of Dayton, en Ohio.

Albert Scardino, administrateur

M. Scardino est un investisseur dans les domaines des technologies et des médias. Il compte une vaste expérience à titre d'administrateur d'organisations à but lucratif et sans but lucratif, fermées et ouvertes, aux États-Unis et au Royaume-Uni. Il a été correspondant, commentateur et rédacteur en chef de The New York Times, The Guardian, The Independent, la BBC et Sky News. Il a été directeur des communications dans le cadre de campagnes politiques et au sein du gouvernement. Il est titulaire d'un baccalauréat de la Columbia University et d'une maîtrise de l'University of California, à Berkeley.

Alfred (Fred) Smithers, administrateur

M. Smithers est président et chef de la direction d'Iona Resources Holdings Limited. Il est le fondateur et ancien président et chef de la direction de Secunda Group of Companies. En 2003, M. Smithers a été nommé parmi les 50 meilleurs chefs de la direction du Canada Atlantique et il est membre du Nova Scotia Business Hall of Fame. Il a reçu un diplôme honorifique du Nova Scotia Community College et est titulaire d'un doctorat honorifique en commerce de la Saint Mary's University. À l'heure actuelle, M. Smithers siège au conseil d'administration du Dartmouth General Hospital et au conseil consultatif d'Atlantic Signature Mortgage & Loan. Il s'est vu attribuer le Prix humanitaire de la Croix-Rouge canadienne, il est Officier de l'Ordre du Canada et il est consul honoraire de l'Angleterre pour les Maritimes.

Shermaine Tilley, administratrice

M^{me} Shermaine Tilley est associée directrice du Fonds CTI Sciences de la Vie, fonds de capital de risque établi à Montréal qui investit partout au Canada ainsi qu'aux États-Unis. Avant d'entrer au service de Fonds CTI Sciences de la Vie en 2006, M^{me} Tilley a été vice-présidente principale de DRI Capital Inc. (auparavant Drug Royalty Corporation), la première société de capital de risque au monde à effectuer des opérations sur redevances dans le domaine des biotechnologies et des produits pharmaceutiques. Avant d'entrer au service de DRI Capital Inc., M^{me} Tilley a dirigé un laboratoire de recherche, a été professeur titulaire à la NYU School of Medicine and Public Health Research Institute (« PHRI »), à New York, et a siégé au conseil d'administration de PHRI. Au même moment, elle a été consultante pour le programme du NIH Small Business Innovation Research (« SBIR ») dans les domaines de l'immunologie et des maladies infectieuses pendant dix ans. M^{me} Tilley est titulaire d'un doctorat en biochimie de la Johns Hopkins University School of Medicine et d'un MBA de l'University of Toronto et elle est membre de la CFA Society of Toronto. À l'heure actuelle, elle siège au conseil de CellAegis Devices et de BIOTECanada.

Membres de la haute direction

Le tableau suivant présente le nom, la province ou l'État et le pays de résidence des autres membres de la haute direction qui ne sont pas des administrateurs :

Nom et municipalité de résidence	Poste occupé au sein de la société	Fonctions principales au cours des cinq dernières années
Pierre Labbé (Québec (Québec), Canada)	Chef des finances	Vice-président et chef des finances de Leddartech Inc. Vice-président et chef des finances de l'Administration portuaire de Québec Vice-président et chef des finances de Medicago Inc.
Gabriela Rosu (Vancouver (Colombie-Britannique), Canada)	Médecin en chef	Agente de liaison Science médicale, Oncologie pour Janssen Inc. Conseillère médicale mondiale, Hématologie pour Novo Nordisk Health Care AG Agente de liaison Science médicale, Oncologie pour Lundbeck Canada
Joseph Sullivan (Wyndmoor, Pennsylvanie, États-Unis d'Amérique)	Premier vice-président, Expansion des affaires	Directeur exécutif, Merck & Company, Inc.

Pierre Labbé, CPA, CA, chef des finances

Avant d'entrer au service d'Immunovaccine, M. Pierre Labbé a été vice-président et chef des finances de Leddartech Inc. (avril 2015 à février 2017), vice-président et chef des finances de l'Administration portuaire de Québec (octobre 2013 à avril 2015) et chef des finances et secrétaire de Medicago Inc. (2008 à 2013 et 2004 à 2007) où il a acquis de l'expérience dans le secteur des sciences de la vie. M. Labbé siège aussi au conseil d'administration de Redevances Aurifères Osisko Ltée et d'Agility Health Inc. M. Labbé est titulaire d'un baccalauréat en administration des affaires et d'une licence en comptabilité de l'Université Laval à Québec. Il est membre de l'Ordre des comptables professionnels agréés du Québec, de l'Ordre des comptables professionnels agréés du Canada et de l'Institut des administrateurs de sociétés.

Gabriela Rosu, M.D., Médecin en chef

M^{me} Gabriela Rosu détient une maîtrise de l'Université de médecine et de Pharmacie Gr.T. Popa de Roumanie. M^{me} Rosu a plus récemment occupé les postes d'agente de liaison Science médicale, Oncologie pour Janssen Canada. Auparavant, elle a été conseillère médicale mondiale, Hématologie pour Novo Nordisk Health Care AG (d'août 2013 à avril 2016). D'avril 2011 à août 2013, M^{me} Rosu a été agente de liaison Science médicale, Oncologie pour Lundbeck Canada.

