

**NOTICE ANNUELLE**  
**Exercice financier terminé le 30 novembre 2003**



**Le 19 avril 2004**

### **DÉCLARATIONS PROSPECTIVES**

Cette notice annuelle contient des déclarations prospectives qui reflètent la vision actuelle de la Société à l'égard d'événements futurs. Les réalisations réelles ou résultats futurs peuvent différer de façon importante des attentes de la Société et cette dernière ne s'engage pas à mettre à jour ces informations prospectives. Les investisseurs ne devraient pas accorder une importance excessive aux déclarations prospectives contenues dans la présente notice annuelle et devraient consulter l'analyse plus exhaustive des risques et incertitudes reliés aux affaires de la Société contenue à la rubrique 3.10 de ce document.

## TABLE DES MATIÈRES

RUBRIQUE 1	STRUCTURE DE LA SOCIÉTÉ.....	1
	1.1 DENOMINATION SOCIALE, ADRESSE ET CONSTITUTION.....	1
	1.2 LIENS INTERSOCIETES.....	1
RUBRIQUE 2	DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DE L'ACTIVITÉ.....	2
RUBRIQUE 3	DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ.....	3
	3.1 ACTIVITES GENERALES.....	3
	3.2 PRODUITS DE LA SOCIETE.....	5
	3.3 MARCHES ET CONCURRENCE.....	13
	3.4 EXIGENCES REGLEMENTAIRES.....	16
	3.5 PROPRIETE INTELLECTUELLE.....	16
	3.6 ALLIANCES STRATEGIQUES.....	17
	3.7 RESSOURCES HUMAINES.....	18
	3.8 INSTALLATIONS.....	19
	3.9 ENVIRONNEMENT.....	20
	3.10 RISQUES ET INCERTITUDES.....	20
RUBRIQUE 4	DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ DE CELMED BIOSCIENCES INC.....	23
	4.1 ACTIVITES GENERALES.....	23
	4.2 PRODUITS.....	23
	4.3 MARCHES ET CONCURRENCE.....	26
	4.4 EXIGENCES REGLEMENTAIRES.....	27
	4.5 PROPRIETE INTELLECTUELLE.....	27
	4.6 RESSOURCES HUMAINES.....	28
	4.7 INSTALLATIONS.....	28
	4.8 ENVIRONNEMENT.....	28
RUBRIQUE 5	ADMINISTRATEURS ET MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION.....	29
	5.1 ADMINISTRATEURS.....	29
	5.2 MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION.....	32
RUBRIQUE 6	EXPERTS.....	36
RUBRIQUE 7	TITRES DE LA SOCIÉTÉ.....	37
	7.1 CAPITAL-ACTIONS AUTORISE.....	37
	7.2 POLITIQUE DE DIVIDENDES.....	37
	7.3 AGENT DE TRANSFERT.....	37
	7.4 MARCHÉ POUR LA NEGOCIATION DES TITRES.....	37
	7.5 COURS ET VOLUME DES TRANSACTIONS.....	38
RUBRIQUE 8	RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES.....	39
GLOSSAIRE	.....	40

## RUBRIQUE 1 STRUCTURE DE LA SOCIÉTÉ

### 1.1 DÉNOMINATION SOCIALE, ADRESSE ET CONSTITUTION

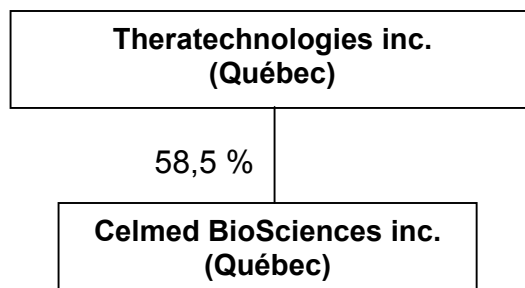
La dénomination sociale exacte est Theratechnologies inc. Dans la présente notice annuelle, la « Société » ou « Theratechnologies » désigne Theratechnologies inc.

Le siège social de la Société est situé au 2310, boulevard Alfred-Nobel, dans le Technoparc Saint-Laurent, en la ville de Montréal, province de Québec, H4S 2A4.

La Société a été constituée par certificat de constitution émis en vertu de la Partie 1A de la *Loi sur les compagnies* (Québec) le 19 octobre 1993. Par certificat de modification daté du 20 octobre 1993, la Société a supprimé les restrictions relatives à une société fermée. Le 6 décembre 1993, les statuts ont été modifiés pour fixer le nombre d'administrateurs et modifier son capital-actions. Finalement, le 26 mars 1997, le capital-actions a été changé de nouveau pour devenir ce qu'il est aujourd'hui, soit un nombre illimité d'actions ordinaires et un nombre illimité d'actions privilégiées.

### 1.2 LIENS INTERSOCIÉTÉS

L'organigramme ci-dessous présente la Société et sa filiale, leur juridiction respective de constitution ainsi que le pourcentage de droits de vote détenu par la Société.



## **RUBRIQUE 2 DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DE L'ACTIVITÉ**

Au début de ses activités, à la fin 1993, la Société détenait un portefeuille très diversifié de produits thérapeutiques dans quatre champs différents, sans compter des activités additionnelles en dentisterie, en médecine vétérinaire, en appareils médicaux et en développement de logiciels.

En 1997, la Société a entamé un processus de focalisation de ses activités. Ainsi, en juillet de cette même année, conjointement avec la Société générale de financement du Québec, la Société a créé Andromed inc. (« Andromed ») dont la vocation est de développer et de commercialiser les produits et appareils médicaux que la Société avait développés jusque là, soit un stéthoscope électronique et un logiciel d'évaluation des soins de santé. Le 26 mars 2001, Andromed a clôturé son premier appel public à l'épargne en émettant des unités composées d'actions ordinaires et de bons de souscription. La Société détient maintenant moins de 50 % des actions de cette compagnie.

De la même façon, en janvier 1998, la Société a créé Ecopia BioSciences inc. (« Ecopia ») avec des chercheurs en génétique et un groupe d'investisseurs privés. La mission d'Ecopia consiste à séquencer et à analyser le génome de micro-organismes en vue d'identifier de nouveaux agents antibiotiques ou anti-cancer. Le 18 octobre 2000, la Société a procédé à une distribution en faveur de ses actionnaires d'une partie des actions ordinaires qu'elle détenait dans le capital-actions d'Ecopia sous la forme d'un dividende spécial. Conséquemment à cette distribution, Ecopia est devenue une société publique. La Société détient maintenant moins de 10 % de cette compagnie.

Le 3 octobre 2000, Theratechnologies a fait l'acquisition de la totalité des actions en circulation de Pharma-G inc., une entreprise privée créée par La Fondation de l'Hôpital Sainte-Justine, ainsi que deux chercheurs, le Dr Sylvain Chemtob et le Dr Krishna G. Peri, et un conseiller en affaires, M. Michel Côté. Pharma-G était une entreprise de protéomique qui avait mis au point la technologie de la Société, ExoPep, permettant la découverte de nouveaux peptides inhibant l'activité des récepteurs couplés aux protéines G.

Le 21 juin 2001, la Société a transféré à Celmed BioSciences inc., une filiale nouvellement constituée, tous ses éléments d'actif relatifs à son programme photodynamique de thérapie cellulaire en échange d'actions ordinaires de Celmed. Concurrément à cette transaction, Celmed a acquis les actions de deux entreprises californiennes ayant développé une technique de culture et transplantation de cellules neuronales. Également, Celmed a obtenu le soutien financier de la Société générale de financement du Québec (SGF) et du Fonds de solidarité FTQ qui ont souscrit chacun à des actions ordinaires. La participation de la Société dans Celmed est aujourd'hui juste au-dessus de 50 %.

Finalement, en 2002, la Société qui était devenue spécialisée dans le domaine des peptides thérapeutiques, a finalisé son processus de focalisation en appliquant cette expertise au domaine de l'endocrinologie et du métabolisme.

## **RUBRIQUE 3 DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ**

### **3.1 ACTIVITÉS GÉNÉRALES**

La Société est une entreprise biopharmaceutique canadienne qui met au point et développe des produits thérapeutiques pour le traitement de maladies endocriniennes et métaboliques. Les produits de la Société se situent actuellement à diverses étapes de développement, allant de la découverte en laboratoire jusqu'à la phase II clinique, et visent les maladies métaboliques et cataboliques, ainsi que l'ostéoporose et le diabète. Les produits développés par la Société reposent sur son expertise en matière de peptides, connus pour leur efficacité et le risque réduit d'effets secondaires attribuable à leur spécificité.

La stratégie de la Société consiste d'abord à focaliser et capitaliser sur sa capacité de découverte et de développement de nouvelles molécules. En effet, la force de la Société réside dans l'identification et l'optimisation de peptides pour un développement futur en médicaments. Ce développement est entrepris et assumé par la Société jusqu'à l'étape qu'elle considère optimale, ce qui lui permet d'en maximiser la valeur.

Les peptides sont la base de nouvelles classes de médicaments qui contribuent à la mise au point de traitements thérapeutiques de plus en plus efficaces. La nature est, sans équivoque, la meilleure source de peptides bio-actifs pouvant présenter un potentiel thérapeutique. Les peptides sont des molécules très spécifiques qui agissent à faibles doses, ce qui réduit de beaucoup les risques de toxicité et d'effets secondaires. L'approche peptidique de Theratechnologies procède d'une philosophie de l'entreprise qui privilégie l'innocuité des produits et un mode d'action aussi respectueux de la physiologie que possible. La direction de Theratechnologies est d'avis que cette voie, plus naturelle, aurait pour conséquence d'augmenter la probabilité de succès au niveau du développement clinique. La Société procède d'abord à la sélection des peptides qu'elle entend développer à partir de ceux qui existent dans la nature, ceux découverts grâce à ExoPep ou ceux disponibles grâce au réseautage scientifique. La mission de la Société cible l'endocrinologie et le métabolisme, un vaste champ thérapeutique qui comprend, en particulier, les maladies dues au catabolisme, le diabète, l'ostéoporose et d'autres maladies pour lesquelles les peptides semblent particulièrement indiqués.

ExoPep est une technologie qui permet la découverte de peptides antagonistes de récepteurs couplés à des protéines G. Environ 60 % des médicaments sous ordonnance disponibles actuellement sur le marché agissent sur ces récepteurs. D'une longueur de 5 à 12 acides aminés, les peptides issus d'ExoPep modifient le site d'interaction des récepteurs G de manière à bloquer le signal transducteur du récepteur. La Société entend utiliser ce procédé pour l'ajout de nouveaux peptides thérapeutiques dans son portefeuille de produits endocriniens. Cette technologie a été validée par la réalisation de preuves de concept qui ont généré des produits visant le traitement de l'insuffisance rénale aiguë (anti-EP4), le glaucome (anti-R14) et le travail d'accouchement prématuré (anti-FP).

Malgré leur potentiel thérapeutique énorme, les peptides posent de nombreux défis dans leur développement comme médicaments, notamment en raison de leur complexité, leur fragilité, et

de leur instabilité dans le sérum. Theratechnologies cherche à stabiliser les peptides avec sa technologie LAP en conservant leur structure naturelle. Cette plate-forme augmente la résistance de peptides à la dégradation enzymatique en les couplant à une molécule protectrice, comme par exemple un acide gras, tout en conservant la séquence naturelle en acides aminés. De façon plus précise, la stratégie de stabilisation s'effectue en trois étapes successives : 1) identification des sites de clivage enzymatique de la molécule, au moyen de tests de stabilité validés dans ses laboratoires; 2) preuve de principe par fixation de groupements hydrophobes et conformationnellement rigides sur des acides aminés connexes à la région sensible et tests sur des modèles chez l'animal; 3) optimisation de la longueur et de la composition chimique du résidu hydrophobe pour une stabilité et une activité biologique optimales. Le résultat est une nouvelle molécule brevetable beaucoup plus stable, donc plus efficace cliniquement, et qui présente un excellent profil de spécificité et d'innocuité.

Les peptides sont normalement administrés par voie d'injection sous-cutanée et ce mode d'administration constitue typiquement la première génération de produits. Cependant, pour certaines indications ou pour d'autres produits, un autre mode d'administration, plus efficace et convivial pour le patient, est souhaitable. À cet égard, la Société procède par voie de partenariats lui permettant de bénéficier de l'expérience de tiers pour obtenir différentes options de mode d'administration.

La Société a acquis à travers les années une expérience non seulement en découverte mais également en développement de peptides thérapeutiques aux niveaux préclinique et clinique jusqu'en phase II. Elle entend donc utiliser cette expertise pour développer ses produits. Quant aux études de phase III, la Société peut soit en partager la responsabilité avec des partenaires pharmaceutiques ou continuer seule le développement de ses médicaments.

La Société dispose d'un laboratoire de production lui permettant de synthétiser de petites quantités de peptides à des fins précliniques. Ce laboratoire applique les normes GLP qui lui sont pertinentes. La Société prévoit éventuellement se doter d'installations répondant aux normes réglementaires GMP afin de fabriquer ses peptides en quantités suffisantes pour subvenir à ses besoins cliniques et, éventuellement, commerciaux.

