



**NOTICE ANNUELLE**

**Exercice terminé le 30 juin 2010**

28 septembre 2010

## TABLE DES MATIÈRES

STRUCTURE DE L'ENTREPRISE .....	5
DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DES ACTIVITÉS DE L'ENTREPRISE .....	6
VUE D'ENSEMBLE .....	6
HISTORIQUE DES TROIS DERNIERS EXERCICES .....	8
Santé humaine .....	8
Santé animale .....	10
Salubrité des aliments .....	11
Recherche et développement .....	12
Financement et désinvestissement .....	13
<i>Désinvestissement</i> .....	13
<i>Laurus</i> .....	13
<i>Placement d'unités</i> .....	14
<i>Aide gouvernementale</i> .....	15
<i>Dette de premier rang</i> .....	16
<i>Endo Pharmaceuticals Inc.</i> .....	16
Propriété intellectuelle .....	17
Autre .....	17
DESCRIPTION NARRATIVE DES ACTIVITÉS DE L'ENTREPRISE .....	18
LES PRODUITS DE SANTÉ HUMAINE ET LEUR DÉVELOPPEMENT .....	18
Recherche et développement .....	18
<i>Complexe ADN de la paroi cellulaire mycobactérienne (MCC)</i> .....	18
<i>Le MCC pour le cancer de la vessie</i> .....	21
<i>Le MCC pour d'autres indications</i> .....	22
<i>Oligonucléotides</i> .....	22
Analyse du marché .....	23
<i>Le MCC</i> .....	23
Concurrence .....	26
<i>Oncologie</i> .....	26
<i>Uro-oncologie</i> .....	26
<i>Cancer de la vessie</i> .....	27
Cadre réglementaire — Santé humaine .....	27
<i>Canada</i> .....	28
<i>États-Unis</i> .....	30
<i>Union européenne</i> .....	31
<i>Généralités</i> .....	31
LES PRODUITS DE SANTÉ ANIMALE ET LEUR DÉVELOPPEMENT .....	32
Produits .....	32
<i>Produits visant la reproduction et la transplantation d'embryons</i> .....	32
<i>Produits immunostimulants : extrait de la paroi cellulaire mycobactérienne (MCWE)</i> .....	34
<i>Produits à base de hyaluronane</i> .....	35
<i>Anticorps polyclonal</i> .....	35
<i>Produits de santé naturels et nutritionnels</i> .....	35
Recherche et développement .....	36
<i>Produits visant la reproduction et la transplantation d'embryons</i> .....	36
<i>Immunostimulants</i> .....	37
<i>Vaccins</i> .....	37
Analyse du marché .....	37
Concurrence .....	38

Cadre réglementaire .....	38
<i>Canada</i> .....	38
<i>États-Unis</i> .....	39
<i>Union européenne</i> .....	41
UNITÉ DE LA SALUBRITÉ DES ALIMENTS .....	41
Produits candidats au développement .....	41
<i>Econiche<sup>MC</sup> : Vaccin contre l'E. coli O157 destiné aux bovins</i> .....	41
Recherche et développement .....	44
Ventes et commercialisation .....	44
Concurrence .....	45
Cadre réglementaire .....	45
PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE .....	46
STRUCTURE DU CAPITAL .....	47
MARCHÉ POUR LA NÉGOCIATION DES TITRES .....	48
POLITIQUE ET HISTORIQUE EN MATIÈRE DE DIVIDENDES .....	49
RESSOURCES HUMAINES ET INSTALLATIONS .....	49
RISQUES ET INCERTITUDES .....	51
<i>Premiers stades de développement</i> .....	51
<i>Flux de trésorerie et ressources financières</i> .....	51
<i>Risque associé aux devises étrangères</i> .....	52
<i>Réglementation gouvernementale</i> .....	52
<i>Résultats des essais cliniques</i> .....	53
<i>Questions relatives à la propriété intellectuelle</i> .....	53
<i>Concurrence</i> .....	54
<i>Dépendance envers des partenaires de collaboration, des concédants de licences et d'autres personnes</i> .....	54
<i>Responsabilité éventuelle du fait du produit</i> .....	55
<i>Personnel clé</i> .....	55
<i>Fournisseurs</i> .....	55
<i>Unités de production</i> .....	55
<i>Volatilité du cours des actions, absence de dividendes et fluctuation des résultats trimestriels</i> .....	55
ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS .....	56
Comités du conseil d'administration .....	63
CONFLITS D'INTÉRÊTS .....	64
MEMBRES DE LA DIRECTION ET AUTRES PERSONNES INTÉRESSÉS DANS DES OPÉRATIONS IMPORTANTES .....	64
INFORMATION SUR LE COMITÉ DE VÉRIFICATION .....	65
La charte du comité de vérification .....	65
Composition du comité de vérification .....	65
Formation et expérience .....	65
Politiques et procédures d'approbation préalable .....	66
Honoraires pour les services des vérificateurs externes .....	66
<i>Honoraires pour la vérification</i> .....	66
<i>Honoraires pour services liés à la vérification</i> .....	66

<i>Honoraires pour services fiscaux</i> .....	66
<i>Autres honoraires</i> .....	66
AGENT DES TRANSFERTS .....	66
CONTRATS IMPORTANTS.....	66
RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES.....	68

## BIONICHE LIFE SCIENCES INC.

### STRUCTURE DE L'ENTREPRISE

Dans la présente notice annuelle, à moins que le contexte n'exige une interprétation différente, Bioniche Life Sciences Inc., et toutes ses filiales, si le contexte l'exige, sont appelées « Bioniche » ou la « Société ».

Bioniche Life Sciences Inc. a été créée le 1<sup>er</sup> septembre 1999, suite à la fusion de Bioniche Inc., Renaissance Life Sciences Inc. et Vetrepharm Animal Health Inc. aux termes de clauses d'arrangement délivrées en vertu de la *Loi canadienne sur les sociétés par actions*.

À l'heure actuelle, la Société emploie environ 211 personnes et possède trois unités opérationnelles : la santé humaine, la santé animale et la salubrité des aliments.

Antérieurement, la gestion de la santé humaine se faisait par l'intermédiaire de Bioniche Therapeutics Limited, une filiale en propriété exclusive de la Société. Cette filiale menait également les activités de recherche et de développement pour la Société. Le 30 juin 2007, pour les besoins de la planification opérationnelle, la Société a décidé de transférer l'actif et le passif de Bioniche Therapeutics Limited à la Société et de liquider cette filiale. Les activités liées au domaine de la santé humaine, ainsi qu'à la recherche et au développement, sont à présent accomplies directement par la Société. À l'interne, on continue à utiliser le nom de Bioniche Therapeutics pour cette section opérationnelle de la Société. En vertu d'un accord (« Accord ») de licence, de développement et d'approvisionnement avec Endo Pharmaceuticals Inc., la Société a établi une filiale en propriété exclusive aux États-Unis, Bioniche Urology Inc., par l'intermédiaire de laquelle les transactions liées à l'accord peuvent être effectuées. La gestion de la santé animale se fait par l'intermédiaire de quatre filiales en propriété exclusive de la Société, à savoir Bioniche Animal Health Europe Limited; Bioniche Animal Health USA, Inc.; Bioniche Animal Health (A/Asia) Pty. Ltd. et Bioniche Animal Health Canada Inc.

La gestion de la salubrité des aliments est directement faite par la Société, par l'intermédiaire d'une unité qui s'appelle Bioniche Food Safety.