Joseph Sullivan, Premier vice-président, Expansion des affaires

Avant d'entrer au service d'Immunovaccine en janvier 2018, M. Joseph Sullivan travaillait auprès de Merck & Company, Inc. au lancement de nouveaux produits et de nouvelles indications, à l'évaluation d'occasions d'expansion des affaires et à la création de collaborations externes. Plus récemment, M. Sullivan a dirigé des initiatives interfonctionnelles visant à trouver, à négocier et à mettre en œuvre des partenariats mondiaux en matière de vaccins pour élargir l'accès au marché. Auparavant, il était à la tête du Groupe de nouveaux produits de vaccins qui était responsable de la direction commerciale de la mise au point d'un nouveau vaccin. M. Sullivan a été un associé de Venture Capital & Investment Banking auprès de Allen & Company Inc. M. Sullivan est titulaire d'un MBA de Cornell University et d'un baccalauréat ès arts de Hamilton College.

Actionnariat, interdictions d'opérations, faillites, amendes ou sanctions

Sauf tel qu'il est indiqué ci-après et à la connaissance de la société, aucun des membres de la haute direction ou administrateurs actuels de la société ni actionnaires détenant suffisamment de titres de la société pour influencer de façon importante sur le contrôle de celle-ci n'est à la date des présentes ni n'a été au cours des dix dernières années précédant la date des présentes :

- a) administrateur, chef de la direction ou chef des finances d'une société (y compris la société) qui :
 - i) a fait l'objet d'une ordonnance prononcée pendant que le candidat au poste d'administrateur exerçait les fonctions d'administrateur, de chef de la direction ou de chef des finances; ou
 - ii) a été visée par une ordonnance prononcée après que le candidat au poste d'administrateur a cessé d'exercer les fonctions d'administrateur, de chef de la direction ou de chef des finances et découlant d'un événement survenu pendant qu'il exerçait ses fonctions;
- b) administrateur ou membre de la haute direction d'une société (y compris la société) qui, pendant qu'il exerçait cette fonction ou dans l'année suivant la cessation de cette fonction, a fait faillite, fait une proposition concordataire en vertu de la législation sur la faillite ou l'insolvabilité, fait l'objet ou a été à l'origine d'une procédure judiciaire, d'un concordat, d'un arrangement ou d'un compromis avec des créanciers ou pour laquelle un séquestre, un séquestre-gérant ou un syndic de faillite a été nommé afin de détenir son actif; ni
- c) n'a fait faillite, fait une proposition concordataire en vertu de la législation sur la faillite ou l'insolvabilité, fait l'objet ou a été à l'origine d'une procédure judiciaire, d'un concordat, d'un arrangement ou d'un compromis avec des créanciers, ou pour laquelle un séquestre, un séquestre-gérant ou un syndic de faillite a été nommé afin de détenir son actif.

Pour l'application de l'alinéa a) ci-dessus, une « ordonnance » s'entend d'une interdiction d'opérations, d'une ordonnance assimilable à une interdiction d'opérations ou d'une ordonnance qui refuse à la société le droit de se prévaloir d'une dispense prévue par la législation en valeurs mobilières qui, dans chaque cas, a été en vigueur plus de 30 jours consécutifs.

Sauf tel qu'il est indiqué ci-après et à la connaissance de la société, aucun des membres de la haute direction ou administrateurs actuels de la société ne s'est vu imposer :

- a) soit des amendes ou des sanctions par un tribunal en vertu de la législation en valeurs mobilières ou par une autorité en valeurs mobilières, ni n'a conclu un règlement amiable avec une autorité en valeurs mobilières;
- b) soit toute autre amende ou sanction par un tribunal ou un organisme de réglementation qui serait susceptible d'être considérée comme importante pour un porteur de titres raisonnable ayant à prendre une décision à l'égard de l'élection d'un candidat au poste d'administrateur.

M. James Hall était président du conseil et chef de la direction de Journal Register Corporation (« JRC ») le 21 février 2009 lorsque JRC a déposé une demande de redressement volontaire en vertu du chapitre 11 du *Bankruptcy Code* des États-Unis (plan conjoint de restructuration négociée d'avance par voie de négociation en vertu du chapitre 11). M. Hall a quitté JRC en mars 2009.

M. Alfred Smithers était administrateur de Sportsclick Inc. (« Sportsclick »), société inscrite à la cote de la Bourse de croissance TSX, du 20 octobre 2008 au 17 juillet 2009. Le 14 juillet 2009, une ordonnance nommant Ernst & Young Inc. séquestre intérimaire de Sportsclick et de Sun Vette Racing Inc. a été rendue par le registraire en matière de faillite en vertu de la *Loi sur la faillite et l'insolvabilité* (Canada) et, en 2011, Sportsclick n'était plus sous séquestre.

Conflits d'intérêts

Il n'existe aucun conflit d'intérêts réel ou potentiel important entre la société ou sa filiale et un administrateur ou un membre de la haute direction de la société ou de sa filiale.