Les produits de la Société pourraient être commercialisés par la Société au Canada par le biais d'ententes de co-promotion. Pour les autres marchés, Theratechnologies croit que des partenaires internationaux et/ou régionaux bénéficiant déjà d'une infrastructure de vente établie sera un atout pour la commercialisation de ses produits. Les entreprises biopharmaceutiques ont de plus en plus recours à des alliances stratégiques et commerciales avec de grandes sociétés pharmaceutiques dans le but de réduire le risque associé au financement des activités de commercialisation et de distribution, pour ainsi se concentrer sur les activités de recherche et de développement.

Les travaux de recherche et développement de Theratechnologies sont réalisés à l'interne ou en sous-traitance. Les travaux de pré-formulation et de fabrication sont commencés dans les laboratoires de la Société et terminés par des firmes spécialisés. Les études de toxicologie animale, elles, sont effectuées en totalité par des sous-traitants puisque la Société n'a pas d'animalerie. Les études cliniques de la Société sont élaborées à l'interne par les employés

avec un certain support externe, le cas échéant mais sont réalisées en majeure partie par des organisations de recherche contractuelle. L'entrée et la gestion des données cliniques, de même que les analyses statistiques, sont principalement réalisées par des consultants experts en la matière. Dans tous les cas où des travaux sont donnés en sous-traitance, le personnel spécialisé de la Société est chargé de la surveillance des travaux selon des procédures standard établies et documentées. Ces employés sont chargés de l'élaboration des protocoles expérimentaux, du suivi des études et de l'interprétation des résultats.

### **3.2 PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ**

Le ThGRF, un analogue du facteur de libération de l'hormone de croissance, constitue le produit au stade de développement clinique le plus avancé de la Société. Il offre un potentiel particulièrement adapté aux maladies cataboliques et présente un très bon profil d'innocuité. La Société développe également un produit traitant l'ostéoporose basé sur une formulation transdermique de la PTH, molécule connue pour sa capacité de stimuler la formation de nouveaux tissus osseux. Finalement, la Société désire bâtir un portefeuille de produits s'adressant au diabète de type II. Son produit est un analogue du GLP-1 dont le mode d'action devrait permettre de prévenir les complications d'hypoglycémie observées avec l'utilisation de l'insuline. La Société travaille en parallèle à la mise au point de plusieurs autres peptides dans ce même champ thérapeutique.

Le tableau suivant donne un aperçu des produits éventuels de la Société et de leurs stades de développement.

Produits	ThGRF	ThPTH	ThGLP-1
Description	Analogue du facteur de libération de l'hormone de croissance	Parathormone humaine	Analogue du glucagon-like peptide-1
Indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Perte musculaire (wasting) associée aux maladies chroniques</li> <li>▪ Syndrome métabolique</li> <li>▪ Déficit en hormone de croissance (GHD)</li> </ul>	Ostéoporose	Diabète de type II
Étape clinique	Phase II	Phase I	Préclinique
Étapes clés anticipées pour 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fin du programme de phase II</li> <li>▪ Début de la phase de développement avancée</li> </ul>	Phase I d'innocuité/ calibration	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dépôt d'un CTA/IND</li> <li>▪ Programme de phase I</li> </ul>
Profil clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bonne innocuité</li> <li>▪ Augmente la masse musculaire</li> <li>▪ Réduit l'adiposité</li> <li>▪ Réduit le cholestérol</li> <li>▪ Améliore la vigilance</li> <li>▪ Renforce le système immunitaire</li> </ul>	La PTH naturelle stimule la formation de nouveau tissu osseux	D'autres analogues du GLP-1 ont démontré une grande efficacité
Avantages concurrentiels	Molécule stabilisée comportant la séquence complète d'acides aminés du peptide naturel	Mode d'administration transdermique Macroflux™	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Molécule stabilisée comportant la séquence complète d'acide aminés du peptide naturel</li> <li>▪ Mode d'administration transdermique Macroflux™</li> </ul>
Opportunités d'affaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Premier de classe thérapeutique (besoins médicaux importants non comblés)</li> <li>▪ Marché de la GHD estimé à 1,7 G \$ US</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Faible risque clinique</li> <li>▪ Potentiel de développement accéléré</li> <li>▪ Marché de l'ostéoporose estimé à 8,7 G \$ US</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Produit de seconde génération offrant des avantages potentiels d'innocuité et de formulation</li> <li>▪ Marché du diabète de type II évalué à 11,5 G \$ US</li> </ul>

## ThGRF

Le métabolisme est le résultat de deux forces qui s'opposent : l'anabolisme qui est le processus de construction, de maintien et de régénération des fonctions de l'organisme, et le catabolisme qui est le processus inverse de destruction et de dégradation de ces fonctions. Plusieurs situations ont pour effet d'activer le catabolisme, notamment le vieillissement, certaines

maladies et anomalies génétiques, des traumatismes de même que la prise de certains médicaments. Dans nombre de cas, ces situations ont des impacts considérables sur la durée de vie et sur l'autonomie des personnes touchées. Le catabolisme est particulièrement présent au sein de la population vieillissante et, pour cette raison, constitue aujourd'hui un enjeu important en raison des besoins médicaux et sociaux importants qui en découlent.

L'hormone de croissance (la « GH »), sécrétée par l'hypophyse, joue un rôle clé dans le maintien de l'équilibre du métabolisme. Sa sécrétion est stimulée par le GRF. La GH est la source d'activités fondamentales de l'organisme. Par son effet sur la sécrétion d'IGF-1, elle agit sur l'anabolisme, le système immunitaire et les fonctions cognitives. Elle exerce également un effet lipolytique direct important en réduisant l'accumulation de graisse dans les cellules adipeuses. La sécrétion de GH diminue dès l'âge de 20 ans et est réduite de 60 % vers l'âge de 65 ans. Ce déficit en GH peut entraîner un état de catabolisme qui se caractérise par la perte de masse musculaire, l'accumulation de tissu adipeux, la déminéralisation osseuse et la diminution des capacités de régénération tissulaire.

L'hormone de croissance humaine recombinante (la « rhGH ») produite par génie génétique produit des effets positifs dans certaines indications cliniques tels le nanisme hypophysaire, les déficits en hormone de croissance et la cachexie chez les patients sidatiques. Toutefois, les effets secondaires observés chez l'adulte, en particulier les personnes âgées et les patients diabétiques, suite à un traitement à la rhGH font que cette dernière ne peut pas être facilement développée et commercialisée dans des indications liées au vieillissement. De l'avis de la Société, il en ira autrement du GRF et de ses analogues.

Le GRF est l'hormone maîtresse, sécrétée par l'hypothalamus, qui stimule naturellement et physiologiquement la sécrétion de l'hormone de croissance et, conséquemment, son action bénéfique. Le GRF peut donc jouer un rôle important contre toute manifestation de catabolisme, surtout à un âge avancé, car il stimule à la fois la sécrétion et la synthèse de l'hormone de croissance. Il pourrait devenir le produit de seconde génération susceptible de remplacer la rhGH et d'être utilisé dans nombre d'indications additionnelles. Contrairement à la rhGH, le GRF provoque une activité optimale de la fonction somatotrope et respecte la rythmicité naturelle (pulsations épisodiques) de la sécrétion physiologique de l'hormone de croissance. Malgré ces avantages, le GRF n'est pas encore utilisé en raison de sa fragilité et sa très courte durée d'action.

Theratechnologies s'intéresse depuis plusieurs années au mécanisme d'action de la GH et du GRF et cherche à développer des analogues du GRF très spécifiques qui auraient une durée d'action prolongée et pour lesquels les coûts de production seraient peu élevés. Elle a ainsi synthétisé plusieurs analogues du GRF grâce à sa plateforme technologique LAP, dont le peptide ThGRF. Ce produit présente la caractéristique d'induire la sécrétion de l'hormone de croissance de façon naturelle et pulsatile.

## Statut clinique

### *Préclinique*

Dans le cadre de tests chez des animaux, le ThGRF a eu un effet prolongé et efficace sur la sécrétion de l'hormone de croissance et, conséquemment, sur la sécrétion du facteur de croissance IGF-1. Ces effets ont été obtenus avec des quantités considérablement moindres que les quantités requises de GRF naturel.

### *Phase I*

Une étude clinique de phase Ib avait été conçue de façon à établir le profil d'innocuité de doses multiples, et de mesurer la production d'IGF-1, le facteur de croissance lié à la fonction anabolique. Les résultats de cette phase Ib furent très concluants. En effet, le ThGRF a permis, en quelques jours seulement, de doubler le taux d'IGF-1 chez les volontaires traités, une concentration optimale qui correspond à celle d'un jeune adulte. De plus, le profil des effets secondaires du ThGRF était comparable à celui du placebo. On a également observé que cette molécule est très spécifique puisqu'elle n'a eu aucun impact sur la sécrétion d'autres hormones assurant la régulation des fonctions organiques.

### *Phase II*

Suite à ces résultats, la Société a élaboré un programme de développement clinique de phase II axé sur l'anabolisme, le système immunitaire et les fonctions cognitives. Au cours des dernières années, la Société a progressé dans ce programme et a obtenu des données importantes sur l'activité et l'innocuité de son produit dans diverses populations, dont des personnes âgées et des patients diabétiques.

Innocuité chez les patients diabétiques. Un nombre grandissant d'études cliniques indique que les produits actuels à base d'hormone de croissance induisent un état de résistance à l'insuline et sont contre-indiqués chez les patients diabétiques. Or, des études déjà publiées rapportaient que le GRF n'affectait pas de manière négative le métabolisme du glucose chez les patients plus âgés. Dans cette optique, Theratechnologies a effectué en 2002 une étude clinique aux États-Unis afin de démontrer l'innocuité du ThGRF chez des patients atteints de diabète de type II contrôlé. Cette étude était nécessaire pour permettre l'inclusion de diabétiques et de personnes intolérantes au glucose dans les futures études de phase III sur le ThGRF. Cette étude consistait à évaluer l'innocuité de deux doses de ThGRF (1 mg et 2 mg) administrées sur une période de douze semaines par injection sous-cutanée à 53 patients des deux sexes. Il s'agissait d'une étude randomisée, à double-insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles et multicentrique. Les résultats de cette étude ont indiqué que le ThGRF a un bon profil d'innocuité, est bien toléré et n'interfère pas avec le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques, une population à risque. L'étude a également démontré une augmentation du taux de l'IGF-1 et une diminution des niveaux de cholestérol non-HDL (athérogène ou mauvais cholestérol). À partir des résultats de cette étude, Theratechnologies croit qu'elle pourra développer le ThGRF auprès d'une population clinique plus large, ayant démontré que son

produit, contrairement aux autres produits dans ce domaine, peut être administré sans risque aux intolérants au glucose et aux diabétiques.

Au cours de l'exercice financier 2003, Theratechnologies a complété deux essais cliniques de phase IIb ciblés sur les troubles cataboliques.

Perte musculaire associée à la MPOC. Le premier de ces deux essais cliniques visait 109 patients âgés de 50 ans et plus qui souffraient d'un état catabolique associé à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), une affection respiratoire qui s'accompagne souvent de fonte musculaire. L'essai multicentrique à double insu, randomisé et contrôlé par placebo, avait pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du ThGRF (1 mg ou 2 mg par jour, ou placebo pendant douze semaines) sur la composition corporelle, la capacité musculaire et l'état fonctionnel chez les patients traités. Les résultats de cet essai, rendus publics en octobre 2003, ont démontré i) une augmentation de 50 % des taux d'IGF-1 à la dose de 1 mg et de 92 % à la dose de 2 mg, comparativement à une baisse de 6 % pour le placebo; ii) une augmentation significative de la masse musculaire (masse corporelle maigre), avec un gain net moyen de 1,3 kg de masse musculaire dans le groupe de 1 mg et de 0,9 kg dans le groupe de 2 mg, comparativement à une perte moyenne de 0,1 kg dans le groupe placebo; iii) une perte significative de masse adipeuse, avec une perte nette moyenne de 0,7 kg à la dose de 1 mg et de 0,5 kg à la dose de 2 mg, comparativement à un gain moyen de 0,4 kg dans le groupe placebo; et iv) aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui concerne les paramètres d'innocuité et aucun signe d'immunogénicité (formation d'anticorps) n'a été détecté chez les patients. Pour Theratechnologies, ces résultats combinés suggèrent une amélioration de l'état clinique et lui fournissent les arguments nécessaires pour procéder à une étape avancée de développement du ThGRF dans le catabolisme (wasting) associé à la MPOC.