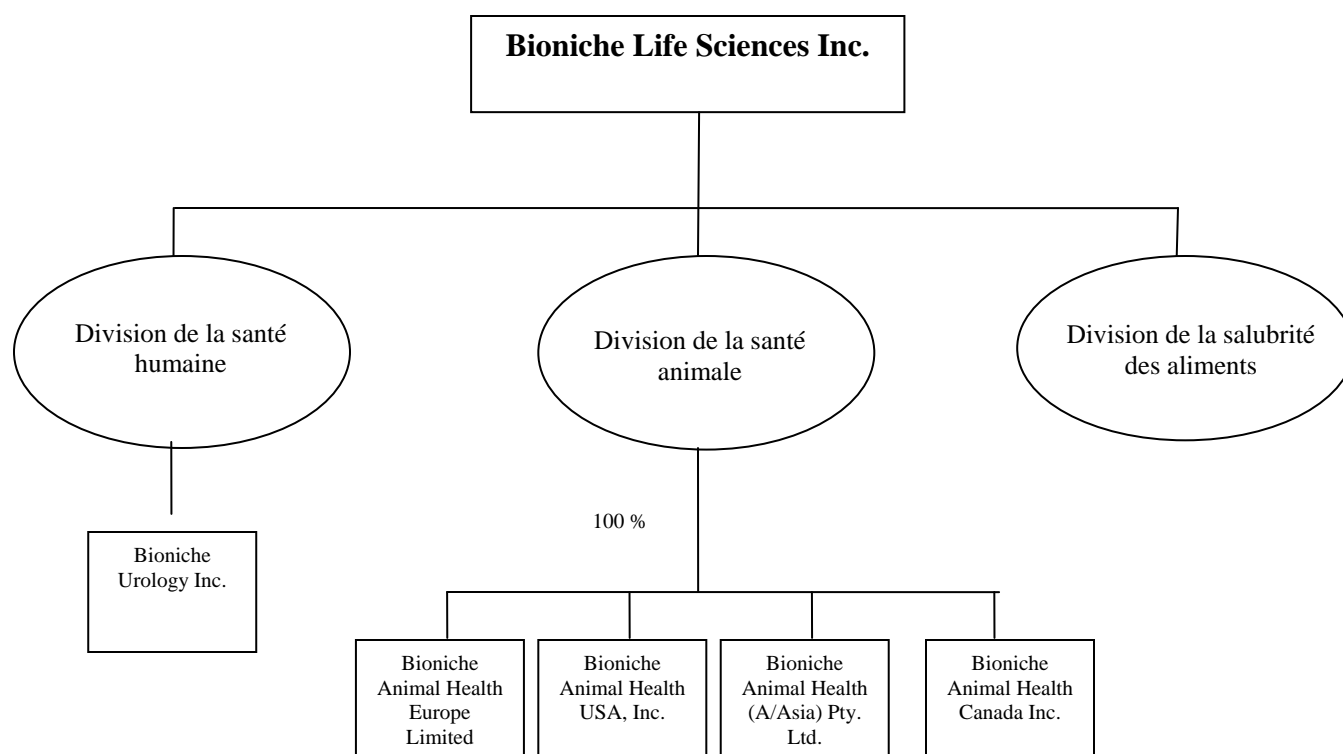
Les bureaux principaux et le siège social de la Société se trouvent au 231 Dundas Street East, P.O. Box 1570, Belleville, Ontario.

La liste qui suit présente les principales filiales directes et indirectes de la Société au 30 juin 2009 :

<b>Filiale</b>	<b>Territoire de constitution</b>	<b>Pourcentage des titres avec droit de vote appartenant directement ou indirectement à la Société</b>	<b>Pourcentage des titres sans droit de vote appartenant directement ou indirectement à la Société</b>
Bioniche Animal Health USA, Inc.	États-Unis	100 %	s.o.
Bioniche Animal Health (A/Asia) Pty. Ltd.	Australie	100 %	s.o.

<b>Filiale</b>	<b>Territoire de constitution</b>	<b>Pourcentage des titres avec droit de vote appartenant directement ou indirectement à la Société</b>	<b>Pourcentage des titres sans droit de vote appartenant directement ou indirectement à la Société</b>
Bioniche Animal Health Canada Inc.	Ontario	100 %	s.o.
Bioniche Animal Health Europe Limited	Irlande	100 %	s.o.
Bioniche Urology Inc.	Delaware	100 %	s.o.

Le tableau qui suit présente les participations de la Société et de ses principales filiales :



## DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DES ACTIVITÉS DE L'ENTREPRISE

### VUE D'ENSEMBLE

Bioniche est une société biopharmaceutique canadienne qui développe, fabrique et commercialise des produits exclusifs pour les marchés de la santé humaine et animale du monde entier.

La section de la santé animale de la Société a été fondée en 1979 par Graeme McRae, qui estimait que les grandes sociétés pharmaceutiques vétérinaires ne consacraient pas suffisamment de temps à la recherche pour mettre au point d'autres traitements que les antibiotiques pour soigner les maladies du

bétail. M. McRae était persuadé qu'il existait sûrement des façons plus adaptées pour traiter les maladies animales et qui n'entraînaient pas les problèmes liés à l'utilisation des antibiotiques, comme la présence de résidus dans la chaîne alimentaire et le développement de souches bactériennes résistantes. En 1992, une usine irlandaise de produits injectables stériles et l'application chez l'humain des technologies d'origine ont été fusionnées pour former une société distincte cotée en bourse, appelée Bioniche Inc. À partir du 1<sup>er</sup> septembre 1999, toutes ces activités ont été réunies sous le nom de Bioniche Life Sciences Inc.

L'unité de la santé humaine, appelée Bioniche Therapeutics, est principalement exploitée à partir des installations de production et de recherche qui se trouvent à Montréal, au Québec; et elle comprend environ 63 employé(e)s spécialisé(e)s. Elle développe des technologies exclusives pour le domaine de la médecine humaine. La stratégie de la Société est de développer ses traitements au moyen d'une validation de principe clinique et par la suite, le cas échéant, de conclure des alliances pour compléter les études cliniques et obtenir l'approbation réglementaire. Le principal objectif de cette unité est de développer la technologie exclusive de la Société pour le complexe ADN de la paroi cellulaire mycobactérienne (« MCC ») pour traiter les cancers et, d'ailleurs, ses activités liées au développement clinique et à la recherche visent principalement à appuyer les efforts de commercialisation visant cette technologie.

L'unité de la santé animale, appelée Bioniche Animal Health, est principalement exploitée à partir du siège social de la Société, qui se trouve à Belleville, en Ontario, et qui comprend aussi des installations destinées au développement des produits et à la production. D'autres installations visant la commercialisation et la production des produits de santé animale se trouvent à Athens, dans l'état de Géorgie; à Pullman, dans l'état de Washington; et à Armidale, en Australie. Il y a aussi un bureau de commercialisation en Irlande. L'unité de la santé animale est chargée de développer, de fabriquer et de commercialiser des produits biopharmaceutiques vétérinaires à l'échelle mondiale. La direction de la Société pense qu'à présent Bioniche Animal Health est la plus importante société biopharmaceutique appartenant à des intérêts canadiens dans le domaine de la santé animale.

L'unité de la salubrité des aliments, appelée Bioniche Food Safety, a été créée en juillet 2001 et est exploitée à partir des installations de la Société qui se trouvent à Belleville, en Ontario. Elle est chargée de la recherche, du développement, de la fabrication et de la commercialisation des produits biopharmaceutiques vétérinaires visant à accroître la salubrité des aliments et de l'eau dans le monde. La principale initiative de cette unité est le développement et la commercialisation d'un vaccin pour les bovins visant à réduire la propagation de la bactérie entéro-hémorragique *E. coli* O157 qui peut être mortelle chez l'humain. Cette unité possède également d'autres produits qui se trouvent à un stade précoce de développement.

Au 30 juin 2010, environ 74 employé(e)s travaillaient dans les unités de la santé animale et de la salubrité des aliments, y compris dans les installations de production de ces dernières. De plus, il y a environ 74 employés qui appuient toutes les unités de l'entreprise et les besoins généraux de la Société.

## HISTORIQUE DES TROIS DERNIERS EXERCICES

### Santé humaine

Le programme de développement clinique de la Société visant la santé humaine est axé sur la technologie du MCC pour le traitement des cancers, et le développement clinique et les activités de recherche qui y sont liées sont principalement centrées sur l'appui associé à la commercialisation de cette technologie.

Le premier produit de la Société fondé sur la technologie MCC, dont la marque de commerce est *Urocidin*<sup>MC</sup>, est une suspension stérile de MCC utilisée dans le traitement du cancer de la vessie sans envahissement musculaire, et administrée à l'aide d'une injection transurétrale dans la vessie. Les essais cliniques de phase I et II de la Société, au cours desquels on a utilisé des formulations antérieures de MCC pour traiter des cancers de la vessie sans envahissement musculaire ont été menés et ont donné des résultats positifs.

À l'heure actuelle, la Société mène son programme clinique de phase III approuvé par la United States Food and Drug Administration (« FDA ») avec la participation des experts cliniques internationaux suivants :

- Le chercheur principal international est le docteur Alvaro Morales, professeur émérite en urologie à la Queen's University de Kingston, en Ontario. On doit au docteur Morales l'introduction du traitement qui constitue la norme de soin actuelle pour le cancer de la vessie, appelé le bacille Calmette-Guérin (« BCG »). Il a publié plus de 260 articles approuvés par ses collègues et il a aussi été l'investigateur principal des essais cliniques de phase I et II de la Société.
- L'investigateur principal pour l'Amérique du Nord est le docteur Harry Herr, urologue et oncologue/fellow au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de la ville de New York, dans l'état de New York. Globalement, Sloan-Kettering est considéré comme étant un des premiers centres anticancéreux du monde, et le docteur Herr est un éminent oncologue urologue, qui a publié plus de 170 articles approuvés par ses collègues et a eu de multiples rôles de leadership.

Le premier essai clinique concerne *Urocidin*<sup>MC</sup> dans le traitement des patients qui n'ont pas réagi positivement (ont été réfractaires) au BCG, le traitement qui constitue la norme de soin actuelle pour le cancer de la vessie. Le BCG est un vaccin composé de *Mycobacterium bovis* atténué et vivant, un pathogène qui cause la tuberculose chez le bétail et peut provoquer une maladie chez les humains. Chez de tels patients, le BCG est grandement inefficace, lorsqu'il est utilisé en tant que traitement, et on s'attend à un faible taux de réponse clinique. De plus, de nombreux effets secondaires sont associés au traitement par le BCG. Ces facteurs ont poussé Bioniche à estimer qu'il fallait trouver un traitement plus efficace et mieux toléré pour les patients atteints d'un cancer de la vessie réfractaire au BCG.