X. GOUVERNANCE

Le conseil d'administration s'engage à élaborer et à mettre en œuvre de bonnes pratiques en matière de gouvernance et à en assurer la surveillance et à divulguer entièrement un énoncé exhaustif de ses systèmes de gouvernance. Le texte qui suit décrit la position de la société en matière de gouvernance.

Conseil d'administration

Le conseil d'administration est chargé de la supervision de la direction et de l'approbation de l'orientation globale dans l'intérêt véritable de la société. Le conseil participe pleinement à l'évaluation et à l'approbation des plans stratégiques et des décisions de nature prospective que propose la direction qui bénéficie ainsi de ses recommandations et conseils. Pour assurer une bonne gestion des principaux risques d'entreprise auxquels la société est exposée, le conseil :

- reçoit des rapports périodiques de la direction quant à son évaluation et à sa gestion de ces risques;
- surveille la performance financière et opérationnelle. Cette fonction de surveillance régulière et continue comporte souvent un examen de différents rapports de la direction et des observations du conseil s'y rapportant; et
- surveille, par l'intermédiaire du comité d'audit, les procédures de contrôle comptable interne, notamment en ce qui a trait à la cybersécurité et examine des données financières détaillées contenues dans des rapports de la direction et donne suite aux recommandations de l'auditeur de la société.

Le conseil approuve systématiquement les communications de l'entreprise importantes avec les actionnaires. Le conseil se compose actuellement de huit administrateurs. La société s'est toujours efforcée de constituer un conseil diversifié composé d'un nombre suffisant d'administrateurs favorisant une diversité des opinions sur des questions dont le conseil peut être saisi, tout en limitant la taille à un nombre d'administrateurs favorisant un processus décisionnel efficace et efficient. Bien qu'il n'existe aucun critère précis d'admissibilité au conseil, la société essaie de recruter des administrateurs qui possèdent une vaste connaissance et une expérience diversifiée des affaires.

Fonctionnement du conseil

Le conseil a adopté une politique de gouvernance qui, notamment, énonce les questions, en plus de celles prescrites par la législation, que le chef de la direction ou quelque autre membre de la haute direction doit soumettre à l'approbation du conseil. En vertu de la politique de gouvernance, la direction doit soumettre à l'approbation du conseil toutes les grandes décisions stratégiques, y compris, notamment quelque changement d'orientation stratégique de la société et les acquisitions ou aliénations importantes. Dans le cadre de ses activités courantes, le conseil reçoit régulièrement des rapports de la direction quant à la performance de l'entreprise de la société et quant aux attentes et actions prévues de la direction à cet égard, et fait des observations sur ces rapports.

Comités du conseil

Le conseil a un comité d'audit et un comité de la rémunération et de la gouvernance. Chaque comité a son mandat officiel énonçant ses responsabilités et ses obligations de rendre compte de ses recommandations et décisions au conseil.

Le comité d'audit se compose actuellement de MM. James Hall (président) et Wayne Pisano et de M^{me} Shermaine Tilley, et de M. Andrew Sheldon, en tant que membre non votant, qui possèdent tous des compétences financières et sont tous des administrateurs indépendants au sens du *Règlement 52-110 sur le comité d'audit*. La formation et l'expérience pertinentes de chacun des membres actuels du comité d'audit sont décrites ci-après.

James Hall – M. Hall, comptable professionnel agréé, a été auparavant président du comité d'audit d'Énergie atomique du Canada Limitée, d'International Datacasting Corporation, de Terravest Income Fund et de General Donlee Income Fund et membre du comité d'audit de Journal Register Company et d'Indigo Books & Music Inc.

Wayne Pisano – M. Pisano est titulaire d'un MBA et est l'ex-chef de la direction de VaxInnate et a auparavant été chef de la direction de Sanofi Pasteur.

Shermaine Tilley – M^{me} Tilley est titulaire d'un Ph.D. en biochimie, d'un MBA et est membre de la CFA Society of Toronto. Elle est actuellement associée directrice du Fonds CTI Sciences de la Vie et siège aux conseils de Cellaegis Devices, de Phemi, de Xagenic, de Zymeworks et de BIOTEC Canada.

Andrew Sheldon – M. Sheldon compte trente années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et est le chef de Medicago New Ventures et était auparavant président et chef de la direction de Medicago Inc. depuis 2003. Il a été membre du conseil d'administration de Medicago jusqu'au 18 septembre 2013 et a siégé à plusieurs autres conseils.

Le comité d'audit est responsable de l'intégrité des systèmes de contrôle comptable interne, notamment le contrôle sur les technologies de l'information. Il reçoit et examine les états financiers, documents d'assemblées annuelles et extraordinaires et autres documents d'information de la société et fait des recommandations sur ceux-ci au conseil avant leur approbation par le conseil. Le comité d'audit communique directement avec l'auditeur de la société pour discuter au besoin de l'audit et des questions connexes. Le libellé du mandat du comité d'audit est reproduit en annexe A aux présentes.