Récupération fonctionnelle suivant une fracture de la hanche. L'autre essai clinique portait sur la récupération fonctionnelle à la suite d'une chirurgie pour une fracture de la hanche. Cette étude était multicentrique, et visait la participation de 127 patients âgés de 80 ans et plus, en réadaptation suite à une chirurgie pour fracture de la hanche. Elle a été effectuée à double insu et contrôlée par placebo. La phase clinique avait pour but d'évaluer l'innocuité et l'effet d'un traitement de huit semaines de ThGRF administré une fois par jour, à la dose quotidienne de 2 mg. Les objectifs principaux de cette étude consistaient à observer la récupération fonctionnelle des patients à la suite d'une chirurgie pour une fracture de la hanche. Cependant, les résultats n'ont pas démontré d'amélioration de la récupération fonctionnelle. En moyenne, les taux d'IGF-1 n'ont augmenté que de 28 % par rapport au placebo, alors que dans l'étude sur la perte musculaire associée à la maladie pulmonaire obstructive chronique, la même dose de 2 milligrammes avait entraîné une augmentation moyenne de 100 % du taux d'IGF-1 par rapport au placebo. L'absence d'amélioration de la récupération fonctionnelle est sans doute attribuable au faible effet que le médicament a eu sur les taux d'IGF-1 chez ces patients. Ceci nous amène à conclure que la détresse métabolique intense et aiguë qui suit immédiatement une chirurgie pour une fracture de la hanche nécessite une approche différente.

Lipodystrophie associée au VIH. Outre les maladies cataboliques, la Société a débuté en 2003 une étude clinique de phase II sur l'effet du ThGRF sur la lipodystrophie liée au VIH. Cette étude de phase II à double-insu et contrôlée par placebo s'est déroulée dans sept centres au Canada et aux États-Unis. Au total, 61 patients ont été recrutés en groupes parallèles et ont reçu une dose quotidienne de 1 mg, 2 mg ou placebo par injection sous-cutanée pendant 12 semaines. La population de l'étude était composée à 89 % d'hommes âgés en moyenne de 45 ans. Tous les patients suivaient une thérapie antirétrovirale stable. Leur BMI (body mass index ou indice de masse corporelle) moyen était de 28 kg/m<sup>2</sup>, leur tour de taille moyen était de 101 cm et leur rapport taille/hanche moyen de 1,0. Les résultats préliminaires ont été annoncés en avril 2004. Les faits saillants de l'étude comprenaient un bon profil d'innocuité, un effet positif clair sur la composition corporelle et une réduction cliniquement pertinente de la graisse viscérale, sans affecter la graisse sous cutanée. Cette action sélective du ThGRF sur la distribution de la masse adipeuse a pu limiter l'atteinte de l'un des paramètres primaires de l'étude, mais pourrait en fait s'avérer avantageuse dans le traitement des patients atteints de lipodystrophie liée au VIH. En effet, ces patients présentent généralement une accumulation de graisse viscérale (lipohypertrophie) associée à un risque plus élevé de complications cardiovasculaires et accompagnée d'une diminution de la masse sous cutanée (lipoatrophie). Il est particulièrement important de souligner que cette étude a démontré un bon contrôle de la glycémie, y compris chez les patients intolérants au glucose et les patients diabétiques, lesquels représentaient 28 % des sujets inscrits à l'étude. On estime qu'environ 40 % de tous les patients atteints de lipodystrophie liée au VIH sont intolérants au glucose ou diabétiques. Sur la base de ces résultats positifs, la Société et ses experts cliniciens considèrent que le ThGRF est prêt à avancer en phase III comme approche novatrice dans le traitement de patients présentant une lipodystrophie liée au VIH avec excès de graisse viscérale, un besoin médical non comblé.

Dans le cadre de son programme de phase II pour le ThGRF, la Société avait aussi identifié un potentiel dans le traitement de certains troubles immunitaires et de troubles cognitifs. Elle a donc, en 2002, complété deux études cliniques de phase II de nature exploratoire pour établir l'effet du ThGRF sur ces fonctions.

Fonctions immunitaires. La Société croyait que le ThGRF, par son effet sur la sécrétion de la GH et de l'IGF-1, pouvait stimuler les fonctions immunitaires, en particulier les fonctions liées aux lymphocytes T. Elle a donc entrepris une étude de phase IIa qui a démontré que le ThGRF induit une stimulation des lymphocytes T chez des patients très âgés et que ce produit a, par conséquent, un effet positif important sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Fonctions cognitives. Des résultats obtenus par la Société en 2001 ont suggéré un mécanisme d'action unique du ThGRF sur le sommeil se traduisant par une amélioration de la vigilance durant la journée. À partir de ces résultats, Theratechnologies a débuté une étude clinique de phase IIa qui a démontré une amélioration marquée et statistiquement significative de la vigilance durant la journée.

## Perspectives

Les études menées jusqu'à maintenant sur le ThGRF étaient nécessaires pour définir les indications qui seraient les plus appropriées pour cette molécule qui tombe dans une nouvelle

classe de médicaments. Les résultats obtenus permettent à la Société de conclure que ce produit est un bon candidat pour passer à un stade de développement plus avancé et la Société débute présentement les démarches requises dans ce sens. Deux indications font présentement l'objet de cette considération, soit la perte sévère de masse musculaire reliée à la MPOC et la lipodystrophie liée au VIH. Une troisième indication possible pour le ThGRF serait le déficit en hormone de croissance.

Les plans actuels de la Société pour réaliser cet objectif sont donc le parachèvement de l'analyse et intégration des résultats de Phase I et Phase II en vue de choisir une première indication pour la phase III et présenter des demandes de rencontres avec les autorités réglementaires aux États-Unis et/ou au Canada et/ou dans la Communauté européenne (réunion de fin de phase II « *End of Phase II Meeting* »). Suivant les recommandations reçues par les autorités et leur approbation, la Société complètera son plan de développement pour soutenir sa demande et commencera une première étude de Phase III. Si requises pour soutenir l'enregistrement, d'autres études précliniques (i.e. toxicologie), cliniques (i.e. pharmacocinétique) ou de chimie pourraient être réalisées.

À long terme, la Société pourrait entreprendre d'autres études de phase III pour d'autres indications potentielles et devra compléter ses études de phase III en vue de soumettre un NDA et un NDS. De façon approximative, l'approbation réglementaire d'au moins une première indication thérapeutique est envisagée entre 2007 et 2008, et, de façon approximative, les coûts additionnels requis d'ici à l'approbation de la mise en marché sont de l'ordre de 20 à 30 millions de dollars.

## ThPTH

L'ostéoporose est caractérisée par une perte osseuse progressive qui diminue la densité et l'épaisseur de l'os. Cet affaiblissement prédispose aux fractures, généralement de la hanche, des vertèbres ou du poignet. Les fractures subies engendrent des douleurs aiguës et chroniques, des difficultés respiratoires et digestives ainsi qu'une diminution marquée de la taille en raison de la déformation de la colonne vertébrale. Cette perte osseuse progressive, qui débute entre 30 et 40 ans, demeure généralement asymptomatique jusqu'à ce que survienne une fracture, et se traduit alors par un taux élevé de morbidité et de mortalité.

Une solution innovatrice réside dans l'utilisation de la PTH, une hormone sécrétée par la glande parathyroïde et qui contrôle le métabolisme du calcium et du phosphate dans l'organisme. La PTH a suscité un grand intérêt dans le traitement de l'ostéoporose grâce à sa capacité de stimuler la formation de nouveau tissu osseux, réduisant ainsi l'incidence de fractures. Des données obtenues par d'autres compagnies pharmaceutiques à partir d'essais cliniques ont démontré que la PTH réduit efficacement et avec un bon profil d'innocuité le pourcentage de fractures des vertèbres et non-vertèbres chez les femmes atteintes d'ostéoporose. Ces études portaient cependant sur une PTH administrée de façon sous-cutanée.

Theratechnologies a débuté le développement d'un produit au mode d'administration plus convivial pour la PTH qui aurait un potentiel clinique plus vaste. Ainsi, la Société s'est associée

à ALZA Corporation, chef de file en matière de mode d'administration de médicaments, pour développer une formulation transdermique de la PTH. À l'aide de la technologie Macroflux™ mise au point par ALZA, il a été démontré que la PTH peut être administrée par voie transdermique chez des animaux avec un profil pharmacocinétique comparable à une injection sous-cutanée.

#### Statut clinique

La Société, avec son partenaire ALZA Corporation, mène actuellement une première étude de phase I chez des sujets volontaires sains. Cette étude permettra d'obtenir des informations préliminaires sur l'innocuité et la faisabilité du mode d'administration transdermique.

#### Perspectives

Au cours de l'année 2004, la Société prévoit compléter la première étude de phase I et des études de calibration. Le ThPTH suivra ensuite les étapes de développement requises par les autorités réglementaires et la Société ne prévoit pas recevoir l'approbation réglementaire avant 2008. Étant donné le niveau d'avancement de ce médicament, il est difficile d'évaluer précisément les coûts requis pour le développement jusqu'à la mise en marché mais sont dans la norme de l'industrie pour un tel produit.

#### ThGLP-1

Le diabète de type II représente 90 % à 95 % de la population diabétique et débute généralement après l'âge de 40 ans. Ces patients souffrent d'une résistance à l'insuline ou d'une production insuffisante de l'insuline, une hormone qui permet au glucose (sucre) d'être absorbé par les cellules et d'être transformé en énergie. Ce dérèglement engendre des complications graves qui englobent les maladies cardiovasculaires (incidence 2 à 4 fois supérieure aux non-diabétiques), la cécité, les maladies du rein, les amputations, les lésions nerveuses et la dysfonction érectile.

Le GLP-1 représente une thérapie émergente prometteuse pour le traitement du diabète. Le GLP-1, produit dans l'intestin, a une action insulinothrompique strictement dépendante de l'augmentation de la glycémie; il contrôle la vidange gastrique et inhibe la prise alimentaire ainsi que la sécrétion du glucagon et de la somatostatine. Puisque le GLP-1 naturel se dégrade rapidement dans le sang, Theratechnologies a développé plusieurs analogues stabilisés à l'aide de sa technologie LAP (*Long Acting Peptides*). Un de ces analogues, le ThGLP-1, a été sélectionné en 2003 pour entrer en développement. Des études cliniques récentes effectuées par d'autres sociétés pharmaceutiques rapportées dans la littérature ont confirmé le potentiel thérapeutique d'analogues du GLP-1 administrés par injection sous-cutanée. Afin d'offrir un produit plus convivial, Theratechnologies a conclu une entente et envisage développer la forme transdermique du produit à l'aide du timbre Macroflux™ mis au point par ALZA Corporation.

#### Statut clinique

Le programme de développement du ThGLP-1 est présentement au niveau préclinique. Ces travaux ont débuté au cours du quatrième trimestre de l'année 2003 et portent, d'une part, sur la fabrication de matériel GMP et, d'autre part, sur des études de toxicologie animale. Les données ainsi recueillies soutiendront le CTA.

### Perspectives

La Société prévoit débiter la première étude clinique phase I dans la seconde moitié de l'année 2004. Le ThGLP-1 suivra ensuite les étapes de développement requises par les autorités réglementaires et la Société prévoit l'approbation réglementaire selon les normes de l'industrie, soit autour de 2010. Vu le niveau peu avancé de développement de cette molécule, il est difficile d'évaluer les coûts additionnels pour la mise en marché mais ils devraient être similaires à ceux encourus normalement pour le développement d'un médicament.

### **3.3 MARCHÉS ET CONCURRENCE**

Les marchés visés par la Société sont ceux relatifs au traitement de maladies endocriniennes et métaboliques par des peptides thérapeutiques. La concurrence dans ces secteurs de pointe se situe en grande partie dans les centres de recherche universitaires et les entreprises émergentes de biotechnologie, mais elle provient aussi des grandes sociétés pharmaceutiques au gré des acquisitions ou alliances qu'elles concluent en ce domaine.

#### LA DÉGÉNÉRESCENCE MUSCULAIRE ASSOCIÉE AUX MALADIES PULMONAIRES OBSTRUCTIVES CHRONIQUES – ThGRF

On estime que les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) touchent au-delà de 24 millions de personnes aux États-Unis malgré le fait que seulement 10 millions sont diagnostiquées. Les MPOC constituent la quatrième principale cause de mortalité dans ce pays. La dégénérescence sévère musculaire associée aux MPOC est présente dans plus de 35 % des cas traités et représente plus de 3 millions de personnes dans les pays combinés des États-Unis, de l'Europe (Allemagne, Angleterre Espagne, France, Italie) et du Japon. Il n'existe présentement aucun produit sur le marché traitant cette condition.

#### LIPODYSTROPHIE LIÉE AU VIH – ThGRF

La lipodystrophie liée au VIH est un syndrome métabolique qui affecte un nombre important de patients séropositifs suivant une thérapie rétrovirale afin de contrôler leur infection au VIH. Bien que la cause exacte de ce syndrome demeure inconnue, il y a lieu de croire que la thérapie anti-VIH elle-même en est partiellement responsable. Cette affection est caractérisée par une modification de la distribution des tissus adipeux (tissus contenant des graisses), une dyslipidémie et une intolérance au glucose. Les changements dans la distribution des graisses comprennent : la lipohypertrophie, ou accumulation des tissus viscéraux adipeux, un facteur de risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type II; et la lipoatrophie, ou perte de graisse sous cutanée, généralement au niveau des membres et du visage. Outre les risques

médicaux, les anomalies corporelles peuvent stigmatiser le patient et engendrer la non observance aux traitements pour le VIH. Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé pour cette condition, et, bien que certaines thérapies anti-VIH aient démontré des signes de réduction des composantes dyslipidémie et lipoatrophie de cette maladie, la composante lipohypertrophique demeure un besoin médical non comblé important. Parmi les 1,4 million de patients séropositifs en Amérique du Nord et en Europe, jusqu'à 250 000 d'entre eux souffrent de lipodystrophie liée au VIH comportant un excès de graisse viscérale. Un autre produit (rhGH) est présentement en développement pour cette indication.