En réponse à la demande de présentation de drogue nouvelle de la Société, la FDA a accordé la désignation « accélérée » à ce premier essai en avril 2006. Cela signifie que la Société peut s'attendre à une accélération du processus de révision par la FDA dès que l'essai sera terminé. La Société a commencé l'essai en novembre 2006. Pour les besoins de l'enregistrement, on s'attend à ce que les patients qui font partie de l'essai soient évalués, et la FDA a indiqué que le taux de réponse de 12 mois, ainsi que l'innocuité et la tolérabilité, seront les résultats pertinents de ce premier essai de phase III. L'ensemble des 31 sites nord-américains ont été qualifiés pour accepter les patients et le recrutement des patients a été terminé en avril 2009. Le comité de surveillance des données sur l'innocuité de l'essai a tenu sa première réunion en août 2007, moment auquel il a révisé les données obtenues jusqu'alors, et il a

recommandé que l'essai continue sans modification. Le comité s'est réuni régulièrement depuis lors et chaque fois il a conclu la même chose.

Les patients des divers sites qui sont admissibles et qui choisiront de participer à cet essai représentent un très petit sous-ensemble des patients d'Amérique du Nord réfractaires au BCG. Dans le but de satisfaire les autorités réglementaires, le protocole de l'essai est bien spécifique et les patients doivent répondre à un grand nombre de critères pour être admissibles. On s'est aperçu plus tard qu'une importante proportion de patients qui semblaient correspondre au profil, en se fondant sur l'évaluation de la pathologie locale (comme la pratique clinique le requiert), étaient en fait atteints d'un cancer de grade différent lors de l'évaluation menée par le pathologiste principal (suivant le protocole de l'essai) et ont donc été éliminés. En fin de compte, plus de 100 patients capables d'être évalués ont été choisis et les possibilités de disqualification exigent que la Société ait aussi des patients de remplacement. Les données concernant tous les patients capables d'être évalués et participants à cet essai, associées aux renseignements supplémentaires sur l'innocuité devant être recueillis dans la cadre d'un essai comparatif, permettront d'obtenir tous les résultats à analyser un an après la fin du recrutement pour l'ensemble des données sur l'efficacité et l'innocuité.

La Société a entamé une nouvelle phase de son programme de développement clinique sur *Urocidin*<sup>MC</sup> avec la signature d'un Accord de licence, de développement et d'approvisionnement avec Endo Pharmaceuticals Inc. (« Endo ») en juillet 2009. Ce partenariat stratégique fournit à la Société une aide financière et un encadrement pour compléter les études cliniques actuelles et futures, les demandes réglementaires pour la FDA et à l'international et la commercialisation d'*Urocidin*<sup>MC</sup>. À l'heure actuelle, la Société fabrique *Urocidin*<sup>MC</sup> et compte continuer à le faire. Endo est basée à Chadds Ford, en Pennsylvanie, et est une société cotée en bourse (ENDP – NASDAQ).

Endo est une compagnie pharmaceutique spécialisée engagée dans la recherche, le développement, la vente et la commercialisation de produits pharmaceutiques sur ordonnance de marques génériques utilisées pour traiter et gérer notamment la douleur, une suractivité de la vessie et le cancer de la prostate. L'histoire d'Endo remonte à 1920. Plus récemment, Endo a recommencé à opérer en tant que division en 1994, est devenue indépendante lors du rachat de l'entreprise par les cadres en 1997 de Dupont Merck Pharmaceutical Company et a commencé à être cotée en bourse en 2000. Depuis lors, Endo a multiplié ses revenus par dix. Endo commercialise ses produits pharmaceutiques de marque aux médecins dans le domaine de la gestion de la douleur, de l'urologie, de la neurologie, de la chirurgie, de l'oncologie, de l'endocrinologie et des soins primaires. Pour obtenir plus d'informations, y compris les communiqués de presse antérieurs, consulter [www.endo.com](http://www.endo.com).

En vertu de l'accord de licence, de développement et d'approvisionnement (« Accord ») avec Bioniche, Endo a obtenu une licence de Bioniche pour obtenir les droits de développer et de commercialiser *Urocidin*<sup>MC</sup> (à présent aussi connu sous le nom d'EN3348) pour le traitement du cancer de la vessie sans envahissement musculaire. Les territoires couverts par cette licence étaient à l'origine les États-Unis, le Mexique et, sous réserve de droits de commercialisation conjoints, le Canada. Cet Accord comprenait aussi une option d'une durée de 12 mois pour élargir le territoire et inclure les droits de commercialisation mondiaux.

En vertu de l'Accord avec Endo, Bioniche a reçu un paiement comptant initial de 20 M\$ US. La Société a également la possibilité de recevoir 110 M\$ US de plus en paiements supplémentaires, liés à l'atteinte de jalons futurs dans les domaines clinique, réglementaire et commercial. Le 6 novembre 2009, la Société a annoncé qu'elle avait rempli ses obligations associées au premier jalon, déclenchant l'obtention d'un paiement de 6 M\$ US d'Endo. Le 12 février 2010, la Société a annoncé l'atteinte de deux jalons supplémentaires et elle a donc reçu une somme additionnelle de 8 M\$ US d'Endo.

En plus des paiements mentionnés ci-dessus, Bioniche a conservé les droits exclusifs de fabrication du produit et recevra un prix de transfert net lié aux ventes pour fournir le produit commercial à Endo. Bioniche pense que cet accord lui offrira une situation économique générale supérieure à ce que la plupart des accords de partenariat du domaine biotechnologique et pharmaceutique procurent, et qu'Endo représente le partenaire idéal pour le développement et la commercialisation en raison de son expertise sur le marché et dans l'industrie.

Le 12 février 2010, Endo a choisi d'exercer son option pour obtenir les droits exclusifs de développer et de commercialiser *Urocidin*<sup>MC</sup> à l'échelle mondiale, en devenant alors responsable du financement de 100 % des coûts de développement clinique externes.

En ce qui concerne la gestion interne, l'Accord donne la possibilité à Endo et à Bioniche de compléter ensemble le développement et la commercialisation d'*Urocidin*<sup>MC</sup>, en vertu des plans concertés et sous la surveillance de comités mixtes.

En dernier lieu, l'Accord prévoit qu'Endo aura le droit d'être la première à négocier les autres indications cliniques de la technologie du MCC, si ces nouvelles indications sont liées à l'urologie ou à une maladie pelvienne. Si Endo choisit de ne pas négocier et que les parties le font à la satisfaction de tous, sur la période établie, la Société n'aura pas d'autres obligations et Endo pas d'autres droits.

Bioniche continuera à examiner les indications futures possibles d'*Urocidin*<sup>MC</sup>, d'autres formulations distinctes du MCC, et elle s'assurera de faire avancer ses autres technologies orientées vers la santé humaine. Les indications futures d'*Urocidin*<sup>MC</sup> et des autres formulations du MCC feront l'objet d'un examen afin de ne pas compromettre le potentiel commercial d'*Urocidin*<sup>MC</sup> en tant que traitement pour le cancer intravésical de la vessie. D'autres formulations distinctes de MCC qui pourraient s'appliquer aux maladies urologiques ou pelviennes seront d'abord offertes à Endo. Les formulations distinctes de MCC ciblant des maladies n'appartenant pas au domaine des maladies urologiques et pelviennes seront développées jusqu'au point où un partenariat deviendra nécessaire ou souhaitable, comme cela sera le cas pour les technologies de Bioniche non liées au MCC visant la santé humaine.

## **Santé animale**

L'unité de santé animale a rapporté des revenus de vente relativement stables au cours des dernières années. Les profits de ces ventes ont été utilisés pour mener plus loin le programme clinique de phase III de la Société qui utilise le MCC dans le traitement du cancer de la vessie et pour le développement de son programme de vaccination contre l'*E. coli* O157 pour le bétail. Il existe également un certain nombre d'autres technologies dans le portefeuille de produits visant la santé animale qui présentent des occasions de croissance pour la Société. Une fois que la Société commencera à rapporter des revenus grâce à ses programmes de santé humaine et de salubrité des aliments, elle sera capable de redistribuer les ressources actuelles et nouvelles dans l'unité de santé animale pour approfondir ces occasions de croissance. La Société continue à explorer les possibilités de partenariats et les occasions de licences réciproques avec d'autres sociétés spécialisées dans la santé animale, pour agrandir son portefeuille actuel de produits.