Le comité de la rémunération et de la gouvernance se compose actuellement de MM. Wayne Pisano (président), Wade Dawe et Albert Scardino, et de M. Sheldon en tant que membre non votant. La formation et l'expérience pertinente (selon le cas) de chacun des membres actuels du comité de la rémunération et de la gouvernance sont décrites ci-après :

Wayne Pisano – M. Pisano est titulaire d'un MBA et est l'ex-chef de la direction de VaxInnate et a auparavant été chef de la direction de Sanofi Pasteur. Il était directement chargé de l'évaluation des niveaux de rémunération des autres membres de la haute direction.

Wade Dawe – M. Dawe, en tant que président du conseil et chef de la direction de Fortune Bay Corp, est chargé de veiller à ce que les niveaux de rémunération soient concurrentiels et correspondent à la stratégie d'entreprise de cette société. Il est aussi président du conseil et administrateur de Linear Metals Corporation et a été président du conseil et chef de la direction de Brigus Gold.

Albert Scardino – M. Scardino possède une vaste expérience à titre d'administrateur d'organisations à but lucratif et sans but lucratif, fermées et ouvertes, aux États-Unis et au Royaume-Uni.

Andrew Sheldon – M. Sheldon compte trente années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et est le chef de Medicago New Ventures et était auparavant président et chef de la direction de Medicago Inc. depuis 2003. Il a été membre du conseil d'administration de Medicago Inc. jusqu'au 18 septembre 2013 et a siégé à plusieurs autres conseils. En tant que chef de la direction de Medicago Inc., M. Sheldon était chargé de veiller à ce que les niveaux de rémunération soient concurrentiels et correspondent à la stratégie d'entreprise de cette société.

Le comité de la rémunération et de la gouvernance se compose d'administrateurs indépendants et est chargé par le conseil :

- d'examiner les politiques et pratiques en matière de rémunération et de faire des recommandations sur celles-ci au conseil. Le comité doit : obtenir l'information pertinente concernant les politiques en matière de rémunération et la rémunération versée de sociétés canadiennes de taille comparable à celle de la société; établir des objectifs, évaluer le rendement, recommander la rémunération et élaborer un processus de planification de la relève; examiner et approuver les nominations, promotions et cessations des fonctions des membres de la haute direction; et recommander l'attribution d'options d'achat d'actions sous réserve de la ratification ultérieure par le conseil;
- de proposer au conseil d'administration réuni en conseil plénier de nouvelles candidatures à un poste d'administrateur et d'évaluer de façon continue le travail des administrateurs. Le comité évalue les compétences des nouveaux candidats à un poste d'administrateur. Le comité exerce les fonctions qu'exercerait par ailleurs un comité des candidatures; et
- d'évaluer régulièrement la performance, l'efficacité et la rémunération du conseil dans son ensemble et de ses comités et de faire des recommandations au conseil sur des changements, le cas échéant, proposés.

Les comités sont habilités à retenir les services, ou à demander à la direction de retenir les services, de conseillers externes aux frais de la société. Le conseil examine le bien-fondé d'une telle demande d'un membre du conseil au moment où elle est soumise.

Orientation et formation continue

Le conseil n'a pas de programme d'orientation officiel pour les nouveaux administrateurs ni de programme de formation continue officiel pour ses membres.

Éthique commerciale

Le conseil a un code d'éthique commerciale écrit à l'intention de ses administrateurs, dirigeants et employés.

Évaluation

Le conseil, les comités du conseil et les administrateurs sont soumis à une évaluation annuelle. Chaque administrateur est tenu de faire une autoévaluation et une évaluation de la performance du conseil, des comités du conseil et de leurs présidents respectifs. Ces évaluations sont ensuite examinées par le comité de la rémunération et de la gouvernance qui présente ses recommandations au conseil. L'évaluation du comité de la rémunération et de la gouvernance et de son président est examinée par le président du conseil qui présente ses recommandations au conseil.

Rémunération

Le comité de la rémunération et de la gouvernance est chargé d'établir une rémunération appropriée pour les administrateurs compte tenu de la nature des activités et de la taille de la société, et de faire des recommandations à cet égard au conseil d'administration.

Politiques et procédures d'approbation préalable

Toutes les décisions du comité d'audit concernant l'embauche de l'auditeur de la société pour la prestation de services non liés à l'audit sont approuvées par le conseil.

Honoraires pour les services de l'auditeur externe

Le tableau qui suit présente sommairement les honoraires d'audit, honoraires pour services liés à l'audit, honoraires pour services fiscaux et autres honoraires (compte non tenu des frais et taxes) que l'auditeur de la société, PricewaterhouseCoopers LLP/s.r.l./s.e.n.c.r.l. a facturés à la société et à sa filiale, Immunovaccine Technologies Inc., au cours de chacun des deux derniers exercices terminés.

Honoraires	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Honoraires d'audit ¹⁾	86 850 \$	86 000 \$
Honoraires pour services liés à l'audit ²⁾	44 600 \$	4,500 \$
Honoraires pour services fiscaux ³⁾	41 200 \$	37 740 \$
Autres honoraires ⁴⁾	12 000 \$	-
Total des honoraires	184 650 \$	128 240 \$

1) *Honoraires d'audit*, soit le total des honoraires facturés par l'auditeur externe de la société pour des services d'audit.