## OSTÉOPOROSE - ThPTH

L'ostéoporose occupe le deuxième rang des grandes maladies à l'échelle mondiale. En 2002, on évalue à environ 36 millions le nombre de personnes affectées par l'ostéoporose aux États-Unis, en Europe et au Japon. Les femmes constituent 80 % des personnes atteintes d'ostéoporose et, dans les six années suivant le début de la ménopause, elles peuvent perdre un tiers de leur masse osseuse. Selon les estimations en 2010, plus de 50 millions de femmes et d'hommes âgés de 50 ans et plus seront affectés par l'ostéoporose et par la perte de masse osseuse, aux États-Unis seulement.

Aux États-Unis toujours, on dénombre annuellement plus de 1,5 millions de fractures attribuables à l'ostéoporose et son coût direct (hôpital et centres de convalescence), incluant les fractures ostéoporotiques, s'est élevé à 17 milliards \$ CAN en 2001 (47 millions \$ CAN chaque jour). On a évalué à 8,7 milliards \$ US le marché des médicaments traitant l'ostéoporose à l'échelle mondiale.

Présentement, différents produits sont disponibles pour le traitement de l'ostéoporose dont la classe des biphosphonates, qui inclut l'alendronate et l'etidronate et un peptide, la calcitonine. Ces produits ont pour effet de ralentir le processus de résorption et de perte osseuse. Le calcium et la vitamine D, l'exercice et une bonne nutrition sont de mise pour la prévention de l'ostéoporose.

Les recherches démontrent que l'œstrogénothérapie retarde la perte osseuse durant la période de prise d'œstrogènes seulement (et non après), et peut donc être prescrite en tant que mesure préventive contre l'ostéoporose. Mais une étude américaine, menée par la *Women's Health Initiative* aux États-Unis a créé une controverse quant à l'innocuité de l'hormonothérapie. L'étude démontre qu'un combiné d'œstrogène et de progestérone de remplacement pour les pendant 5 ans et plus pouvait augmenter les risques de cancer du sein ainsi que ceux d'incidents cardiaques. De nombreuses organisations médicales affirment que l'avantage au plan de l'ostéoporose ne fait pas le poids face aux risques associés à l'hormonothérapie et suggèrent le recours aux thérapies non hormonales.

À l'heure actuelle, la PTH est la seule thérapie approuvée capable de stimuler la régénérescence de l'os et la formation de nouveaux tissus osseux. Cet effet anabolique lui procure un avantage certain par rapport aux autres traitements actuellement disponibles. Des formulations de PTH injectables ont déjà été approuvées ou sont en stade avancé de

développement clinique. Cependant, ce mode d'administration requiert de la part des patients plusieurs manipulations et peut être désagréable. Dans le cadre d'une entente de partenariat exclusive avec ALZA Corporation, la Société développe une formulation de PTH qu'elle associe au timbre transdermique Macroflux<sup>TM</sup>, lui conférant certains avantages par rapport aux produits présentement disponibles.

## DIABÈTE TYPE II - THGLP-1

L'ampleur et la progression du diabète sur le continent nord-américain au cours des dix dernières années est considérée par le CDC (*Center for Disease Control*) des États-Unis comme le début d'une épidémie. La FDA a décidé de conscientiser les Américains face aux problèmes croissants de l'obésité où plus de 64 % des Américains ont un surplus de poids, de ce nombre 30 % sont considérés obèses. En effet, de 1990 à 2000, le nombre d'adultes diagnostiqués avec le diabète de type II a augmenté de 49 % et un accroissement du même ordre est anticipé pour la prochaine décennie en raison du phénomène de vieillissement de la population ainsi que de l'obésité et la sédentarité, les facteurs les plus souvent associés au diabète de type II. Aux États-Unis, 12 millions de personnes souffrent de diabète de type II et au-delà de 5 millions ne sont pas diagnostiquées.

Les coûts directs et indirects reliés au diabète s'élevaient à près de 185 milliards \$ CAN en 2002 aux États-Unis. Le marché mondial des médicaments pour traiter le diabète de type II a été évalué à 11,5 milliards \$ US. Les médicaments les plus utilisés dans le traitement du diabète type II sont la metformine et les sulphonylurées, De nouveaux médicaments ont été introduits ces dernières années afin de permettre un meilleur contrôle de la glycémie, facteur essentiel à maintenir afin de prévenir les complications associées au diabète tel que la rétinopathie – principale cause des nouveaux cas de cécité chez l'adulte, la neuropathie périphérique – menant à plus de 80,000 amputations, ainsi que la néphropathie – principale cause des insuffisances rénales chroniques aboutissant à la dialyse chez l'adulte.

Des études cliniques menées chez les diabétiques de type II par d'autres compagnies pharmaceutiques ont confirmé le potentiel thérapeutique des analogues du GLP-1. Les analogues du GLP-1 ont démontré plusieurs effets physiologiques bénéfiques, soit d'induire la sécrétion d'insuline en présence d'un taux élevé de glucose, de ralentir l'activité gastrique, de réduire la sécrétion de glucose hépatique et d'augmenter la satiété. Généralement, différentes classes de médicaments sont requises pour générer tous ces effets physiologiques recherchés. Ainsi, les analogues du GLP-1 sont considérés comme une nouvelle classe de médicament antidiabétique prometteuse qui offre un nouveau mécanisme d'action. Bien qu'aucun ne soit encore commercialisé, plusieurs entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie ont amorcé le développement d'une formulation sous-cutanée d'analogues du GLP-1. Le premier analogue du GLP-1 devrait arriver sur le marché en 2005. La Société entend développer son propre analogue du GLP-1 avec un mode d'administration convivial et efficace qui, en plus des effets thérapeutiques mentionnés précédemment, possédera une structure moléculaire très proche de la structure du GLP-1 naturel, ce qui limitera les risques d'effets secondaires.

### 3.4 EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES

La recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de produits pharmaceutiques sont régis par diverses autorités gouvernementales à l'échelle mondiale afin d'en assurer l'efficacité et l'innocuité. Au Canada, ces activités sont régies par les dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* et le règlement en découlant, dont la mise en œuvre est assurée par la DPT. Aux États-Unis, c'est la FDA qui en a la juridiction. Pour obtenir l'approbation de mise en marché d'un nouveau médicament au Canada et aux États-Unis, la Société doit franchir plusieurs étapes réglementaires. Elle doit effectuer des études précliniques afin de présenter un CTA au Canada et un IND aux États-Unis. Elle obtient ensuite différentes autorisations afin de procéder aux études cliniques de phases I, II et III. Une fois ces études terminées, elle doit présenter un NDS au Canada et un NDA aux États-Unis. L'organisme réglementaire émet finalement un avis de conformité permettant à la Société de commercialiser le nouveau médicament, si celui-ci est conforme.

### 3.5 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

La Société considère que la propriété intellectuelle est un élément d'actif important pour une entreprise biopharmaceutique et est essentielle à sa valorisation. Les principaux éléments de propriété intellectuelle de la Société consistent en des brevets et contrats de licence.

En matière de brevets, la Société procède en général d'abord au moyen d'une demande provisoire auprès du Bureau des brevets et des marques de commerce aux États-Unis (« bureau américain »). Par la suite, la Société dépose simultanément une demande formelle aux États-Unis et une demande internationale selon le Traité de coopération en matière de brevets (« PCT »). La demande PCT donne l'option de déposer des demandes de brevet dans tous les états contractants. Le choix des pays se fait sur la base d'une étude de coût relativement au besoin de protection dans ce pays pour chaque demande de brevet individuelle. En effet, chaque produit ou technologie requiert une étude séparée pour en optimiser la protection. Les brevets accordent en général une protection de 20 ans à compter de la date du dépôt de la demande. Les plus anciennes demandes ont été déposées par la Société en 1995 et n'expireront donc pas avant 2015. Le portefeuille de brevets de Theratechnologies se divise en familles qui couvrent chacune un produit ou une technologie: huit familles portent sur les peptides thérapeutiques en développement (une soixantaine de brevets émis ou demandes sous étude) et trois familles visent les plateformes technologiques (une douzaine de brevets ou de demandes sous étude).

Initialement, la Société a protégé deux analogues du facteur de libération de l'hormone de croissance, soit le ThGRF 1-29 et le ThGRF 1-44. Ces analogues portent chacun une chaîne aliphatique distincte dont il a été démontré qu'elle augmentait l'activité biologique. Ensuite, la protection a été étendue à plusieurs autres analogues du GRF. Jusqu'à maintenant, la Société compte vingt-six (26) brevets émis et quinze (15) demandes en cours à l'égard du ThGRF.

La PTH est une molécule naturelle qui n'est plus protégée par brevet. Le produit envisagé par la Société, qui combine la PTH et le Macroflux<sup>TM</sup>, fait cependant l'objet de demandes de brevets

par son partenaire ALZA. Des analogues de la PTH, qui ont été synthétisés par la Société et qui pourraient également être développés, font l'objet de demandes de brevet.

La Société a développé plusieurs analogues du GLP-1 et les protège par voie de brevet un peu à l'image du ThGRF. La première famille d'analogues fait l'objet d'une demande auprès du bureau américain et d'une demande PCT. D'autres analogues, nouvellement découverts, ont récemment fait l'objet d'une nouvelle demande de brevet provisoire auprès du bureau américain.

La Société est bénéficiaire de diverses licences mondiales exclusives de commercialisation pour ses produits périphériques, valables pour des périodes expirant entre les années 2013 et 2019 ou tant et aussi longtemps que les produits y afférents seront commercialisés. Ces produits sont également protégés par brevets ou font l'objet de demandes dans ce sens.

### **3.6 ALLIANCES STRATÉGIQUES**

#### **ALZA CORPORATION**

L'objectif premier de Theratechnologies est de développer des produits à base de peptides thérapeutiques et de les intégrer dans un mode d'administration efficace et convivial pour le patient. À cet égard, la Société a conclu en avril 2001 une première entente avec ALZA Corporation, une compagnie américaine spécialisée dans le développement de technologies d'administration de médicaments, visant l'incorporation du ThGRF dans le timbre transdermique mis au point par ALZA, le Macroflux<sup>TM</sup>. Il s'agit d'un timbre adhésif, muni d'une grille de titane. Cette grille est pourvue de projections microscopiques enduites de ThGRF et est conçue pour pénétrer la couche superficielle de l'épiderme, permettant ainsi l'administration facile, efficace et sans douleur du ThGRF par rapport à une administration par injection sous-cutanée.

Depuis, la Société a conclu deux autres ententes avec ALZA portant sur le développement de timbres transdermiques incorporant deux autres peptides, soit la PTH en novembre 2001 et le GLP-1 en septembre 2002.

#### **BACHEM AG**

La Société a conclu, en novembre 2001, une entente avec Bachem AG, une entreprise suisse oeuvrant dans la fabrication de peptides, portant sur la mise à l'échelle et la fabrication du ThGRF. Bachem s'assurera également que le processus de fabrication répondra aux normes réglementaires GMP et transférera graduellement à la Société toute la technologie et le savoir-faire reliés au procédé de fabrication à grande échelle. Bachem fabriquera une partie des quantités de ce peptide requises par la Société annuellement.

#### **SAKAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.**

Le 5 février 2002, la Société a signé une convention de licence au sujet du développement et de la commercialisation du ThGRF au Japon avec Sakai Chemical Industry Co., Ltd., une

entreprise chimique nipponne également engagée dans le domaine de la biotechnologie et de la recherche et du développement pharmaceutique. Cette entente vise les indications actuellement ciblées par la Société et toute autre indication que la Société pourrait décider poursuivre à l'avenir. Sakai s'est engagée à verser des paiements initiaux, des paiements d'étape et des redevances sur les ventes du produit au Japon.

JOHNSON & JOHNSON PHARMACEUTICAL RESEARCH & DEVELOPMENT, L.L.C.

Le 4 septembre 2003, la Société a signé une entente de collaboration de recherche et de licence avec Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. impliquant sa plateforme de découverte ExoPep pour le développement d'un peptide thérapeutique dans le domaine du diabète. Selon les termes de l'entente, comportant des paiements d'étapes ainsi que des redevances, les sociétés collaboreront à la découverte d'une molécule pour une cible thérapeutique non dévoilée. Toutes les activités de développement et de marketing seront menées par Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development.

### 3.7 RESSOURCES HUMAINES

#### EMPLOYÉS

La Société comptait, au 30 novembre 2003, 66 employés, dont 41 font partie directement de l'équipe de recherche et développement et 26 détiennent des diplômes d'études supérieures (M.Sc., Ph.D. et MD.)

#### CONSEIL CONSULTATIF SCIENTIFIQUE

La Société a créé un conseil plus spécialisé afin de la guider dans le développement préclinique et clinique de ses différents produits. Les membres de ce conseil sont énumérés ci-dessous.