En juin 2010, la Société a annoncé qu'elle avait signé un accord avec Bayer Animal Health, une division de Bayer Australia Limited, pour la distribution exclusive des produits *Cue-Mate*<sup>MD</sup> et *Pregnecol*<sup>MD</sup> de la Société en Australie. En vertu de cet accord, Bayer Animal Health deviendra le distributeur exclusif des produits *Cue-Mate*<sup>MD</sup> et *Pregnecol*<sup>MD</sup> de Bioniche en Australie. *Cue-Mate*<sup>MD</sup> et *Pregnecol*<sup>MD</sup> sont des produits de grande qualité qui ont fait leurs preuves quant à l'obtention de résultats constants et d'un meilleur rendement de reproduction aussi bien chez les bovins à viande que chez les bovins laitiers. Le marché australien qui compte plus de 15 millions de bovins, reste relativement inexploité, et il est essentiel que *Cue-Mate*<sup>MD</sup> et *Pregnecol*<sup>MD</sup> fassent l'objet d'une sorte d'éducation sur le

marché pour croître. Il est prévu que Bayer aide la Société à élargir son marché et à établir une meilleure présence en Australie.

### Salubrité des aliments

En octobre 2008, la Société a reçu une approbation de licence complète de l'ACIA, ce qui a permis à *Econiche*<sup>MC</sup> de devenir le premier vaccin au monde ayant une licence complète et capable de réduire l'excrétion de la bactérie *E. coli* O157 chez le bétail. L'obtention d'une licence complète a permis à *Econiche*<sup>MC</sup> d'être utilisé sans restriction par les producteurs de bétail et les vétérinaires canadiens.

La Société continue à s'occuper de l'enregistrement du vaccin contre l'*E. coli* aux États-Unis. En février 2008, la Société a reçu un avis du United States Department of Agriculture (USDA) l'avisant que les plus récentes données sur son vaccin contre l'*E. coli* O157 « répondent aux normes d'efficacité attendue » et permettent à la Société d'être admissible à une licence conditionnelle, si la Société suit un certain nombre d'étapes, y compris d'installer une des étapes du processus de fabrication dans des installations aux États-Unis et de développer un protocole d'essai agréé pour appuyer l'obtention d'une licence complète. Une fois que la Société aura reçu une « permission conditionnelle », elle aura un accès complet au marché des États-Unis, avec la seule restriction de ne pas pouvoir utiliser un nom de marque de commerce pour le vaccin. À l'heure actuelle, la Société s'occupe des étapes nécessaires pour les États-Unis et elle espère obtenir une « permission conditionnelle » d'ici la fin de l'année 2010.

La Société fabrique le vaccin contre l'*E. coli* O157 en quantité limitée dans les laboratoires de ses installations de Belleville, en Ontario, afin de répondre à une partie des besoins du marché au cours des premières années de commercialisation. Actuellement la capacité de production est limitée et la Société a besoin de développer davantage ses capacités de fabrication actuelles pour répondre aux besoins d'un marché mondial.

C'est la raison pour laquelle la Société a obtenu 25 M\$ en subventions et prêts gouvernementaux d'Industrie Canada, d'Agriculture et Agroalimentaire Canada, de la Banque de Développement du Canada (BDC) et du ministère du Développement économique et du Commerce de l'Ontario. La Société considère que cela représente une part importante du financement nécessaire pour commencer à augmenter sa production de vaccins dans ses installations de Belleville au cours des deux prochaines années. Cela permettra de produire un minimum de 40 millions de doses du vaccin contre l'*E. coli* O157.

La construction du centre de fabrication des vaccins pour la santé animale et la salubrité des aliments a bien progressé au cours de l'exercice de 2010 et est sur la bonne voie pour être complétée d'ici mars 2011.

Plusieurs études visant à évaluer l'efficacité du vaccin dans des conditions ordinaires ont été menées par la University of Nebraska-Lincoln. Ces études ont montré que le vaccin, une fois sur le terrain, réduisait le nombre de têtes de bétail excréant la bactérie, la quantité de bactérie excrétée, la présence de la bactérie sur la peau des animaux, le nombre d'animaux colonisés par la bactérie et la présence de la bactérie dans l'environnement. Ces résultats et d'autres ont aussi été soumis pour publication dans des revues vétérinaires révisées par des pairs ou des revues du domaine de la salubrité des aliments. En 2009, la Société a annoncé la publication des quatre articles suivants :

- « A Two-Dose Regimen of a Vaccine Against *Escherichia coli* O157:H7 Type III Secreted Proteins Reduced Environmental Transmission of the Agent in a Large-Scale Commercial Beef Feedlot Clinical Trial ». *Foodborne Pathogens and Disease*, volume 5, numéro 5, 2008. Les chercheurs ont conclu que le schéma de deux doses de vaccin réduisait les probabilités de transmission environnementale d'*E. coli* O157 au sein des systèmes commerciaux d'alimentation des bovins.

- « A Two-Dose Regimen of a Vaccine Against Type III Secreted Proteins Reduced *Escherichia coli* O157:H7 Colonization of the Terminal Rectum in Beef Cattle in Commercial Feedlots ». *Foodborne Pathogens and Disease*, volume 6, numéro 00, 2009. Les chercheurs ont conclu que le schéma de deux doses de vaccin réduisait efficacement la probabilité de colonisation par *E. coli* O157 du bétail, alimenté industriellement, au moment de l'abattage.
- « A Randomized Longitudinal Trial to Test the Effect of Regional Vaccination Within a Cattle Feedyard on *Escherichia coli* O157:H7 Rectal Colonization, Fecal Shedding, and Hide Contamination ». *Foodborne Pathogens and Disease*, volume 6, numéro 7, 2009. Les chercheurs ont conclu que le schéma de deux doses de vaccin réduisait efficacement l'excrétion fécale d'*E. coli* O157 et la contamination de la peau du bétail, et que la vaccination du bétail présent dans la région des parcs d'engraissement procurait une meilleure protection contre la contamination de la peau que de mélanger le bétail vacciné et non vacciné.
- « *Escherichia coli* O157:H7 Vaccine Dose-Effect in Feedlot Cattle ». *Foodborne Pathogens and Disease*, volume 6, numéro 7, 2009. Les chercheurs ont conclu que le schéma de trois doses de vaccin réduisait de façon significative la probabilité que le bétail excrète de l'*E. coli* O157 dans ses selles de 65 % par rapport au bétail traité par le placebo.

La Société a reçu le Animal Pharm Industry Excellence Award au Animal Pharm Awards en septembre 2007, pour son vaccin contre l'*E. coli* O157, destiné au bétail. *Econiche*<sup>MC</sup> a reçu une reconnaissance internationale pour le meilleur nouveau produit vétérinaire destiné au bétail à l'échelle mondiale.

## Recherche et développement

Depuis 1981, le docteur Dragan Rogan, agent scientifique vétérinaire en chef de la Société, a rédigé et présenté plus de 121 publications. Au cours des deux dernières années, il a fait des présentations dans le cadre de six conférences internationales et il a co-rédigé plus de 20 articles, présentations et affiches scientifiques pour diverses conférences et revues.

En juin 2008, le docteur Rogan a été invité comme conférencier au 6<sup>e</sup> congrès de microbiologie médicale qui s'est tenu à Belgrade, en Serbie. Sa présentation s'intitulait « *E. coli* O157:H7 Type III Secretion Proteins are protective antigens which improve food safety by reducing environmental contamination following vaccination of cattle. » Puis, en juillet 2008, il a fait une présentation sur l'utilisation de l'immunomodulation avec le complexe ADN de la paroi cellulaire mycobactérienne (« MCC ») en tant que traitement potentiel pour l'endométrite chez le bétail au 16<sup>e</sup> congrès international sur la reproduction animale qui a eu lieu à Budapest, en Hongrie. Au cours du même mois, il a aussi été invité comme conférencier au XXV World Buiatrics Congress de Budapest, en Hongrie. Il y a fait une présentation sur la vaccination du bétail avec *E. coli* O157:H7, protéines de sécrétion de type III, en tant qu'intervention pré-abattage. En mai 2009, le docteur Dragan Rogan a fait une présentation au 7<sup>e</sup> colloque international intitulé « Shiga Toxin (Verocytotoxin) – Producing *Escherichia coli* Infections » à Buenos Aires, en Argentine. Sa présentation traitait de la vaccination du bétail avec *Escherichia coli* O157:H7, protéines de sécrétion de type III. En septembre 2009, le docteur Rogan a été invité à faire un discours à la conférence commune de l'American Embryo Transfer Association et de l'Association canadienne de transfert d'embryons qui s'est tenue à Montréal, au Québec. Il a fait une présentation sur les occasions de production de gonadotrophines recombinées.

Les publications et les présentations que le docteur Rogan a préparées en collaboration au cours des deux dernières années ont couvert divers sujets scientifiques, y compris la vaccination contre l'*E. coli*,

la superovulation et la superstimulation chez les bovins, l'endométrite équine et bovine et la synchronisation de l'ovulation chez les porcins.

Le 23 juin 2010, la Société a annoncé qu'elle avait conclu un accord exclusif de licence vétérinaire mondiale avec Trophogen. Grâce à ce partenariat, la Société a eu accès à une plateforme de technologie d'hormone super-agoniste brevetée de propriété exclusive développée par Trophogen (avec à l'origine une licence du National Institute of Health) dans le domaine vétérinaire. Au cours de l'année qui vient de s'écouler, la Société a évalué la technologie de Trophogen dans des situations naturelles et a été conquise par ses capacités à favoriser la reproduction. Au départ, cette technologie sera développée en hormone folliculostimulante de nouvelle génération. La Société possède également une option pour obtenir une licence pour d'autres produits de reproduction vétérinaires à l'aide de la technologie d'hormone super-agoniste.