2) *Honoraires pour services liés à l'audit*, soit le total des honoraires facturés pour des services de certification et des services connexes rendus par l'auditeur externe de la société qui sont raisonnablement liés à l'exécution de l'audit ou de l'examen des états financiers de la société et qui ne sont pas compris dans les « honoraires d'audit » ci-dessus et notamment la remise de lettres d'accord présumé et de consentements, la consultation concernant la comptabilité générale et l'information financière à l'égard de certaines questions et l'examen de documents déposés auprès des autorités de réglementation.

3) *Honoraires pour services fiscaux*, soit le total des honoraires facturés pour des services professionnels en matière de conformité fiscale, de conseils fiscaux et de planification fiscale, notamment la préparation des déclarations de revenus originales et des réclamations de remboursement; des consultations fiscales, comme des conseils et une représentation dans le cadre de vérifications et d'audits fiscaux et d'appels, des conseils en fiscalité en matière de fusions et acquisitions et des demandes de décisions ou de conseils techniques auprès des autorités fiscales; des services de planification fiscale; et des services de consultation et de planification.

4) *Autres honoraires*, soit le total des honoraires facturés pour des produits et des services fournis par l'auditeur, autres que les services indiqués ci-dessus.

XI. POURSUITES ET APPLICATION DE LA LOI

Au cours de l'exercice terminé le 31 décembre 2017, aucune poursuite n'a été introduite à laquelle la société est ou a été partie ni aucune poursuite importante n'a été introduite qui met ou a mis en cause ses biens. À la connaissance de la société, aucune poursuite n'est en instance ni n'est envisagée à la date des présentes par ou contre la société.

Au cours de l'exercice terminé le 31 décembre 2017 : i) aucune amende ni sanction n'est ni n'a été imposée à la société par un tribunal en vertu de la législation en valeurs mobilières canadienne ou par un organisme de réglementation en valeurs mobilières canadien; ii) aucune amende ni sanction n'est ni n'a été imposée à la société par un tribunal ou par un organisme de réglementation et qui serait vraisemblablement considérée comme importante pour un investisseur raisonnable ayant à prendre une décision d'investissement; et iii) aucun règlement amiable n'est ni n'a été conclu par la société devant un tribunal en vertu de la législation en valeurs mobilières canadienne ou avec un organisme de réglementation en valeurs mobilières canadien.

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

Aucun administrateur, membre de la direction, actionnaire qui, directement ou indirectement, a la propriété véritable de plus de 10 % des actions ordinaires en circulation, ni aucune personne qui a des liens avec ces personnes ou qui fait partie du même groupe qu'elles, n'ont eu quelque intérêt important, direction ou indirect, dans toute opération conclue au cours des trois derniers exercices ou toute opération proposée qui a eu ou dont on peut raisonnablement penser qu'elle a eu ou aurait une incidence importante sur la société.

XIII. AGENT DES TRANSFERTS ET AGENT CHARGÉ DE LA TENUE DES REGISTRES

L'agent des transferts et agent chargé de la tenue des registres pour les actions ordinaires est Services aux investisseurs Computershare inc. et pour les bons de souscriptions émis dans le cadre du placement public 2014 et du placement privé de juin 2016 est Société de fiducie Computershare du Canada, à leurs bureaux principaux situés au 100, University Avenue, 9th Floor, Toronto (Ontario) M5J 2Y1 et au 1500, boulevard Robert-Bourassa, 7^e étage, Montréal (Québec) H3A 3S8.

XIV. CONTRATS IMPORTANTS

Sauf les contrats conclus dans le cours normal des affaires, la société a conclu depuis le 1^{er} janvier 2017 ou auparavant les contrats importants suivants qui sont toujours en vigueur :

- i) une convention de prise ferme intervenue le 30 janvier 2018 entre Immunovaccine, Partenaires en gestion de patrimoine Echelon Inc., Financière Banque Nationale Inc. et Bloom Burton Securities Inc. relativement au placement public de février 2018;
- ii) une convention de prise ferme intervenue le 6 juin 2017 entre Immunovaccine, Partenaires en gestion de patrimoine Echelon Inc., Financière Banque Nationale Inc. et Corporation Mackie Recherche Capital relativement au placement public de juin 2017;
- iii) une convention de prêt intervenue le 26 juillet 2013 entre Immunovaccine et la province de la Nouvelle-Écosse aux termes de laquelle Immunovaccine a reçu un prêt de 5 millions de dollars, décaissable en quatre versements égaux, pour le financement d'une partie de son fonds de roulement jusqu'en 2016; et

- iv) un contrat de licence intervenu le 12 juillet 2010 entre Immunovaccine et Merck KGaA (MRCG.DE).

On peut obtenir un exemplaire de ces contrats sous le profil SEDAR de la société sur le site Internet de SEDAR à l'adresse www.sedar.com.

XV. INTÉRÊT DES EXPERTS

PricewaterhouseCoopers LLP/s.r.l./s.e.n.c.r.l., l'auditeur de la société, est la seule personne physique, société ou société de personnes qui est désignée comme ayant rédigé ou certifié un rapport, une évaluation, une déclaration ou un avis décrit, inclus ou mentionné dans un document que la société a déposé pendant son dernier exercice terminé ou relatif à cet exercice, et dont la profession ou l'activité confère autorité aux rapports, aux évaluations, aux déclarations et aux avis faits par cette personne, société ou société de personnes. Les associés et autres collaborateurs de PricewaterhouseCoopers LLP/s.r.l./s.e.n.c.r.l. ne détiennent aucune action ordinaire émise et en circulation.