- Roger Guillemin, M.D., Ph.D.  
Prix Nobel de médecine, professeur distingué, *Salk Institute*,  
endocrinologue, découvreur avec le Dr Paul Brazeau de la somatocrine  
(GRF) et de la somatostatine
- David Clemmons, M.D.  
Professeur de médecine, chef de la division endocrinologie,  
*University of North Carolina*, Chapel Hill, États-Unis
- Ezio Ghigo, M.D., Ph.D.  
Chef du département d'endocrinologie, Université de Turin, Turin, Italie
- George R. Merriam, M.D., Ph.D.  
Professeur de médecine, division métabolisme, endocrinologie et nutrition,  
*University of Washington School of Medicine*, Seattle, États-Unis
- A. J. van der Lely, M.D., Ph.D.

Chef de la division d'endocrinologie, *Academic Hospital of the Erasmus University*, Rotterdam, Hollande

#### COLLABORATEURS DE RECHERCHE

La Société dispose également des services de chercheurs spécialisés dans certains domaines qui lui apportent le support nécessaire à la réalisation de ses projets.

- Alcide Chapdelaine, M.D., M.Sc., C.S.P.Q., F.R.C.P.  
Endocrinologue et chercheur, Ex-vice-doyen, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Paul Brazeau, Ph.D.  
Professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Sylvain Chemtob, M.D., Ph.D., F.R.C.P.  
Professeur de pédiatrie, ophtalmologie et pharmacologie, et chercheur à l'Hôpital Sainte-Justine
- Pascal Dubreuil, D.M.V., Ph.D.  
Professeur titulaire, Université de Montréal, Faculté de médecine vétérinaire
- Denis Gravel, Ph.D., F.C.I.C.  
Professeur émérite, Université de Montréal, Département de chimie

### 3.8 INSTALLATIONS

La Société exerce ses activités au 2310, boulevard Alfred-Nobel dans le Technoparc Saint-Laurent. Elle occupe une superficie de 24 195 pieds carrés de l'immeuble, comprenant bureaux et laboratoires construits spécifiquement selon ses besoins. Le bail est d'une durée de dix ans et se termine en 2010. Theratechnologies bénéficie de différentes options lui permettant d'agrandir pour répondre à des besoins futurs.

La Société possède un laboratoire permettant la synthèse, la purification et la lyophilisation de peptides ainsi que les équipements nécessaires aux analyses. Trois hottes chimiques (dont une de type « *walk-in* ») permettent la manipulation sécuritaire des différents produits chimiques dans le cours des opérations. Des réacteurs de différents formats permettent la synthèse tandis que des HPLC (*High-Purity Liquid Chromatography*), préparatifs ou analytiques, permettent de compléter la production des peptides. En dernière étape, le lyophilisateur permet de transformer le produit sous forme solide et stable dite « séchée à froid ».

Theratechnologies dispose également d'un laboratoire de découverte équipé d'une hotte chimique et de HPLC. Ce laboratoire utilise un synthétiseur automatique « *Symphony* » permettant la synthèse rapide de petites quantités de peptides. D'autres équipements, dont notamment un compteur scintillation, permettent d'effectuer le tri des différents composés ou de faire les essais immunologiques et biochimiques requis. De plus, ce laboratoire est muni d'une

salle de culture cellulaire (hotte à flot lumineuse, incubateurs, etc.) permettant d'effectuer des tests « *in vivo* ».

### **3.9 ENVIRONNEMENT**

Au stade actuel de développement de la Société, les exigences en matière de protection de l'environnement n'ont pas, à la connaissance de la Société, d'impact financier ou opérationnel important sur les dépenses en immobilisations, sur les bénéfices ni sur la position concurrentielle de la Société dans le cours normal de ses activités d'exploitation.

### **3.10 RISQUES ET INCERTITUDES**

#### RESSOURCES FINANCIÈRES

Afin de réaliser sa stratégie de développement et de commercialisation à long terme, la Société pourrait devoir mobiliser des capitaux additionnels au moyen de nouvelles émissions d'actions, de subventions, d'ententes de collaboration ou de partenariats qui lui permettraient de financer ses activités, en tout ou en partie. Rien ne garantit que les fonds supplémentaires seront disponibles ni qu'ils pourront être obtenus à des conditions acceptables, permettant ainsi à la Société de commercialiser avec succès ses produits. Si un financement adéquat n'est pas disponible, la Société pourrait être contrainte à retarder, réduire ou éliminer un ou plusieurs de ses programmes de recherche.

#### VOLATILITÉ DU COURS DES ACTIONS

Le cours des actions de la Société est assujéti à une certaine volatilité. Les conditions générales du marché ainsi que les variations des résultats financiers, scientifiques et cliniques obtenus par rapport aux prévisions des investisseurs ainsi que des analystes financiers peuvent avoir un effet significatif sur le cours des actions de la Société. Au cours des dernières années, le cours des actions de nombreuses entreprises pharmaceutiques a subi des fluctuations extrêmes sans lien avec les performances des entreprises visées. Il ne peut être garanti que le cours des actions ordinaires ne continuera pas à fluctuer de façon importante dans l'avenir, y compris des fluctuations non reliées à la performance de la Société.

#### ÉTUDES PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES

La Société mène actuellement différentes études précliniques et cliniques sur ses produits. La réalisation de ces études pourrait prendre plusieurs années et ainsi demander des ressources importantes de la part de la Société. L'obtention de résultats positifs et concluants, en temps opportun, dans le cadre de ces études est une condition essentielle à l'approbation par les autorités de réglementation et, par conséquent, à la commercialisation d'un produit. Rien ne garantit que les résultats seront satisfaisants et l'obtention de résultats insatisfaisants pourrait nuire de façon considérable au développement, à l'approbation et à la commercialisation des produits de la Société.

#### AUTORISATIONS RÉGLEMENTAIRES

Afin d'être en mesure de commercialiser ses produits et ainsi réaliser des revenus, la Société devra préalablement obtenir l'approbation des autorités réglementaires de chaque pays dans lequel elle souhaite vendre ses produits. Les produits de la Société pourraient ne pas répondre aux critères d'innocuité et d'efficacité établis par ces différentes autorités et conséquemment, ne pas obtenir les autorisations requises à leur commercialisation à l'égard d'une partie ou de toutes les indications visées.

#### COMMERCIALISATION

Les produits de la Société, une fois commercialisés, pourraient potentiellement faire concurrence à d'autres produits actuellement sur le marché. Les différents intervenants dans le secteur de la santé, soit ceux susceptibles de prescrire ou de dispenser les nouveaux médicaments commercialisés par la Société et ceux responsables du remboursement de médicaments, pourraient opter pour d'autres traitements que ceux offerts par la Société. De plus, le prix des produits médicaux est de plus en plus réglementé. Il ne peut donc pas être garanti que la Société sera en mesure de maintenir un niveau de prix suffisant à la réalisation d'un rendement approprié sur le capital qu'elle investit dans le développement des produits.

#### BREVETS

Les brevets confèrent à leurs titulaires le droit exclusif d'exploiter et de commercialiser les inventions revendiquées dans les territoires donnés. Par conséquent, la réussite de la Société sera, en partie, tributaire de sa capacité d'obtenir des brevets, de maintenir leur enregistrement et de défendre leur validité. Cependant, rien ne garantit que les brevets accordés lui procureront un avantage concurrentiel, et qu'ils ne seront pas contestés par des tiers ou que les brevets de concurrents ne nuiront pas à ses activités commerciales. De plus, les concurrents pourraient, de leur côté, développer des produits similaires à ceux de la Société ou les copier en contournant les brevets accordés à la Société.

#### CONCURRENCE

La Société est sujette aux pressions concurrentielles des sociétés pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, établissements d'enseignement supérieur et de recherche et organismes gouvernementaux, qui œuvrent dans les mêmes domaines qu'elle. Certains de ces organismes disposent de ressources financières, d'équipes et d'installations de recherche et développement supérieures à celles de la Société et pourraient mettre au point et commercialiser plus rapidement d'autres formes de traitements médicaux pouvant éventuellement faire concurrence aux produits de la Société.

#### RECHERCHE

La Société effectue des activités de recherche afin d'enrichir son portefeuille de peptides thérapeutiques. Bien que la Société considère qu'elle dispose de ressources adéquates dans ce domaine, ses recherches pourraient s'avérer infructueuses et ne pas mener aux progrès

escomptés pour que de nouvelles molécules franchissent un stade supérieur de développement.

#### RESSOURCES HUMAINES

Les membres de la direction et les scientifiques sont des gens hautement qualifiés qui jouent un rôle essentiel dans la gestion et le succès de la recherche et du développement des produits de la Société. La perte des services d'une part importante de ce groupe ou l'incapacité de la Société à attirer du personnel hautement qualifié pourraient nuire à la croissance de la Société.

#### RESPONSABILITÉ DU FABRICANT

Le développement de produits thérapeutiques destinés à l'humain entraîne des risques de poursuites en matière de responsabilité du fabricant. Les assurances-responsabilité du fabricant sont coûteuses et ne procurent qu'une garantie limitée. La somme reliée à une poursuite de ce genre qui pourrait être intentée contre la Société pourrait éventuellement être supérieure à la garantie offerte et, de ce fait, produire un effet défavorable important sur la Société et sur sa situation financière.

## **RUBRIQUE 4 DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ DE CELMED BIOSCIENCES INC.**

### **4.1 ACTIVITÉS GÉNÉRALES**

Celmed a été créée en juin 2001 à l'issue d'un processus de planification stratégique engageant Theratechnologies, ses partenaires financiers et des experts-conseils dans le domaine de la biotechnologie. Au terme de ce processus, des changements structurels sont apparus essentiels pour assurer le développement optimal de l'axe de la thérapie cellulaire. En mars 2003, une restructuration a eu lieu au niveau de la direction qui a mené à une nouvelle priorisation des activités de Celmed. Dorénavant, les activités cliniques et les activités qui supportent l'effort clinique sont clairement les priorités de Celmed. Une réorganisation de la direction, des activités précliniques et des efforts cliniques fut faite. La plupart des activités de découverte furent cessées et les effectifs furent rationalisés dans cette optique. En outre, le conseil d'administration a demandé à la nouvelle direction de revoir de façon exhaustive le plan d'affaires de Celmed. Le nouveau plan d'affaires fut déposé et approuvé par le conseil d'administration de Celmed en octobre 2003. Essentiellement, les éléments importants de ce nouveau plan d'affaires confirment la volonté de Celmed de promouvoir la plate-forme Theralux™ en faisant des essais cliniques dans la purge, la prévention du GvHD (réaction du greffon), et du traitement du GvHD chronique (réaction du greffon après 100 jours), d'examiner les stratégies pour confier les efforts en neurologie à une nouvelle entité, et finalement de procéder à des acquisitions d'entreprises de biotechnologie spécialisées en oncologie.

### **4.2 PRODUITS**

#### **THERALUX™**

Theralux™ est un système de traitement photodynamique, comportant une source lumineuse et un agent photosensible. Sa facilité d'utilisation, sa source lumineuse interchangeable et sa surface de traitement munie d'un système d'agitation en font un appareil à la fois sophistiqué et convivial.

Cette méthode de traitement photodynamique fut d'abord développée pour les cancers affectant la moelle osseuse. Elle a initialement été développée pour la leucémie myéloïde chronique (LMC) mais constitue une plateforme technologique applicable à d'autres cancers envahissant la moelle osseuse, tel le lymphome non-hodgkinien (LNH).

La technologie Theralux™ consiste à prélever le sang du patient, à saturer les cellules cancéreuses avec la molécule photosensible TH9402 et à les détruire en les exposant à une source lumineuse de longueur d'ondes et d'intensité appropriées. Ce procédé permet d'éliminer de façon sélective les cellules malignes ou alloréactives, tout en préservant une proportion adéquate de cellules saines. Celles-ci, qui ne sont pas affectées par la TH9402, sont ensuite réinfusées au patient afin de rétablir les fonctions de la moelle osseuse détruite par la chimiothérapie et la radiothérapie intensives. Celmed a aussi réussi à optimiser une méthode d'extraction des cellules souches à partir du sang périphérique de patients leucémiques. Après avoir procédé à une purge par le traitement photodynamique, les cellules saines sont

multipliées, si requis, en les cultivant en présence de facteurs de croissance et réinfusées au patient. Ces cellules sont responsables de la reprise des fonctions de la moelle osseuse.

## Statut Clinique

### *Pré-clinique*

Dans le passé, Theratechnologies avait obtenu les résultats précliniques suivants :

- Purification à 99 % de molécules photosensibles et identification de leurs propriétés respectives.
- Preuve de l'efficacité de la molécule TH9402 dans le traitement de la moelle osseuse leucémique.
- Détermination des paramètres optimaux pour l'éradication des cellules cancéreuses et la préservation des progéniteurs normaux.
- Éradication sélective des cellules cancéreuses.
- Préservation de progéniteurs normaux en nombre suffisant pour effectuer une greffe autologue.
- Caractérisation des produits de décomposition et preuve de leur non-toxicité.
- Optimisation de l'appareil et de la source lumineuse : (i) uniformité de l'illumination; (ii) intégration constante de l'illumination; (iii) paramètres de programmation; (iv) génération de rapports; (v) réduction des coûts; (vi) variation de l'intensité lumineuse; et (vii) convivialité.