Le 25 août 2010, la Société a annoncé qu'elle avait conclu un accord exclusif de licence mondiale avec l'Université d'Ottawa. Cet accord procure à Bioniche un accès commercial à la technologie de l'Université d'Ottawa pour les produits phytothérapeutiques (produits naturels) et les composants pharmaceutiques pour traiter l'anxiété et les troubles connexes dans le domaine de la santé animale, de la santé humaine et de l'aquaculture. Les chercheurs de l'Université d'Ottawa et leurs collaborateurs de la Universidad Nacional du Costa Rica étudient de près ces produits phytothérapeutiques et ces composants depuis presque 15 ans. L'expertise globale de cette équipe de recherche en botanique, biologie, chimie médicinale et neuroscience a permis de développer cette gamme unique de produits phytothérapeutiques et de composants à partir de sources naturelles. Cette équipe a démontré les forts effets anti-anxiété à l'aide d'études effectuées chez de nombreux modèles animaux. Les données préliminaires d'innocuité et d'efficacité se sont montrées probantes et n'ont présenté aucun des effets secondaires observés lors de l'administration d'autres médicaments contre l'anxiété.

La Société a l'intention, au départ, de développer cette technologie pour fabriquer des produits vétérinaires destinés aux chiens et aux chevaux, pour pouvoir réduire leur niveau d'anxiété sans obtenir les effets secondaires des agents chimiques calmant. Plus tard, la Société pourrait explorer la possibilité d'une application de cette technologie chez l'humain. L'accord de licence comprend un engagement continu envers la recherche à l'Université d'Ottawa.

La Société peut être touchée par des litiges de temps à autre, ce qui pourrait survenir dans le cours normal des affaires. Pour ce qui est de ces réclamations, la Société considère qu'elle a un moyen de défense valable ou qu'elle a pris les dispositions adéquates pour de telles réclamations. La Société considère qu'aucun risque important n'existe à propos du règlement éventuel d'un tel litige.

## **Financement et désinvestissement**

### *Désinvestissement*

En juillet 2009, la Société a vendu son intérêt dans une autorisation réglementaire aux États-Unis visant un produit anesthésiant vétérinaire (*Ketamine*) à la compagnie Bioniche Teoranta, une entité non apparentée, en contrepartie de 883 000 \$ (800 000 \$ US).

### *Laurus*

Le 19 décembre 2007, la facilité de crédit renouvelable de trois ans a été modifiée pour atteindre un maximum de fonds disponibles de 5 500 000 \$ US. Pour ce renouvellement et cette modification, la Société a accepté de payer des frais de 1 M\$ US. Ces frais devaient être payés à la date d'échéance du prêt en décembre 2008 ou au moment où le prêt était entièrement remboursé. Les frais pouvaient être payés en actions ou comptant selon le choix de la Société. Si les frais étaient payés en actions, les actions seraient

au cours moyen pondéré selon le volume sur dix jours, le jour du paiement. Les fonds tirés sont fondés sur 90 % des créances autorisées et 35 % de l'inventaire nord-américain autorisé, à un plafond de 2 500 000 \$ US, plus une somme supplémentaire de 3 000 000 \$ US, dont environ 3 868 374 \$ US étaient tirés en date du 30 juin 2009.

Le 27 mars 2008, la Société s'est prévalu du droit, en vertu de l'accord avec Laurus Master Funds, de rembourser une tranche de 1,75 M\$ US sur sa facilité de crédit renouvelable garantie conclue avec Valens U.S. (anciennement Laurus Master Funds) en actions ordinaires. La conversion s'est effectuée conformément à la formule décrite dans l'accord d'origine et signé en 2005. Les actions étaient au cours moyen sur dix jours, moins 15 %, ce qui équivalait à 2 671 900 actions. De plus, la Société a émis 200 000 droits d'achat d'actions de cinq ans pour acheter des actions ordinaires à un prix d'exercice de 0,77 \$ par action à condition que Valens renonce à certaines restrictions de volume pour ce qui est de la conversion, en vertu de l'accord. Il n'y a eu aucune pénalité liée au remboursement.

Le 9 septembre 2008, la Société s'est prévalu du droit, en vertu de l'accord avec Laurus/Valens, de convertir une tranche de 1,85 M\$ US de sa facilité de crédit renouvelable en actions ordinaires selon un escompte de 15 %, tel que négocié antérieurement, par rapport au cours moyen pondéré selon le volume à dix jours. Cela a mené à l'émission de 4 565 049 actions et 211 429 bons de souscription d'actions de cinq ans, à un prix d'exercice de 0,49 \$ par action. Ces émissions ont été faites à condition que Laurus/Valens renonce à certaines restrictions de volume pour ce qui est de la conversion, en vertu de l'accord. Il n'y a eu aucune pénalité liée au remboursement.

Le prêt de Laurus/Valens devait arriver à échéance le 31 décembre 2008. Le 31 octobre 2008, Laurus/Valens a accepté de prolonger la date d'échéance de trois mois pour la facilité de crédit renouvelable, c'est-à-dire jusqu'au 2 mars 2009. En échange du prolongement de la date d'échéance, un montant supplémentaire de 500 000 \$ US devait être payé en actions ordinaires ou en argent comptant, à la discrétion de la Société.

Le 2 mars 2009, la facilité de crédit est devenue remboursable à la demande du prêteur et, le 27 avril 2009, la date d'échéance a encore été changée pour le 30 juin 2009. Des frais de 400 000 \$ US ont été facturés par le prêteur pour cette modification. Cet argent devait être payé au comptant. Le 22 juin 2009, la date d'échéance a de nouveau été modifiée, et la facilité de crédit est de nouveau devenue remboursable sur demande.

Le 20 juillet 2009, la Société a remboursé sa facilité de crédit au complet à Laurus/Valens, accompagnées de tous les frais connexes impayés d'un montant de 1,9 M\$ US, soit un total de 5,3 M\$ US. Toutes les garanties associées à la dette ont fait l'objet d'une mainlevée.

#### *Placement d'unités*

En mars 2007, la Société a procédé à un placement d'unités, ce qui a permis de réunir un produit brut de 17,5 M\$. Les unités, qui s'élevaient à 1,20 \$, étaient constituées d'une action ordinaire du capital de Bioniche et d'un demi-bon de souscription d'action. Chaque bon de souscription donnait le droit au titulaire d'acheter une action ordinaire supplémentaire de la Société au prix de 1,40 \$ par action pendant une période de deux ans à partir de la clôture du placement. Le syndicat des preneurs fermes mené par Haywood Securities et comprenant Valeurs mobilières Desjardins Inc., a vendu toute l'offre de base de 13 333 333 unités, et a décidé d'exercer une partie de l'option de l'allocation, ce qui a donné un placement global de 14 583 333 unités et de 750 000 bons de souscription, représentant la composante bons de souscription des unités restantes visées par la surallocation. Les placeurs ont reçu une commission de 7 % plus des bons de souscription de rémunération visant l'achat de 7 % des unités, des actions ou des bons de souscription en vertu du placement et de l'allocation, qui pourraient être exercées pendant une période de deux ans à partir de la clôture du placement. La Société avait l'intention d'utiliser environ 10 M\$ du produit pour continuer à financer ses essais de phase III du MCC dans le traitement du cancer de la vessie,

500 000 \$ pour achever l'enregistrement du vaccin contre l'*E. coli* O157 et le reste pour continuer à développer les autres produits et technologies de la Société, et comme fonds de roulement et pour les besoins généraux de l'entreprise. Avec prise d'effet le 31 juillet 2007, la Société a inscrit à la cote les bons de souscription visant l'achat d'actions ordinaires émis dans le placement à la Bourse de Toronto. Le 13 mars 2009, tous les bons de souscription spéciaux et tous les bons de souscription de rémunération émis en vertu de ce placement d'unités ont été radiés. Une fois que les bons de souscription ont été radiés, la Société a prolongé la date d'échéance du 13 mars 2009 au 12 mai 2009. Cependant, les bons de souscription n'ont pas été réinscrits à la TSX et sont depuis lors venus à échéance et n'ont pas été levés.