XVI. RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

La circulaire d'information de la direction de la société datée du 31 mars 2017 et préparée relativement à la dernière assemblée annuelle des actionnaires de la société et dont on peut obtenir copie sur le site Internet de SEDAR à l'adresse www.sedar.com renferme des renseignements complémentaires, notamment sur la rémunération des administrateurs et des membres de la haute direction et les prêts qui leur ont été consentis, les principaux porteurs de titres de la société et d'options permettant d'acquérir des titres de la société et les initiés intéressés dans des opérations importantes. Les états financiers audités et le rapport de gestion s'y rapportant de la société, dont on peut obtenir copie sur le site Internet de SEDAR à l'adresse www.sedar.com renferment de l'information financière complémentaire. Toute l'information intégrée par renvoi dans la présente notice annuelle est ou sera dans les délais prescrits contenue ou incluse dans l'un des documents d'information continue de la société déposés auprès des autorités en valeurs mobilières canadiennes, et dont on peut obtenir copie sur le site Internet de SEDAR à l'adresse www.sedar.com.

Toutes les demandes d'exemplaire des documents susmentionnés doivent être adressées au chef des finances d'Immunovaccine Inc., au 53-1344, Summer Street, bureau 412, Halifax (Nouvelle-Écosse) B3H 0A8, ou par télécopieur au 902-492-0888.

ANNEXE A

MANDAT DU COMITÉ D'AUDIT

1. OBJET

Le comité d'audit (le « **comité** ») est principalement chargé d'aider le conseil d'administration dans l'exercice de ses responsabilités en examinant : i) l'information financière qui sera communiquée, notamment aux actionnaires; ii) les systèmes de contrôles internes que la direction et le conseil d'administration ont établis; et iii) le processus d'audit et de communication de l'information financière de la société. La responsabilité de l'auditeur externe relève en définitive du conseil d'administration et du comité, en tant que représentants des actionnaires.

Ces représentants ont le pouvoir ultime d'évaluer et, au besoin, de recommander le remplacement de l'auditeur externe. Le comité exercera principalement ces responsabilités dans le cadre des activités énumérées à la clause 5 du présent mandat du comité d'audit (le « **mandat** »). Le comité a à tout moment plein accès à la direction et aux registres de la société et à l'auditeur externe, au besoin, dans l'exercice de ces responsabilités.

2. INTERPRÉTATION

« **administrateur indépendant** » Un administrateur qui n'a pas de relation, directe ou indirecte, avec la société, dont on pourrait raisonnablement s'attendre à ce qu'elle nuise à l'indépendance du jugement de l'administrateur dans l'intérêt véritable de la société. Sauf exception, n'est pas un administrateur indépendant la personne :

- a) qui est ou a été, au cours des trois dernières années, membre de la haute direction ou salarié de la société;
- b) dont un membre de la famille immédiate est ou a été, au cours des trois dernières années, membre de la haute direction de la société;
- c) qui est ou a été, ou dont un membre de la famille immédiate est ou a été, au cours des trois dernières années, membre de la haute direction, associé ou salarié d'un fournisseur de services important de la société (notamment l'auditeur externe);
- d) qui est ou a été, ou dont un membre de la famille immédiate est ou a été, membre de la haute direction d'une entité, au cours des trois dernières années, si l'un des membres de la haute direction actuelle de la société fait partie ou a fait partie durant cette période du comité de rémunération de l'entité;
- e) qui a une relation avec la société dans le cadre de laquelle elle peut directement ou indirectement accepter des honoraires, notamment de consultation ou de conseil de la société, sauf une rémunération à titre de membre du conseil d'administration ou de membre d'un comité du conseil d'administration de la société;
- f) qui a reçu, ou dont un membre de sa famille immédiate a reçu, plus de 75 000 \$ à titre de rémunération directe de la société sur une période de 12 mois au cours des trois dernières années;
- g) qui est une personne physique qui contrôle la société;

i) qui est une personne physique qui est administrateur et salarié de la société.

« **comité** » Le comité d'audit d'Immunovaccine Inc.

« **comités** » Le comité d'audit et le comité de la rémunération et de la gouvernance de la société.

« **compétences financières** » La capacité de lire et de comprendre un jeu d'états financiers fondamental qui présentent 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 consolidés de la société (y compris, notamment un bilan, un état des résultats et un état des flux de trésorerie).

« **conseil d'administration** » ou « **conseil** » Le conseil d'administration de la société.

« **contrôle** » (y compris les termes contrôlant, contrôlé par et sous contrôle commun avec) La possession, directe ou indirecte, du pouvoir de diriger la gestion et les politiques ou d'influer sur la gestion et les politiques d'une personne, notamment par la propriété de titres comportant droit de vote ou par contrat.

« **groupe** » S'agissant d'une personne déterminée ou d'une personne appartenant à son groupe, une personne qui directement, ou indirectement par l'entremise d'un ou de plusieurs intermédiaires, contrôle la personne déterminée, est contrôlée par la personne déterminée ou est sous contrôle commun avec la personne déterminée, et y compris, notamment a) un membre de la haute direction d'une entité du même groupe; b) un administrateur qui est aussi un employé d'une entité du même groupe; c) un commandité d'une entité du même groupe; et d) un gestionnaire d'une entité du même groupe.