### *Clinique*

Leucémie myéloïde chronique. La LMC a été choisie comme première indication pour le Theralux™, à cause de la présence du chromosome Philadelphie (Ph+) dans les cellules leucémiques. Cette anomalie chromosomique majeure permet de détecter efficacement les cellules cancéreuses. L'objectif premier de l'étude était de déterminer l'intensité maximale tolérable de purge (IMTP). Les objectifs secondaires visaient à évaluer les effets toxiques potentiels de la réinjection de cellules souches purgées avec le traitement Theralux™ (innocuité) et l'efficacité du traitement Theralux™ pour éliminer du greffon du patient les cellules leucémiques (Ph+). L'étude a établi qu'au niveau IMPT, Theralux™ réduit de façon marquée le nombre de cellules leucémiques (Ph+), tout en préservant les cellules souches nécessaires pour la reprise du greffon. En outre, cette étude démontre que le greffon purgé par le traitement Theralux™ peut être réinjecté de façon sécuritaire. Cinq niveaux d'intensité ont été étudiés chez 15 patients atteints de LMC réfractaires aux traitements connus, et n'ayant pas de donneur compatible. À ce jour, 11 patients continuent d'être suivis avec une médiane de suivi de 30 mois après le traitement Theralux™.

La FDA a accordé la désignation de médicament orphelin à Theralux™ pour son utilisation dans le traitement de patients souffrant de LMC. La désignation de médicament orphelin est accordée aux produits qui offrent un potentiel dans le traitement d'affections mettant en danger la vie du malade et atteignant moins de 200 000 patients aux États-Unis. Elle confère au

médicament ou au produit biologique une exclusivité commerciale de sept ans aux États-Unis ainsi qu'un accès éventuel à des subventions à la recherche clinique et autres formes d'économie de coûts.

Lymphome Non-Hodgkinien. Des essais précliniques sur des lignées cellulaires avaient démontré l'efficacité du Theralux™ sur le LNH. Par conséquent, un essai de phase I/II a été entamé pour établir l'innocuité et l'efficacité du Theralux™ sur cette indication et devrait être complétée en 2004.

Réaction du greffon contre l'hôte. Celmed a étendu l'application du procédé Theralux™ à l'élimination des cellules alloréactives qui causent la GvHD. Theralux™ a été conçu pour éradiquer sélectivement les cellules responsables de la réaction de GvHD tout en préservant les cellules immunitaires normales, offrant ainsi une nouvelle approche pour la prévention de la GvHD chez les patients qui nécessitent une allogreffe. À cet égard, d'excellents résultats ont été publiés par les Drs D.C. Roy de l'Hôpital Maisonneuve Rosemont et Nelson Chao, de la Duke University. Récemment, Celmed a signé une entente de collaboration avec la clinique du National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) et du National Institute of Health (NIH) située à Bethesda (MD) relativement à des recherches précliniques additionnelles qui seront menées sur des cellules humaines avec Theralux™ pour le traitement de la GvHD. L'objectif de la collaboration est de mettre au point, évaluer et optimiser une méthode de photothérapie à l'échelle pour éradiquer sélectivement « *ex vivo* » les lymphocytes T alloréactifs du donneur par l'effet combiné de la molécule brevetée TH9402 et de la technologie de purge photodynamique de Celmed. Dans le cadre d'une étude clinique de phase I/II, la collaboration vise également à vérifier l'innocuité et l'efficacité de l'élimination sélective de cellules souches sanguines périphériques dans l'allogreffe.

La photochimiothérapie extracorporelle (ECP) appelé communément photophérèse est une thérapie qui a été développée dans les années 80 par la compagnie Therakos et a été approuvée par la FDA pour le traitement du lymphome cutané (Cutaneous T cell lymphoma) utilisant un psoralène et une irradiation par les ultraviolets A. Cette technique est utilisée présentement par les médecins de façon non-conforme (*off-label*) dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte et certaines maladies auto-immunes.

Récemment, Celmed a conduit des études précliniques en collaboration avec l'hôpital Maisonneuve-Rosemont. Les chercheurs ont découvert que des souris atteintes de GvHD chronique et aiguë peuvent être traitées grâce au Theralux™/ECP. De plus des études in-vitro sur des cellules mononucléaires, menées dans les laboratoires de Celmed, ont montré que Theralux™/ECP était capable d'éliminer une portion de cellules T tout en préservant une proportion de cellules tueuses NK (*Natural Killer*) et les cellules dendritiques. Ces dernières sont connues pour jouer un rôle *central* dans l'initiation des réponses immunitaires. Ainsi, Theralux™/ECP, en raison de son action immunomodulatrice, pourrait être une alternative de choix pour le traitement des GvH réfractaires aux traitements immunosuppresseurs et également pour d'autres types de maladies immunitaires. Ces résultats préliminaires très encourageants ont ouvert la porte à une importante collaboration avec Dr Foss (*Tufts-New England Medical Center*) qui procèdera très prochainement à tester cette nouvelle technologie sur des échantillons de patients atteints de GvHD chronique. Ensuite, deux premières études

cliniques seront menées en parallèle à Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont) et à Boston (Tufts) pour traiter des patients atteints de GvHD chronique.

### 4.3 MARCHÉS ET CONCURRENCE

#### LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

Pour les cas de LMC, une forme de cancer hématopoïétique, le traitement le plus utilisé à ce jour est une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie intensive, suivies d'une greffe de la moelle osseuse provenant d'un donneur compatible. Le Roferon-A<sup>®</sup> ou l'Intron-A<sup>®</sup> (Interferon  $\alpha$ -2b) représente une autre option de traitement qui peut souvent être utilisée seule ou en combinaison d'agents chimiothérapeutiques avant ou à la suite d'une transplantation de moelle osseuse. Le Gleevec<sup>®</sup> (imatinib mesylate) a été introduit sur le marché nord-américain en mai 2001 par Novartis. Ce produit est utilisé maintenant en première ligne de traitement de la LMC.

Malheureusement, la rémission clinique obtenue à la suite de l'utilisation d'une ou des différentes approches thérapeutiques médicalement acceptables est de 3 à 4 ans en moyenne et la cause principale d'échec est le développement, par les cellules tumorales leucémiques, de divers mécanismes de résistance, à plus ou moins brève échéance. C'est le cas pour tous les médicaments indiqués en LMC, incluant le Gleevec. Finalement, environ 50 % des patients ne sont pas éligibles à une transplantation de moelle osseuse de type allogénique.

#### LYMPHOME NON-HODGKINIEN

Le LNH est une autre forme de cancer hématopoïétique qui cible les cellules lymphocytes B et T du système immunitaire. Il en résulte l'apparition de lymphomes principalement constitués de cellules B chez l'adulte (environ 85 % des néoplasmes lymphoïdes). L'approche thérapeutique la plus utilisée est la combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie intensives suivies d'une transplantation de moelle osseuse. Un autre traitement consiste en l'utilisation de Rituxan<sup>®</sup> (rituximab), introduit récemment sur le marché et qui consiste en l'utilisation d'anticorps monoclonaux contre un antigène, le CD20 exprimé dans environ 90 % des cas de LNH de type B. Aux États-Unis, les cas de LNH représentent la sixième plus importante cause de décès reliée au cancer.

Le traitement Theralux<sup>™</sup> est basée sur une greffe autologue, soit la greffe de sang périphérique provenant du patient lui-même préalablement traité pour en éliminer les cellules cancéreuses (approche « *ex vivo* »). Ce traitement est donc tout indiqué pour les patients réfractaires aux traitements conventionnels et pourrait représenter pour ces patients une option valable de traitement. Ainsi donc, Theralux<sup>™</sup> s'adresserait à une population de patients souffrant de LMC ou LNH qui requièrent une greffe, population que l'on estime à plus de 20 000 personnes.

#### RÉACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE

Présentement, il n'existe pas de traitement efficace contre les maladies chronique et aiguë du greffon contre l'hôte. Des immunosuppresseurs ou des corticostéroïdes sont souvent utilisés pour réduire l'incidence de ces maladies. Cependant, la toxicité et le développement de la résistance à ces médicaments sont souvent observés.

La compagnie Therakos qui utilise un procédé similaire au Theralux™ a commencé des études cliniques pour obtenir des approbations sur ces indications. Leur système utilise un agent intercalant d'ADN et de la lumière UVA.

#### **4.4 EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES**

##### LES INSTRUMENTS MÉDICAUX

En 1998, le Canada a adopté un nouveau règlement sur les instruments médicaux régissant la vente, l'importation et la publicité des instruments médicaux, de manière à assurer qu'ils soient sûrs et efficaces. On s'est employé à élaborer des exigences alignées sur celles des partenaires commerciaux internationaux du Canada. En vertu de ce règlement, les instruments médicaux sont répartis dans les classes I à IV, selon la nature plus ou moins intrusive de l'appareil et les risques associés à son usage, les produits de classe III et IV comportant le degré de risque le plus élevé.

##### TRAITEMENT PHOTODYNAMIQUE AVEC THERALUX™

Au Canada, la DPT classe le Theralux™ à titre d'instrument médical de classe IV. Cette classification requiert la certification ISO 13485/13488 et une étude clinique afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement photodynamique avec Theralux™. Celmed vient d'obtenir le renouvellement de cette importante certification reçue pour la première fois lors de l'exercice précédent. L'approbation de la DPT pour cette catégorie de produits est relativement rapide.

Aux États-Unis, la FDA considère le traitement photodynamique comme nouveau médicament en premier lieu. La classification « instrument médical » est secondaire, quoique requise également. Ainsi donc, le produit Theralux™ est considéré aux États-Unis une combinaison médicament/instrument médical.

En Europe, le produit Theralux™ est également classé comme produit de combinaison. Cette classification est sensiblement comparable à celle qu'on trouve aux États-Unis. Celmed a également besoin d'obtenir une certification ISO 13485.

#### **4.5 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE**

La politique de Celmed relative à son portefeuille de brevets est la même que celle adoptée par Theratechnologies. À ce jour, Celmed compte dix (10) brevets émis et vingt-quatre (24) demandes de brevets en cours.

Theralux™ est composé de deux éléments, soit l'appareil photodynamique et la molécule photosensible TH9402, tous deux protégés par brevets. Celmed est titulaire de trois (3) brevets portant sur l'appareil, et plusieurs demandes sont en cours. Celmed détient la licence exclusive

de l'Université de Montréal en ce qui concerne la molécule photosensible, pour laquelle trois (3) brevets ont été émis et d'autres demandes sont en cours.

Quant à la marque de commerce Theralux™, Celmed a fait des demandes pour son enregistrement dans les marchés principaux.

#### **4.6 RESSOURCES HUMAINES**

Celmed comptait, au 30 novembre 2003, 49 employés, dont 33 font partie de l'équipe de recherche et développement et 19 détiennent des diplômes d'études supérieures (M.Sc., Ph.D. et MD).

Celmed bénéficie également des services de scientifiques de renommée qui travaillent contractuellement à divers projets, selon les besoins.

#### **4.7 INSTALLATIONS**

Celmed exerce ses activités au 2310, boulevard Alfred-Nobel dans le Technoparc Saint-Laurent, où est situé son siège social, dans des locaux qu'elle sous-loue de Theratechnologies. Ces locaux abritent des bureaux et laboratoires, construits spécifiquement selon ses besoins.

De plus, en octobre 2002, Celmed a conclu une entente concernant la location de locaux au 2525, avenue Marie-Curie, situés également dans le Technoparc Saint-Laurent. Ces locaux abritent des bureaux et des laboratoires additionnels construits également spécifiquement selon ses besoins.

#### **4.8 ENVIRONNEMENT**

Les exigences en matière de protection de l'environnement n'ont pas, à la connaissance de Celmed, d'impact financier ou opérationnel important sur les dépenses en immobilisation, sur les bénéfices ni sur la position concurrentielle de Celmed dans le cours normal de ses activités d'exploitation.

## RUBRIQUE 5 ADMINISTRATEURS ET MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION

### 5.1 ADMINISTRATEURS

Le tableau qui suit indique le nom de chaque administrateur, sa province ou état et son pays de résidence, sa fonction principale, sa position dans la Société (s'il y a lieu), l'année où il est devenu administrateur de la Société pour la première fois ainsi que le nombre d'actions ordinaires dont il est propriétaire véritable, directement ou indirectement, ou sur lesquelles il exerce un contrôle ou une emprise.