#### *Aide gouvernementale*

Le 7 septembre 2007, la Société a annoncé qu'elle avait conclu une entente de subvention gouvernementale avec le Programme de développement économique des collectivités rurales (DECOR) de 2 M\$ fondée sur les dépenses admissibles pour le développement du marché lié à son vaccin contre l'*E. coli* O157:H7 destiné au bétail. Au cours de l'exercice financier de 2009, les responsables du programme DECOR ont accepté d'accélérer le financement en passant de 50 % de dépenses admissibles à 70 %, le financement total maximum restant le même. Le 30 juin 2010, la Société a comptabilisé 1 862 110 \$ (2009 – 1 247 260 \$) de cette subvention pour ce qui est des dépenses admissibles engagées depuis le 16 août 2007. En raison de la clause de retenue de 10 % dans cette entente, la Société a actualisé sa créance retenue de 186 211 \$ (2009 – 124 726 \$) à sa juste valeur estimée de 183 600 \$ (2009 – 124 726 \$) à la juste valeur estimée de 183 599 \$ (2009 – 116 221 \$) en utilisant un taux d'actualisation de 5,69 % et l'a classifié en tant que compte débiteur à long terme (note 4(b)). Ce taux d'actualisation sera amorti sur la durée pendant laquelle chaque montant est impayé en utilisant la méthode des intérêts effectifs. Le montant admissible moins le taux d'actualisation a été affecté aux dépenses de commercialisation connexes totalisant 612 771 \$ (2009 – 843 415 \$). Les responsables du programme DECOR ont accepté de reculer la date d'expiration de l'entente au 30 septembre 2011.

Le 18 décembre 2007, la Société a annoncé qu'elle était admissible à recevoir jusqu'à 10 M\$ en financement du gouvernement de l'Ontario sous forme de prêt. Ce prêt octroyé dans le cadre du programme du ministère du Développement économique et du Commerce de l'Ontario (MDEC), intitulé Stratégie d'investissement dans le secteur de la fabrication de pointe vise à financer les dépenses admissibles faites par la Société depuis le 12 avril 2007, pour développer une unité de production pour les vaccins à Belleville, en Ontario. Au cours de la période d'encouragement, qui dure jusqu'au 22 août 2013, le prêt est sans intérêt, si la Société atteint certains objectifs d'ici la fin de la période d'encouragement. Pour refléter l'avantage de la période sans intérêts, le prêt est actualisé à sa juste valeur estimée en utilisant un taux d'actualisation de 6,5 % avec l'actualisation montrée en tant qu'aide gouvernementale. L'actualisation sera amortie sur la portion de la durée sans intérêts en vertu des conditions du prêt, en utilisant la méthode des intérêts effectifs. Aucun remboursement du capital n'est nécessaire au cours de la période d'encouragement. Les intérêts à 5,69 % commencent à s'accumuler le premier jour après la fin de la période d'encouragement. À partir du 22 août 2014, un paiement annuel de 20 % du solde du capital plus les intérêts accumulés jusqu'à cette date doivent être payés. Le prêt est garanti par une sûreté de deuxième rang sur des propriétés, des usines et de l'équipement aux installations de la Société à Belleville, en Ontario. Le 30 juin 2009, une avance reçue en vertu de ce programme pour accélérer l'agrandissement de l'unité de production de vaccin a été retenue en tant qu'encaisse affectée.

Le 20 décembre 2007, la Société a annoncé qu'elle était admissible à recevoir jusqu'à 5 M\$ de fonds du gouvernement fédéral, soit du ministère de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire (Canada), en vertu du programme Agri-débouchés, sous forme d'un prêt visant à financer les dépenses admissibles faites par la Société depuis le 21 septembre 2007 et pour développer l'unité de production de vaccins mentionnée ci-dessus. Le prêt est sans intérêts. Pour refléter l'avantage du statut sans intérêts du prêt le prêt est actualisé à sa juste valeur estimée, à l'aide d'un taux d'actualisation de 13,50 % avec l'actualisation montrée en tant qu'aide gouvernementale. L'actualisation sera amortie sur la durée du prêt,

en utilisant la méthode des intérêts effectifs. Le remboursement du capital commence le 1<sup>er</sup> juillet 2013, avec des paiements de 83 333 \$ par mois. Le 30 juin 2009, une avance reçue en vertu de ce programme pour accélérer l'agrandissement de l'unité de production de vaccin a été retenue en tant qu'encaisse affectée.

Le 30 juin 2010, aucun financement n'avait été avancé en vertu des programmes du MDEC ou Agri-débouchés dont l'utilisation était réservée pour les dépenses admissibles futures liées aux installations de fabrication pour les vaccins (2009 – 1 227 374 \$).

À la date de ce rapport, la Société avait comptabilisé 1 862 110 \$ en vertu de l'aide du Programme de développement économique des collectivités rurales du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario, 3 893 421 \$ en vertu du programme du ministère du Développement économique et du Commerce de l'Ontario intitulé Stratégie d'investissement dans le secteur de la fabrication de pointe et 1 221 393 \$ en vertu du programme Agri-débouchés du ministère de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire (Canada).

La Société a annoncé le 7 février 2008 que 5 M\$ supplémentaires avaient été garantis sous forme de prêt commercial par la Banque de développement du Canada (BDC), remboursable par mensualités de 44 000 \$. Au 30 juin 2010, 1 750 000 \$ a été tiré sur ce prêt. Les sorties de fonds dépassant les 1 750 000 \$ ne seront effectuées que si la Société fait des dépenses admissibles pour le centre de fabrication de vaccins de Belleville, en Ontario. Cette facilité de prêt est garantie par des propriétés, des usines et de l'équipement de la Société qui se trouvent à Belleville, en Ontario, et elle fait l'objet de certains engagements annuels financiers et non-financiers. Ce prêt a un intérêt, payable chaque mois, au taux variable de la BDC (au 30 juin 2009 – 4,25 %) plus 2 %, mais à la demande de la Société le taux du prêt peut devenir fixe au taux variable de base du moment de la BDC. Le 22 avril 2010, les modalités et conditions ont été modifiées pour reporter les paiements mensuels pendant douze mois et pour établir un calendrier de paiement révisé débutant le 1<sup>er</sup> mai 2011, avec un paiement de 20 000 \$, douze paiements de 25 000 \$, treize paiements de 40 000 \$ et cinquante-six paiements de 62 000 \$. Le taux d'intérêt a été augmenté pour correspondre au taux d'intérêt variable de base de la BDC (30 juin 2010 – 4,5 %) plus 2,5 %.

Le 8 juillet 2010, la Société a acquit le droit de recevoir jusqu'à 750 000 \$ sous forme d'un prêt sans intérêt de l'Agence fédérale de développement économique pour l'Ontario pour financer les dépenses admissibles faites par la Société entre le 1<sup>er</sup> avril 2010 et le 31 mars 2011 pour appuyer le développement d'une unité de fermentation pilote. Cette unité fait partie du centre de fabrication de vaccins de la division de santé animale et de salubrité des aliments de la Société. Ce prêt est remboursable par versements mensuels égaux à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2011 sur une période de cinq ans. Le financement lié aux dépenses admissibles s'élevant à 40 000 \$ n'a pas été reçu, en attente de la formalisation de la demande.

#### *Dette de premier rang*

Au 30 juin 2010, la Société avait une dette de premier rang de 1 421 238 \$ comprenant un prêt de 1 062 000 \$ de la Banque de développement du Canada et un prêt hypothécaire de 359 238 \$ auprès d'ANZ Bank en Australie. De plus, la Société avait des contrats de location-acquisition de 1 360 100 \$.

#### *Endo Pharmaceuticals Inc.*

Le 10 juillet 2009, Endo Pharmaceuticals Inc. a obtenu une licence de la Société pour les droits exclusifs de développement et de commercialisation d'*Urocidin*<sup>MC</sup>. En vertu de cet Accord, Endo a payé à Bioniche un paiement initial au comptant de 20 M\$ US. Le 6 novembre 2009, la Société a annoncé qu'elle avait respecté ses engagements qui étaient associés à la première étape-clé, ce qui a déclenché un paiement

d'Endo de 6 M\$ US. Le 12 février 2010, la Société a annoncé l'atteinte de deux jalons supplémentaires et a reçu 8 M\$ US supplémentaires d'Endo. Également, le 12 février 2010, Endo a décidé d'exercer son option visant les droits exclusifs visant le développement et la commercialisation d'*Urocidin*<sup>MC</sup> à l'échelle mondiale. Cette transaction est décrite de façon plus détaillée à la page 8.

## Propriété intellectuelle

La Société a continué d'accroître son portefeuille de propriété intellectuelle au cours des trois dernières années, en obtenant 61 brevets émis dans divers territoires à l'échelle internationale, ayant trait aux technologies exclusives de la Société au cours de cette période. La Société continue d'attacher beaucoup d'importance à la protection à long terme de sa propriété intellectuelle au moyen de brevets, afin de procurer un meilleur rendement aux parties intéressées, au fur et à mesure que les technologies sont commercialisées.

## Autre

En 2001, la Société a conclu deux contrats de prêt avec Partenariat Technologie Canada (PTC), qui fait fonction d'Office des technologies industrielles (OTI), un organisme de service spécial d'Industrie Canada, pour des projets relatifs à la technologie du MCC ainsi que pour la mise au point et la commercialisation du vaccin contre l'*E. coli* O157 destiné au bétail. La Société a fait appel à des conseillers pour l'aider à préparer les demandes de financement, processus qui s'est avéré ardu en raison de la complexité des projets. Le 23 septembre 2005, Industrie Canada a informé la Société que la structure de rémunération de ces conseillers n'était pas conforme à la réglementation gouvernementale et que, par conséquent, la Société était en défaut aux termes de ce programme. La Société a donc conclu ce même jour un règlement avec Industrie Canada en vertu duquel elle devait verser au gouvernement un montant égal à la portion des honoraires des conseillers non conformes au programme, plus les coûts engagés par le gouvernement, ce qui signifie un montant total de 463 974,71 \$ plus les intérêts. Cela a permis à la Société d'être en règle aux termes du programme.