« **président** » Le président du comité.

« **société** » Collectivement, Immunovaccine Inc. et toute filiale, y compris, notamment ImmunoVaccine Technologies Inc.

3. COMPOSITION DU COMITÉ ET RÉUNION DU COMITÉ

3.1 Le comité se compose d'au moins trois administrateurs qui sont tous des administrateurs indépendants. Tous les membres du comité possèdent des compétences financières. Le comité compte aussi au moins un membre qui a des antécédents professionnels en finance ou en comptabilité, une certification professionnelle requise en comptabilité ou d'autres antécédents ou expériences comparables qui lui confèrent des compétences financières, y compris, notamment des antécédents de chef de la direction, de chef des finances ou de haut dirigeant ayant des responsabilités financières.

3.2 Le comité se réunit trimestriellement et tient au besoin des réunions extraordinaires. Le comité fixe le moment des réunions. À toutes les réunions du comité, une majorité des membres constitue un quorum. Le conseil nomme le président. Si le président est absent à une réunion du comité, les membres présents choisissent parmi eux un président pour les délibérations de cette réunion.

3.3 Un avis de convocation à chaque réunion est donné à chaque membre du comité et peut, mais sans obligation, être donné aux autres administrateurs et aux membres de la haute direction de la société. À moins qu'ils ne soient expressément convoqués à la réunion, les

autres administrateurs et membres de la haute direction de la société ne reçoivent l'avis qu'à titre informatif.

- 3.4 Le comité peut inviter les personnes qu'il juge utile d'inviter, y compris les membres de la haute direction de la société, à assister aux réunions et à prendre part aux délibérations du comité.
- 3.5 Les membres du comité prennent autant que possible toutes les mesures nécessaires pour assister aux réunions du comité et prennent connaissance des questions et des documents qui y seront discutés.
- 3.6 Le comité reçoit l'ordre du jour de la réunion à l'avance, accompagné des documents d'information pertinents.
- 3.7 Le comité nomme un secrétaire. Le secrétaire assiste aux réunions et en dresse le procès-verbal. Les administrateurs peuvent consulter le procès-verbal qui est approuvé par le conseil avant qu'il ne soit versé aux livres et registres de la société.
- 3.8 Le comité soumet régulièrement au conseil un rapport sur ses activités, notamment la nature de ses délibérations et les recommandations connexes.
- 3.9 Le comité, dans l'exercice de ses fonctions, peut consulter les livres et registres pertinents de la société.
- 3.10 Les membres du comité reçoivent, en cette qualité, la rémunération que le conseil fixe de temps à autre.

4. POUVOIR DU COMITÉ ET RELATION AVEC L'AUDITEUR EXTERNE

- 4.1 L'auditeur externe relève directement du comité.
- 4.2 Le comité relève du conseil d'administration et est habilité à faire ce qui suit :
 - a) retenir les services de conseillers, notamment juridiques, indépendants qu'il juge nécessaires dans l'exercice de ses fonctions;
 - b) fixer et payer la rémunération des conseillers (y compris, notamment l'auditeur externe et des conseillers juridiques indépendants) dont il retient les services et les frais administratifs réguliers du comité qui sont nécessaires ou souhaitables pour l'exécution de son mandat;
 - c) résoudre les différends entre les membres de la haute direction de la société et l'auditeur externe quant à la communication de l'information financière;
 - d) approuver au préalable tous les services d'audit et services non liés à l'audit;
 - e) demander l'information dont il a besoin aux employés de la société, qui ont tous reçu la directive d'acquiescer aux demandes du comité, ou à des parties externes; et
 - f) communiquer directement avec les membres de la haute direction de la société, l'auditeur externe et des conseillers juridiques externes, au besoin, et séparément, au besoin.

5. RESPONSABILITÉS ET OBLIGATIONS

5.1 Dans l'exécution de ses responsabilités et obligations, le comité :

États financiers

a) examine les principes, méthodes et pratiques comptables que suivent la société pour l'établissement et la communication de ses états financiers et résultats d'exploitation;

b) examine les états financiers consolidés annuels audités et les états financiers trimestriels non audités de la société, y compris, notamment les opérations complexes ou inhabituelles et les questions hautement subjectives, et recommande à l'approbation du conseil cette information avant qu'elle ne soit rendue publique. Le comité examine et recommande aussi à l'approbation du conseil les documents connexes y afférents, comme la notice annuelle ou un document équivalent et le rapport de gestion avant qu'ils ne soient rendus publics;

c) examine les projets de communiqués de presse relatifs aux états financiers annuels et intermédiaires et en recommande l'approbation au conseil avant qu'ils ne soient rendus publics;

d) vérifie que des procédures adéquates sont en place pour examiner la communication faite au public par la société de l'information financière extraite ou dérivée de ses états financiers et apprécie périodiquement l'adéquation de ces procédures;