<b>ADMINISTRATEURS</b>			
<b>Nom, province ou état et pays de résidence</b>	<b>Fonction principale</b>	<b>Administrateur depuis</b>	<b>Nombre d'actions ordinaires</b>
A. Jean de Grandpré <sup>†§</sup> Québec, Canada	Président du conseil de la Société	1993	35 100
André de Villers Québec, Canada	Vice-président du conseil de la Société Président et chef de la direction de Celmed BioSciences Inc. (filiale de la Société)	1993	1 834 050 <sup>1)</sup>
Gilles Cloutier <sup>§</sup> Caroline du Nord, Etats-Unis	Administrateur de diverses sociétés	2003	--
André Delambre <sup>*§</sup> Québec, Canada	Vice-président exécutif, finances et administration Les Productions Feeling inc. (Maison de production)	2000	4 200
Monique Lefebvre <sup>†§</sup> Québec, Canada	Administratrice de diverses sociétés	2002	2 000
Paul Pommier <sup>*†§</sup> Québec, Canada	Administrateur de diverses sociétés	1997	40 100
Henri A. Roy Québec, Canada	Président du conseil et président-directeur général Société générale de financement du Québec (fonds de capital de développement)	2004	--
Jean-Denis Talon <sup>*§</sup> Québec, Canada	Président du conseil AXA Canada (Société d'assurances)	2001	5 400
Luc Tanguay Québec, Canada	Président et chef de la direction de la Société	1993	25 000

- 1) De ce nombre, 1 407 125 actions sont détenues par CEMA – Consultant en médecine appliquée inc., une compagnie contrôlée par André de Villers, 319 792 actions sont détenues par 9032-3445 Québec inc., une compagnie contrôlée par CEMA – Consultant en médecine appliquée inc., 83 333 actions sont détenues par 2971020 Canada inc., une compagnie contrôlée par André de Villers et 23 800 actions sont détenues directement par André de Villers

§ Membre du comité de nomination des administrateurs.

† Membre du comité de rémunération.

\* Membre du comité de vérification.

## NOTES BIOGRAPHIQUES DES ADMINISTRATEURS

### A. Jean de Grandpré

Président du conseil de la Société

En septembre 1996, A. Jean de Grandpré a été nommé président du conseil d'administration de la Société où il siégeait en tant qu'administrateur depuis octobre 1993. M. de Grandpré a été président du conseil et chef de la direction de Bell Canada et président du conseil et chef de la direction de BCE. Il a également été administrateur de sociétés canadiennes et américaines, notamment Northern Telecom Limitée et Chrysler Corporation.

### André de Villers

Vice-président du conseil de la Société

Président et chef de la direction de Celmed BioSciences inc.

Depuis 1993, le Dr de Villers a occupé successivement les fonctions de président et directeur de la recherche et du développement, président-directeur général, et président et chef de la direction de la Société. Depuis mai 2002, il occupe le poste de vice-président du conseil de la Société. Il est président et chef de la direction de Celmed BioSciences inc., une filiale de la Société, depuis mars 2003. Le Dr de Villers siège aux conseils d'administration de TS03 et de H3 Pharma.

### Gilles Cloutier

Administrateur de sociétés

Le Dr Gilles Cloutier cumule plus de trente ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique, dont cinq années auprès de sociétés de recherche contractuelle offrant un appui stratégique à l'industrie biotechnologique et pharmaceutique. Le Dr Cloutier a été président du conseil et chef de la direction des affaires chez MoliChem Medicines, de 2001 à 2003. Il a été président et chef de la direction de Northern Therapeutics, de 2000 à 2002 et vice-président exécutif, fondateur et administrateur de United Therapeutics Corporation de 1997 à 2002. Dr Cloutier siège sur les conseils d'administration de BioSyntech, Vital States, Dacha Capital et Formated.

### André Delambre

Vice-président exécutif, finances et administration, Les Productions Feeling inc.

M. Delambre est vice-président exécutif de Productions Feeling depuis septembre 1998.

Auparavant, il était associé à l'étude d'experts comptables et conseils, Samson, Bélair, Deloitte & Touche.

### Monique Lefebvre

Administratrice de sociétés

Madame Monique Lefebvre est membre des conseils d'administration de Transcontinental, ART Recherches et Technologies Avancées et de Desjardins Sécurité Financière. Elle siège également au conseil du Centre d'accès à l'Information Juridique du Barreau du Québec et au conseil des gouverneurs de la Fondation canadienne pour l'innovation. Madame Lefebvre a occupé les fonctions de présidente du Comité de transition de Montréal et de présidente directrice générale du Centre de recherche informatique de Montréal (CRIM). Elle a aussi occupé des postes clés au sein de grandes entreprises, dont celui de présidente de Québecor

Multimedia et de vice-présidente, Québec et Atlantique-Canada, Ericson Canada de 1998 à 2001. Titulaire d'un Ph.D. en psychologie cognitive, madame Lefebvre fut aussi doyenne puis vice-rectrice à l'enseignement et à la recherche dans une université montréalaise de 1983 à 1991.

Paul Pommier

Administrateur de sociétés

M. Paul Pommier a œuvré pendant plus de 25 ans à la Financière Banque Nationale où il a occupé, jusqu'en 1997, diverses fonctions dont celle de premier vice-président exécutif au financement corporatif et gouvernemental. Au cours de sa carrière, il a, entre autres, dirigé les opérations de financement public et privé, les fusions et acquisitions ainsi que les activités de mise en marché des nouvelles émissions.

Henri A. Roy

Président du conseil et président-directeur général, Société générale de financement du Québec

Avant de se joindre à la Société générale de financement du Québec en mai 2003, M. Roy occupait depuis l'an 2000, le poste de président du conseil et chef de la direction de HDR Capital. De 1986 à 2000, M. Roy était directeur fondateur et vice-président principal de Cambior (producteur aurifère international). M. Roy a siégé au conseil d'administration de nombreuses sociétés, dont Domtar, Quebecor, Banque Laurentienne, BCE Mobile, Memotec, Téléglobe, BCE Development, Cambior et Provigo.

Jean-Denis Talon

Président du conseil et chef de la direction, AXA Canada

M. Jean-Denis Talon compte plus de vingt ans d'expérience au sein de la société AXA Assurances. Au cours de sa carrière, il a occupé les postes de président et chef de la direction, AXA Assurances, et de président du conseil et président, AXA Canada ainsi que président du conseil et chef de la direction d'AXA Canada. M. Talon est actuellement président du conseil d'AXA Canada. Il est également président du comité des affaires financières au Bureau d'assurance du Canada et administrateur de diverses sociétés reliées au Groupe AXA.

Luc Tanguay

Président et chef de la direction de la Société

En poste avec la Société depuis 1996, M. Luc Tanguay a occupé successivement les fonctions de premier vice-président et chef de la direction financière, et président et chef de l'exploitation et de la direction financière. Depuis mai 2002, il est président et chef de la direction de la Société. Avant de se joindre à la Société, M. Tanguay travaillait en financement des sociétés à la Financière Banque Nationale. M. Tanguay est membre des conseils d'administration de Celmed BioSciences, d'Andromed, d'Ecopia BioSciences et de Genome Québec.

#### DECLARATION SUR LES ANTECEDENTS DES ADMINISTRATEURS

En vertu de la nouvelle réglementation sur les obligations d'information continue des émetteurs assujettis, la Société doit déclarer si un candidat a été administrateur ou dirigeant d'une société qui a été visée par une interdiction en vertu des lois sur les valeurs mobilières ou qui a dû

recourir à la protection de la législation sur la faillite ou l'insolvabilité. Un seul candidat a exercé une fonction qui doit être déclarée. Paul Pommier a siégé au conseil d'administration de Royal Aviation inc. jusqu'en mars 2001, date de son acquisition par Canada 3000 inc. Par la suite, à la fin de 2001, Canada 3000 et ses filiales, dont Royal Aviation, ont fait cession de leurs biens en vertu de l'article 49 de la *Loi sur la faillite et l'insolvabilité (L.R. 1985, ch. B-3)*.

## **5.2 MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION**

Le tableau qui suit indique le nom de chaque membre de la haute direction, sa province ou état et son pays de résidence, son poste ainsi que le nombre d'actions ordinaires dont il est propriétaire véritable, directement ou indirectement, ou sur lesquelles il exerce un contrôle ou une emprise.

---

## MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION

---

<b>Nom, province ou état et pays de résidence</b>	<b>Poste</b>	<b>Nombre d'actions ordinaires de la Société sur lesquelles une emprise est exercée</b>
A. Jean de Grandpré Québec, Canada	Président du conseil de la Société	35 100
André de Villers Québec, Canada	Vice-président du conseil de la Société	1 834 050 <sup>1)</sup>
Luc Tanguay Québec, Canada	Président et chef de la direction	25 000
Thierry Aribat Québec, Canada	Vice-président et chef de la direction scientifique	5 691
Gérald André Québec, Canada	Vice-président, développement corporatif	4 000
Marie-Noël Colussi Québec, Canada	Vice-présidente, finances	5 075
Eckhardt S. Ferdinandi Québec, Canada	Vice-président, recherche préclinique	2 000
Peter McBride Québec, Canada	Vice-président, relations avec les investisseurs et affaires publiques	14 798
Pierre Perazzelli Québec, Canada	Vice-président, services corporatifs et technologies de l'information	2 170
Luc Vachon Québec, Canada	Vice-président, développement de médicaments	3 844

---

- 1) De ce nombre, 1 407 125 actions sont détenues par CEMA – Consultant en médecine appliquée inc., une compagnie contrôlée par André de Villers, 319 792 actions sont détenues par 9032-3445 Québec inc., une compagnie contrôlée par CEMA – Consultant en médecine appliquée inc., 83 333 actions sont détenues par 2971020 Canada inc., une compagnie contrôlée par André de Villers et 23 800 actions sont détenues directement par André de Villers

### NOTES BIOGRAPHIQUES DES MEMBRES DE LA HAUTE DIRECTION

Pour les notes biographiques de A. Jean de Grandpré, André de Villers et Luc Tanguay, veuillez consulter la sous-rubrique 5.1 intitulée « Administrateurs » dans le présent document.

#### Thierry Aribat

Vice-président et chef de la direction scientifique

Co-inventeur du ThGRF, le Dr Thierry Aribat est titulaire d'un Ph.D. de l'Institut national polytechnique de Toulouse, France, et d'un doctorat en médecine vétérinaire de l'Université Paul Sabatier de Toulouse. Il a oeuvré plusieurs années dans l'industrie pharmaceutique, dont

Sanofi (France), et a également été consultant dans les domaines de l'hormone de croissance, des facteurs de croissance et de la cicatrisation. De 1991 à 1997, il était chercheur à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal. Le Dr Atribat est médaillé d'argent de l'Académie vétérinaire de France et lauréat de l'Université Paul Sabatier; il est l'auteur et le coauteur d'un grand nombre d'articles scientifiques et a fait des présentations dans le cadre de plusieurs conférences internationales. En poste chez Theratechnologies depuis 2000, le Dr Atribat a successivement occupé les fonctions de directeur, développement scientifique et commercial, peptides, conseiller scientifique senior, peptides; et vice-président, peptides. Depuis février 2002, il occupe le poste de vice-président et chef de la direction scientifique.

Gérald André

Vice-président, développement corporatif

M. Gérald André possède plus d'une vingtaine d'années d'expérience dans les domaines de la recherche appliquée, de l'innovation technologique et du financement d'entreprises reliés au secteur de la biotechnologie. Avant de se joindre à l'équipe de Theratechnologies, M. André a travaillé à la Société générale de financement du Québec où il a mis sur pied le portefeuille du secteur santé. Il est ingénieur-chimiste de formation, diplômé de l'École Polytechnique de Montréal. Après des études de doctorat à l'Université de Waterloo, il s'est joint au Conseil national de recherches Canada, au sein de la première équipe de chercheurs qui a participé au démarrage de l'Institut de recherche en biotechnologie (IRB) situé à Montréal. Il a également joué une part active dans la mise en place de l'usine pilote de l'IRB. Monsieur André est entré en fonction chez Theratechnologies en juin 2002.

Marie-Noël Colussi

Vice-présidente, finances

Mme Marie-Noël Colussi est diplômée de l'Université du Québec à Montréal en administration des affaires. Avant de se joindre à Theratechnologies, Mme Colussi a oeuvré pendant huit ans chez KPMG, un important cabinet comptable. Elle possède une solide expérience en comptabilité, vérification, contrôle et fiscalité, particulièrement dans le domaine de la Recherche et Développement. En poste chez Theratechnologies depuis mars 1997, elle a successivement occupé les postes de i) directrice, comptabilité et contrôle interne et ii) contrôleur. Depuis février 2002, elle occupe le poste de vice-présidente, finances.

Eckhardt S. Ferdinandi

Vice-président, recherche préclinique

Avant sa nomination au poste de vice-président, recherche préclinique, le 11 décembre 2000, Dr Ferdinandi était directeur du développement préclinique chez Lorus Therapeutics. Il a acquis une grande expérience en recherche et développement au sein d'entreprises pharmaceutiques innovatrices et d'entreprises de recherche contractuelle. Après avoir obtenu son doctorat en chimie organique à l'Université McGill et complété des études post-doctorales au Colorado University, il est entré chez Wyeth-Ayerst afin de mener des recherches en chimie médicinale. S'intéressant ensuite au métabolisme des médicaments, il a supervisé, comme principal associé de recherche, des études précliniques et cliniques sur la pharmacocinétique et la disposition d'une variété de molécules pour fins de soumission CTA et NDA. Il a également oeuvré chez Berlex Laboratories comme directeur du métabolisme et chez CTBR (ClinTrials BioResearch) comme directeur scientifique du métabolisme.