En mars 2007, la Société a accepté de modifier son accord avec l'OTI au sujet du projet sur le MCC. Les modifications comprenaient le report de la date de fin anticipée du projet au 30 septembre 2011 et l'élimination de l'obligation d'émettre un nombre important de bons de souscription visant l'achat d'actions à PTC. En échange, la Société a accepté d'accélérer ses obligations de redevances (plafonnées), qu'elle espère voir survenir entre 2010 et 2015, et d'effectuer des paiements en espèces à PTC. À la signature d'un accord de partenariat ou lors de l'octroi de l'approbation réglementaire visant la commercialisation mais au plus tôt en juin 2010, la Société paiera 960 000 \$ à PTC par an, pendant une période de cinq ans. Cette exigence de remboursement débutera au premier trimestre de l'exercice financier de 2011.

Le 24 juin 2008, la Société a modifié l'accord de contribution de 7,6 M\$ préexistant avec l'OTI pour ce qui est de son vaccin contre l'*E. coli*. Cette modification a prolongé la durée nécessaire pour terminer le travail lié à l'augmentation de la production de vaccins par la Société à Belleville, jusqu'au 31 mars 2013.

Le 21 juin 2010, l'OTI et la Société ont modifié l'entente de contribution concernant le vaccin contre l'*E. coli*. En tant que mesure d'ordre administratif, cette modification a mis à jour les jalons, les activités et les dépenses associées au développement du vaccin.

Enfin, pour répondre aux exigences réglementaires en matière de divulgation et de gouvernance de plus en plus nombreuses à l'égard des sociétés ouvertes, la Société a augmenté le nombre d'administrateurs indépendants siégeant à son conseil au cours des trois dernières années et a élaboré des politiques générales en matière de gouvernance et d'administration. La Société travaille actuellement à la

modernisation de son système comptable et de sa structure pour faciliter au maximum ses objectifs de croissance.

## DESCRIPTION NARRATIVE DES ACTIVITÉS DE L'ENTREPRISE

### LES PRODUITS DE SANTÉ HUMAINE ET LEUR DÉVELOPPEMENT

Bioniche Therapeutics, la division de la santé humaine de la Société, développe des traitements anticancéreux novateurs et de propriété exclusive, destinés aux humains. La stratégie de la Société est de développer ses traitements à l'aide de la validation clinique, puis le cas échéant, d'établir des alliances pour mener les études cliniques, préparer les demandes d'approbation réglementaires et commercialiser les produits. Cela comprend aussi bien les activités pré-cliniques et cliniques. Le point focal des activités a concerné le développement de la technologie exclusive du MCC de la Société visant le traitement du cancer de la vessie et d'autres cancers.

#### Recherche et développement

##### *Complexe ADN de la paroi cellulaire mycobactérienne (MCC)*

Le complexe ADN de la paroi cellulaire mycobactérienne (MCC) est la plateforme technologique phare de la Société. MCC est une composition d'ADN de la paroi cellulaire préparée à partir d'une culture pure de la bactérie *Mycobacterium phlei*. Le complexe de la paroi cellulaire a été fractionné et purifié pour optimiser la présence du composant actif principal de la molécule, l'ADN, qui est au moins partiellement responsable de son activité anticancéreuse immunomodulatrice et directe. Jusqu'à maintenant, la Société a mené ses propres programmes de recherche préclinique et clinique dans ce domaine

La Société a orienté sa recherche préclinique et clinique vers l'utilisation de sa technologie exclusive du MCC pour le traitement du cancer. Ces programmes de recherche ont démontré l'efficacité du MCC en tant qu'agent immunomodulateur et antitumoral dans toutes sortes de modèles. La Société a effectué une percée en recherche en identifiant l'ADN mycobactérien en tant que composant actif principal des préparations de paroi cellulaire de *Mycobacterium phlei*.

Le profil d'activité unique du MCC comprend ce qui suit :

- Activité immunostimulante (monocytes, macrophages, cellules dendritiques), comme le démontre la capacité de déclencher la synthèse de toute une gamme de cytokines et de chimiokines.
- Activité immunitaire adjuvante (vaccin), comme le démontre la capacité de stimuler une réponse immunitaire (productions d'anticorps) contre les antigènes.
- Activité anticancéreuse directe, comme le démontre la capacité de causer un arrêt du cycle cellulaire, d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses et de déclencher l'apoptose d'une vaste gamme de cellules cancéreuses chez l'humain et l'animal.

L'aptitude à agir comme un stimulant immunitaire et à inhiber directement la prolifération des cellules cancéreuses place le MCC dans une catégorie unique, à savoir celle d'un immunomodulateur doté d'une activité chimiothérapeutique. On s'attend à ce qu'un tel profil d'activité ait une application chez les patients qui sont, ou ont le potentiel d'être, immunodéprimés à cause de leur âge ou d'un traitement chimiothérapeutique antérieur. Cela pourrait aussi s'appliquer aux patients atteints d'un cancer résistant à la chimiothérapie conventionnelle, à cause d'une mutation de la régulation du cycle cellulaire ou d'un éventail de résistance à de multiples médicaments.

L'ADN mycobactérien présent dans le MCC déclenche une mort cellulaire programmée (apoptose) des cellules cancéreuses. Le déclenchement de l'apoptose est associé à une inhibition, liée à la dose, de la division des cellules cancéreuses. Cette activité a été démontrée dans une vaste gamme de lignées cellulaires cancéreuses, issues de tumeurs situées dans la vessie, dans le sein, dans le côlon, dans la prostate, dans un mélanome ou dans le cas d'une leucémie. La Société est persuadée que l'aptitude du MCC à déclencher une apoptose des lignées cellulaires cancéreuses, sans égard à la présence d'une mutation dans les gènes suppresseurs de tumeurs et l'expression des phénotypes de résistance à de multiples médicaments, est significative. L'accumulation des mutations des cellules cancéreuses peut souvent mener à une résistance au traitement bien plus importante, rendant tôt ou tard les stratégies chimiothérapeutiques conventionnelles inefficaces, en raison de la toxicité associée à la dose de l'agent chimiothérapeutique requise.

L'aptitude du MCC à interagir avec les agents chimiothérapeutiques pour inhiber la division des cellules cancéreuses dans la vessie humaine a été évaluée. Les données obtenues jusqu'à présent démontrent que le MCC interagit de façon synergétique avec les agents chimiothérapeutiques, offrant ainsi la possibilité d'un traitement combiné, soit en renforçant l'activité du MCC, soit en permettant de suivre un schéma posologique économe pour l'agent chimiothérapeutique.

L'aptitude du MCC d'affecter directement les cultures primaires des cellules cancéreuses de la vessie, plutôt que les lignées cellulaires cancéreuses de la vessie, a été étudiée. Le MCC provoque un arrêt du cycle cellulaire, inhibe la prolifération des cellules, et déclenche une apoptose des cellules. L'aptitude du MCC à déclencher des effets anticancéreux n'a pas semblé être affectée par les mutations des cellules cancéreuses qui sont couramment associées à une résistance à la chimiothérapie ou à l'immunothérapie (données présentées dans le cadre de la 61<sup>e</sup> réunion de l'Association canadienne d'urologie, qui s'est tenue à Halifax, en Nouvelle-Écosse, en juin 2006).

Le MCC incite les macrophages à produire toute une gamme de cytokines, y compris IL-6 et IL-12. On sait qu'IL-12 possède une activité anti-angiogénique (prévention de la formation de vaisseaux sanguins dans les tumeurs) et active les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques qui sont associés aux réponses anticancéreuses. Le MCC agit comme un stimulant immunitaire suite à une administration intra-vésicale, comme le démontre l'augmentation du taux de cytokines dans l'urine, ou suite à une administration systémique, comme le démontre l'augmentation du taux de cytokines dans la circulation. Lorsqu'il est administré dans la vessie d'un patient atteint d'un cancer de la vessie, le MCC suscite l'induction des cytokines, et donne un profil qui semble être distinct de celui du bacille Calmette-Guérin (BCG), le traitement standard actuel pour le cancer de la vessie (données présentées dans le cadre de la 61<sup>e</sup> réunion de l'Association canadienne d'urologie, qui s'est tenue à Halifax, en Nouvelle-Écosse, en juin 2006).