Contrôle interne

e) examine l'efficacité du système de contrôle interne de la société, notamment la sécurité et le contrôle des technologies de l'information;

f) comprend l'étendue de l'examen de l'auditeur externe du contrôle interne de la communication de l'information financière, et obtient des rapports sur des découvertes et des recommandations importantes, avec la réponse de la direction s'y rapportant;

g) examine les politiques de gestion et d'évaluation du risque financier que suit la société dans l'exploitation de ses activités commerciales et leur communication complète et fidèle, y compris, notamment examine l'utilisation d'instruments dérivés par la société;

h) examine et approuve les décisions de la direction quant à un possible besoin d'un service d'audit interne, notamment quant à savoir si ce service doit être imparti et, s'il est imparti, approuve le fournisseur de ce service;

i) établit des procédures i) pour la réception, la conservation et le traitement des plaintes d'employés que reçoit la société concernant la comptabilité, les contrôles comptables internes ou des questions d'audit; et ii) pour la communication anonyme et confidentielle par des administrateurs, des dirigeants et d'autres employés de la société de préoccupations concernant des questions de comptabilité ou d'audit douteuses;

Audit externe

j) nomme, rémunère et embauche l'auditeur externe relativement à la préparation ou à la publication d'un rapport d'audit et à la prestation d'autres services d'audit, d'examen ou de certification pour la société;

k) surveille le travail de l'auditeur externe dont les services ont été retenus pour la préparation ou la publication d'un rapport d'audit ou pour la prestation d'autres services d'audit, d'examen ou de certification pour la société, y compris, notamment la résolution des différends entre la direction et l'auditeur externe concernant la communication de l'information financière;

l) obtient, chaque année, une attestation écrite officielle de l'auditeur externe décrivant la relation entre l'auditeur externe et la société, engageant activement un dialogue avec l'auditeur externe quant à des relations ou des services divulgués qui peuvent nuire à l'objectivité et à l'indépendance de l'auditeur externe et quant aux mesures ou aux recommandations qui doivent être prises, notamment par le conseil plénier, pour surveiller l'indépendance de l'auditeur externe en vertu de la législation en valeurs mobilières et des règles boursières applicables;

m) discute avec l'auditeur externe de son avis quant à la qualité de l'application des Normes internationales d'information financière (ou d'autres principes comptables généralement reconnus qu'utilise la société pour déclarer ses états financiers), notamment quant aux estimations et aux appréciations comptables de la direction et au choix des principes comptables de la direction. Le comité rencontre à huis clos les membres de la direction intéressés et, séparément, l'auditeur externe afin d'échanger sur ces questions et de discuter de son avis quant à la compétence du personnel des finances de la société;

n) examine l'étendue de l'audit annuel, du plan d'audit, de l'accès accordé aux dossiers de la société et de la collaboration de la direction dans le cadre d'un audit et d'un examen et donne des directives à cet égard;

o) examine l'efficacité de l'audit indépendant, notamment l'approbation des honoraires facturés dans le cadre de l'audit annuel, des examens trimestriels et des services non liés à l'audit autorisés rendus;

p) évalue l'efficacité de la relation de travail entre l'auditeur externe et la direction;

q) détermine la nature des services non liés à l'audit que l'auditeur externe ne peut rendre à la société et approuve au préalable tous les services non liés à l'audit autorisés rendus par l'auditeur externe à la société;

r) révoque, au besoin, le mandat de l'auditeur externe;

s) prépare le rapport à inclure dans les états financiers annuels que le comité doit préparer en vertu de la législation en valeurs mobilières applicable;

t) au moins une fois par année, obtient et examine un rapport approprié de l'auditeur externe décrivant : i) les procédures de l'auditeur externe en matière de contrôle de la qualité interne; ii) les questions importantes soulevées dans le dernier examen du contrôle de la qualité interne ou examen par les pairs de l'auditeur externe, ou une enquête d'un organisme gouvernemental ou professionnel, dans les cinq dernières années, concernant un ou plusieurs audits indépendants effectués par l'auditeur externe, et les mesures prises pour régler ces

questions; et iii) toutes les relations entre l'auditeur externe et la société permettant l'évaluation de l'auditeur externe;

Communication de l'information

u) examine et réévalue chaque année l'adéquation du mandat du comité et recommande, le cas échéant, les modifications à y apporter au conseil;

v) fait rapport au conseil sur les principales questions abordées à chaque réunion du comité et fait des recommandations au conseil et à la direction concernant ces questions. Le comité fait chaque année rapport au conseil sur l'efficacité du comité;

w) exécute les autres activités compatibles avec son mandat, les règlements administratifs de la société et le droit applicable que le comité ou le conseil juge nécessaires ou souhaitables;

Conformité

x) examine l'efficacité du système de surveillance de la conformité à la législation et à la réglementation et les résultats d'enquête et de suivi de la direction, notamment des mesures disciplinaires, de chaque cas de non-conformité;

y) examine les conclusions d'examen des organismes de réglementation et des observations de l'auditeur externe;

z) examine le processus de communication du code de conduite à l'intention des employés de la société et en surveille l'application; et

aa) obtient des mises à jour régulières de la direction et des conseillers juridiques de la société sur des questions de conformité.

Adopté par le conseil le 6 avril 2010, en sa version modifiée le 10 mars 2016 et le 16 novembre 2017.