Peter McBride

Vice-président, relations avec les investisseurs et affaires publiques

M. McBride possède plus d'une trentaine d'années d'expérience au sein de différentes industries dans le domaine des communications, des relations avec les investisseurs, de la gestion et des finances. Avant de se joindre à Theratechnologies en juillet 2003, il a occupé des postes de haute direction chez Imasco Limitée, Biochem Pharma ainsi que Ecopia BioSciences. M. McBride détient un baccalauréat en économie de l'Université Carleton à Ottawa.

Pierre Perazzelli

Vice-président, services corporatifs et technologies de l'information

Diplômé de l'Université Laval, M. Perazzelli a acquis une expérience de plus de 20 années dans le domaine de la gestion manufacturière pharmaceutique. Il a occupé, au cours de sa carrière, des postes stratégiques au sein de grandes entreprises pharmaceutiques telles que Bristol Myers Squibb et Laboratoires Abbott. Il a dirigé le laboratoire LAB, un centre de recherche en formulation pharmaceutique et a également œuvré dans le domaine de la production de médicaments génériques. M. Perazzelli est entré en fonction chez Theratechnologies en mai 2000.

Luc Vachon

Vice-président, développement de médicaments

Le Dr Vachon détient un doctorat en biochimie de l'Université Laval (Faculté de médecine) et possède une solide expertise dans le domaine du développement de médicaments. Il a occupé plusieurs postes importants au sein de grandes entreprises pharmaceutiques dont Sandoz Canada (maintenant Novartis) et Nordic Merrell Dow Recherche (maintenant Aventis). Avant de se joindre à Theratechnologies, il était vice-président principal de Cato Research et directeur général de Cato Recherche Canada, une société de recherche contractuelle reconnue. Il occupe également un poste de professeur associé à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.

## **RUBRIQUE 6      EXPERTS**

KPMG comptables agréés agissent à titre de vérificateurs de la Société depuis le 19 octobre 1993. Au cours de l'exercice financier terminé au 30 novembre 2003, ils ont effectué la vérification des états financiers de la Société et émis un rapport des vérificateurs aux actionnaires.

## **RUBRIQUE 7 TITRES DE LA SOCIÉTÉ**

### **7.1 CAPITAL-ACTIONS AUTORISÉ**

La Société est autorisée à émettre un nombre illimité d'actions ordinaires et un nombre illimité d'actions privilégiées émissibles en séries.

Sous réserve des droits antérieurs des porteurs d'actions privilégiées, les porteurs d'actions ordinaires ont droit aux dividendes que déclare le conseil d'administration, à une voix par action aux assemblées d'actionnaires de la Société et, en cas de liquidation ou de dissolution de la Société, de participer à la distribution des éléments d'actif.

Les actions privilégiées ne comportent pas de droit de vote. Les actions privilégiées peuvent être émises en tout temps en une ou plusieurs séries. Les statuts constitutifs de la Société confèrent à son conseil d'administration le pouvoir de fixer le nombre d'actions privilégiées et la contrepartie par action, de même que le pouvoir de déterminer les caractéristiques propres aux actions privilégiées de chaque série (dont les dividendes et les droits de rachat ou de conversion, le cas échéant). Les actions de chaque série d'actions privilégiées auront préséance sur toutes autres actions de la Société, y compris les actions ordinaires, pour ce qui est du versement des dividendes et du remboursement de capital en cas de liquidation ou de dissolution de la Société.

### **7.2 POLITIQUE DE DIVIDENDES**

La politique générale de la Société à l'égard des dividendes est de ne pas en verser en espèces et de conserver les fonds disponibles pour financer sa croissance. Toutefois, le conseil d'administration pourrait décider, à l'occasion, de déclarer un dividende en biens si les circonstances le justifiaient.

La Société a versé en 2000 un dividende spécial à ses actionnaires sous forme d'actions ordinaires d'Ecopia. Pour chaque tranche de sept actions de Theratechnologies qu'ils détenaient à la date de clôture des registres, soit le 12 octobre 2000, les actionnaires ont reçu une action ordinaire d'Ecopia. Outre ce dividende spécial, la Société n'a versé aucun autre dividende depuis sa création.

### **7.3 AGENT DE TRANSFERT**

L'agent de transfert chargé de la tenue des registres de la Société est Trust Banque Nationale qui détient ces registres à ses bureaux de Montréal.

### **7.4 MARCHÉ POUR LA NÉGOCIATION DES TITRES**

Les actions ordinaires de la Société sont inscrites à la cote de la Bourse de Toronto sous le symbole TH.

## 7.5 COURS ET VOLUME DES TRANSACTIONS

Le tableau suivant présente le cours des actions de la Société ainsi que le volume transigé à la Bourse de Toronto.

Période	Cours		Volume
	Haut	Bas	
Décembre 2002	4,90 \$	4,78 \$	18 700
Janvier 2003	4,90 \$	4,65 \$	66 000
Février 2003	4,29 \$	4,15 \$	31 900
Mars 2003	3,90 \$	3,82 \$	16 700
Avril 2003	4,80 \$	4,80 \$	103 300
Mai 2003	6,29 \$	6,20 \$	14 300
Juin 2003	6,05 \$	5,90 \$	32 800
Juillet 2003	6,10 \$	5,90 \$	14 000
Août 2003	5,74 \$	5,55 \$	11 600
Septembre 2003	5,59 \$	5,51 \$	15 000
Octobre 2003	5,34 \$	5,12 \$	94 400
Novembre 2003	5,19 \$	4,85 \$	32 500

## **RUBRIQUE 8      RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES**

Des renseignements complémentaires, notamment sur la rémunération des membres de la haute direction, les options d'achat d'actions et les intérêts de la direction dans des transactions importantes, le cas échéant, sont contenues à la circulaire de procuration de la direction datée du 25 mars 2004 (la « circulaire ») qui accompagne l'avis de l'assemblée annuelle des actionnaires de la Société. L'information financière de la Société figure dans les états financiers comparatifs et le rapport de gestion pour l'exercice terminé au 30 novembre 2003 qui sont inclus dans le rapport annuel 2003 de la Société.

Des renseignements complémentaires concernant la Société sont disponibles sur le site internet SEDAR à l'adresse [www.sedar.com](http://www.sedar.com) ou en adressant une demande à cet effet à Me Geneviève Dubuc, secrétaire de la Société, au 2310, boulevard Alfred-Nobel, Saint-Laurent, province de Québec, H4S 2A4. Sauf lorsque les titres de la Société sont en voie de distribution, conformément à un prospectus, la Société peut exiger d'une personne qui demande une copie de ces documents le paiement de frais raisonnables, si la demande émane d'une personne qui n'est pas un porteur de titres de la Société.

## GLOSSAIRE

Le glossaire suivant donne la signification de certains termes utilisés dans l'industrie pharmaceutique et biopharmaceutique nord-américaine; on a cependant dû recourir à des généralisations pour faciliter la lecture de la présente notice annuelle et ces définitions ne sont pas nécessairement acceptées à toutes fins par l'industrie.

- Analogue :** Molécule semblable à la molécule originale mais modifiée, notamment pour en augmenter l'activité ou la durée d'action.
- Biopharmaceutique :** L'industrie biopharmaceutique regroupe des entreprises dont l'activité principale consiste à étudier les mécanismes et les réactions biologiques dans le but de développer des applications scientifiques, industrielles et commerciales.
- CTA :** Ensemble des données recueillies au cours des études précliniques présentées aux autorités compétentes canadiennes en vue d'obtenir une autorisation formelle de réaliser des études cliniques (« *Clinical Trial Application* »).
- DPT :** Direction des produits thérapeutiques de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada, organisme gouvernemental canadien responsable de la réglementation des médicaments, des matériels médicaux et d'autres produits thérapeutiques destinés au marché canadien, ce qui comprend l'évaluation et la surveillance de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des produits.
- Études cliniques :** Études sur les humains, incluant diverses phases.
- **Phase I :** Études sur un nombre restreint de volontaires en bonne santé visant à déterminer l'innocuité, la tolérance posologique et les propriétés pharmacocinétiques d'un produit. Lorsque l'étude remplit certaines conditions particulières, une phase I peut être réalisée chez des patients (cancer, par exemple).
  - **Phase II :** À l'égard d'une indication donnée, études sur un nombre restreint de patients volontaires visant à évaluer l'efficacité et à établir les effets secondaires du médicament.
  - **Phase III :** À l'égard d'une indication donnée, études sur un plus grand nombre de patients volontaires visant à vérifier l'efficacité et à surveiller les effets indésirables afin de parachever la partie clinique d'un dossier d'enregistrement éventuel.

<b>Études précliniques :</b>	Études sur des animaux permettant d'évaluer les propriétés pharmacologiques, l'efficacité et la toxicité d'un produit, ainsi que des essais « <i>in vivo</i> » de formulation, en vue de soutenir les essais cliniques.
<b>Facteur de croissance :</b>	Facteur stimulant la division et/ou la fonction cellulaire.
<b>FDA :</b>	Organisme gouvernemental américain responsable de la réglementation des produits thérapeutiques destinés au marché américain (« <i>Food and Drug Administration</i> »).
<b>GH :</b>	Hormone de croissance (« <i>Growth Hormone</i> ») ou somatotropine.
<b>GLP :</b>	Bonnes Pratiques de Laboratoire (« <i>Good Laboratory Practices</i> »).
<b>GLP-1 :</b>	Hormone peptidique produite par la muqueuse intestinale en réponse à une ingestion d'aliments (« <i>Glucagon-like peptide-1</i> »). La GLP-1 induit la satiété et stimule le dépôt de glucose dans les tissus, par le biais d'un accroissement de la sécrétion d'insuline.
<b>GMP :</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication (« <i>Good Manufacturing Practices</i> »).
<b>GRF :</b>	Facteur de libération de l'hormone de croissance (« <i>Growth Hormone-Releasing Factor</i> ») ou somatocrine.
<b>Hypophyse :</b>	Glande maîtresse contrôlant la plupart des fonctions endocriniennes.
<b>IGF-1 :</b>	Facteur de croissance lié à la fonction anabolique (« <i>Insulin-like Growth Factor</i> ») ou somatomédine.
<b>Lymphocytes T :</b>	Petits lymphocytes dont la maturation dépend du thymus et qui sont responsables de l'immunité cellulaire. Les lymphocytes T sont impliqués dans la régulation générale de la réponse immunitaire, le rejet des greffes et la prolifération de cellules macrophages. Ils attaquent et détruisent un grand nombre d'agents pathogènes provenant de l'extérieur de l'organisme, comme les bactéries et les virus, ainsi que les cellules provenant de l'intérieur de l'organisme et ayant subi des transformations, comme les cellules cancéreuses. On distingue deux populations de lymphocytes : les lymphocytes auxiliaires et les lymphocytes cytotoxiques.

<b>IND :</b>	Ensemble des données recueillies au cours des études précliniques présentées aux autorités compétentes américaines en vue d'obtenir une autorisation formelle de réaliser des études cliniques (« <i>Investigational New Drug Application</i> ») – Équivalent américain du CTA.
<b>LMC :</b>	Leucémie myéloïde chronique.
<b>LNH :</b>	Lymphome non-hodgkinien.
<b>MPOC :</b>	Maladie pulmonaire obstructive chronique.
<b>NDA :</b>	Ensemble des résultats des études précliniques et cliniques, ainsi que des informations pertinentes au médicament présentés aux autorités compétentes américaines en vue d'obtenir l'autorisation de le commercialiser aux États-Unis (« <i>New Drug Application</i> ») – Équivalent américain du NDS.
<b>NDS :</b>	Ensemble des résultats des études précliniques, cliniques, ainsi que des informations pertinentes au médicament présentés aux autorités compétentes canadiennes en vue d'obtenir l'autorisation de le commercialiser au Canada (« <i>New Drug Submission</i> »).
<b>Peptides :</b>	Les peptides sont des molécules composées de chaînes linéaires d'acides aminés. Ils sont très spécifiques et agissent à faibles doses. Plusieurs de ces composés sont naturellement impliqués dans les processus de régénération cellulaire et tissulaire et sont des acteurs importants de nombreuses fonctions endocriniennes.
<b>Placebo :</b>	Substance non médicamenteuse utilisée dans les études cliniques pour en maintenir le caractère de simple ou double insu.
<b>PTH :</b>	Parathormone. Hormone naturelle sécrétée par les glandes parathyroïdes qui contrôle le métabolisme du calcium et du phosphate dans l'organisme (« <i>Parathyroid Hormone</i> »).
<b>Récepteur G :</b>	Récepteur couplé aux protéines G.
<b>Somatocrinine :</b>	Peptide hypothalamique qui stimule la sécrétion de l'hormone de croissance ou GRF.
<b>Somatomedine :</b>	Facteur de croissance ou IGF-1.
<b>Somatostatine :</b>	Peptide hypothalamique qui inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance.
<b>Somatotropine :</b>	Hormone de croissance ou GH.
<b>ThGLP-1 :</b>	Analogue du GLP-1 développé par la Société.

**ThGRF :** Analogue du GRF développé par la Société.

**ThPTH :** Analogue de la PTH développé par la Société.