Des nouvelles données comparant l'activité anticancéreuse directe du MCC et du BCG pour lutter contre les lignées cellulaires du cancer de la vessie chez l'humain ont été présentées dans le cadre de la réunion annuelle de l'American Urological Association qui s'est tenue à Anaheim, en Californie, aux États-Unis en mai 2007. Ces données montraient que par rapport au BCG actif, l'activité anticancéreuse du MCC contre trois lignées cellulaires du cancer de la vessie chez l'humain était uniforme et ne nécessitait qu'une courte exposition. À titre de comparaison, l'activité anticancéreuse directe du BCG était variable, et nécessitait un temps d'incubation prolongé ne ressemblant pas à ce qui est habituellement utilisé en clinique. Ces données, associées aux données sur la capacité du MCC à produire les cytokines suite à l'administration intravésicale, montre que le MCC possède un profil d'activité qui le distingue du BCG.

Le potentiel du MCC d'agir comme agent anticancéreux pour d'autres indications oncologiques a été évalué dans le cadre d'une étude préclinique utilisant un modèle de carcinomatose péritonéale du côlon. Ce modèle imite de nombreuses caractéristiques de la carcinomatose péritonéale, associée à un

cancer métastatique colorectal, gastrique, ou du sein, et on sait qu'il répond aux agents anticancéreux immunomodulateurs, comme le lipopolysaccharide (« LPS »), lipide A et le BCG. Les résultats de cette étude démontrent que le MCC est efficace pour produire une survie à long terme (T/C % > 500) lorsqu'il est utilisé pour traiter de façon thérapeutique les micrométastases. Le MCC semble être efficace pour le traitement des macrométastases (T/C % > 300) et est au moins équipotent à l'oxaliplatine, agent utilisé pour traiter les cancers métastatiques (données présentées dans le cadre de la deuxième conférence internationale sur les immunostimulants dans les vaccins modernes, qui s'est tenue à Malaga, en Espagne, en 2005). Des nouvelles données, ainsi que des données mises à jour, ont été présentées au cinquième congrès pharmaceutique international du Cambridge Health Institute qui s'est tenu à Philadelphie, en Pennsylvanie, aux États-Unis, en mai 2006. Ces données qui évaluaient l'efficacité de la suspension de MCC sur la survie, pendant une période de 12 mois, chez des animaux atteints d'un cancer péritonéal du côlon, confirment et démontrent l'importante activité anticancéreuse de la suspension de MCC dans ce modèle. L'administration intra-péritonéale de la suspension de MCC a été bien tolérée. Au bout de 12 mois, seulement 10 % des rats non traités du groupe de contrôle étaient toujours vivants, alors que 70 % des autres rats étaient toujours en vie après avoir reçu neuf administrations intra-péritonéales de 0,625 mg de suspension de MCC. Une activité anticancéreuse comparable a été observée à des doses plus élevées (1,25 et 2,5 mg). Des études supplémentaires ont démontré que le MCC avait un effet anticancéreux direct sur les cellules de cancer du côlon chez le rat (inhibition de la division cellulaire et déclenchement d'une apoptose), que le MCC était bien toléré suite à une administration intra-péritonéale. Ces études ont également montré qu'il existait une réponse immunitaire chez le rat suite à l'administration d'une injection de MCC dans la cavité péritonéale (rassemblement de lymphocytes), et elles ont démontré l'existence d'une activité anticancéreuse liée à la dose du MCC dans ce modèle. Ces données ont été présentées dans le cadre de la réunion annuelle de l'American Association for Cancer Research qui s'est tenue à Los Angeles, en Californie, aux États-Unis, en avril 2007.

La Société a élargi davantage le champ d'application du MCC en examinant son potentiel en tant qu'agent anticancéreux et stimulant immunitaire chez les chiens. On s'est aperçu que le MCC agissait contre les lignées cellulaires d'ostéosarcome canin (inhibition de la prolifération et déclenchement d'une apoptose), et qu'il interagissait de façon synergétique avec les agents chimiothérapeutiques anti-ostéosarcome (données présentées dans le cadre de la 22<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American College of Veterinary Medicine, qui s'est tenue à Minneapolis, au Minnesota, aux États-Unis, en 2004). Le traitement du cancer canin avec des agents chimiothérapeutiques conventionnels présente plusieurs problèmes identiques à ceux observés dans le traitement du cancer chez les humains (par exemple, résistance à de multiples médicaments, manque d'efficacité, toxicité).

La consolidation du profil d'activité du MCC a été obtenue en entreprenant des études visant à déterminer l'activité immunitaire adjuvante. Le MCC est un adjuvant immunitaire puissant à de faibles doses, et il est capable de déclencher la production de taux élevés d'anticorps en utilisant à la fois le modèle (albumine sérique) et les antigènes thérapeutiques comme l'antigène d'enveloppe de l'hépatite B (données présentées dans le cadre de la réunion intitulée *Modern Vaccine/Adjuvant Formulation: Impact on Future Development*, qui s'est tenue à Prague, en République Tchèque, en septembre 2004).

Les brevets suivants ont été délivrés pour la technologie de MCC au cours de l'exercice 2010 :

- *Composition and Method for Regulating Cell Proliferation and Cell Death* au Japon (03/07/2009), au Canada (29/12/2009) et en Roumanie (30/06/2010);
- *Composition and Method for the Treatment of Bladder Cancer* au Japon (18/12/2009);
- *Method for the Treatment of Inflammation* au Japon (02/10/2010);

- *Chemotherapeutic Composition and Method* au Japon (02/10/2009) et au Canada (22/06/2010);
- *Hyaluronic Acid in the Treatment of Cancer* au Canada (22/06/2010).

La Société a signé un accord de concession de licence avec Endo Pharmaceuticals Inc. en juillet 2009, dans le cadre duquel Endo Pharmaceuticals a acquis les droits sur la suspension de MCC (*Urocidin<sup>MC</sup>*) en tant que traitement pour le cancer de la vessie.

Le premier objectif de recherche de la Société est de continuer à développer des formulations de MCC appropriées pour traiter toute une gamme de cancers, autres que le cancer de la vessie. C'est la raison pour laquelle l'activité du MCC dans le traitement de divers types de cancers est en cours d'examen en utilisant des modèles de démonstration de principes appropriés. Les activités des programmes de recherche et de développement clinique de la Société dans ce domaine sont décrites ci-dessous.

#### *Le MCC pour le cancer de la vessie*

Les études de phase I et II de la Société visant l'émulsion de MCC dans le traitement du cancer de la vessie (superficiel) sans envahissement musculaire ont été achevées. Ces études ont réuni 130 patients (répartis dans deux essais) atteints d'un carcinome *in situ* (CIS), une forme agressive et difficile à traiter de cancer de la vessie (superficiel) sans envahissement musculaire. La plupart des patients ont été antérieurement traités avec le bacille Calmette-Guérin (BCG) ou la chimiothérapie. Les résultats du deuxième essai de phase II ont été présentés aux réunions annuelles de l'American Urology Association en mai 2004 et de l'Association canadienne d'urologie en juin 2004. Les données ont démontré l'activité du MCC dans le traitement des patients atteints d'un CIS, à des doses de 4 mg et 8 mg en instillation intra-vésicale. La dose de 8 mg s'est montrée possiblement plus efficace, et demeurerait très bien tolérée; on a donc proposé de l'utiliser comme dose active à tester dans le cadre de l'essai clinique clé de la phase III.

En février 2009, le Journal of Urology a publié un article résumant les résultats de l'essai clinique de phase II sur la technologie exclusive de paroi cellulaire mycobactérienne pour le cancer de la vessie.

L'article intitulé « Intravesical Mycobacterial Cell Wall-DNA Complex in the Treatment of Carcinoma *In Situ* of the Bladder After Standard Intravesical Therapy has Failed », a été écrit par les docteurs Alvaro Morales (Queen's University – Kingston, Ontario, Canada) Kiran Phadke (St.-George Hospital, Kogarah, Nouvelle-Galles du Sud, Australie), et Gary Steinhoff (Vancouver Island Health Authority – Victoria, Colombie-Britannique, Canada). L'essai de phase II a permis d'obtenir un taux de réponse complet dans la population retenue de 27,3 % aux semaines 12 et 26 avec une dose de 4 mg, et une réponse de 46,4 % aux deux mêmes points chez les patients recevant une dose de 8 mg. La réponse complète a été définie comme étant l'absence de signe de la maladie, tel que cela a été déterminé par la cystoscopie, la biopsie et la cytologie. Le produit a bien été toléré par les groupes de dose, et les 90 % des effets indésirables ont été légers à modérés.

À présent, la Société commence son programme d'essai clinique de phase III, en travaillant de concert avec les experts internationaux et son partenaire de licence, Endo Pharmaceuticals Inc. Le premier essai clinique de phase III sur le cancer de la vessie sans envahissement musculaire qui est réfractaire au traitement par BCG réunissait 105 patients inscrits et était complet en avril 2009. Les résultats de cet essai sont censés être dévoilés au public avant la fin de l'année civile de 2010. Le contenu de ce programme est décrit aux pages 8 et 9 de ce document, dans la section intitulée « Historique des trois derniers exercices — Santé humaine ».

### *Le MCC pour d'autres indications*

Les données cliniques et non cliniques préparées par la Société au cours des dernières années ont généré un vif intérêt, aussi bien en oncologie clinique, qu'en urologie oncologique. La phase I de l'étude clinique sur l'utilisation du MCC et du hyaluronane (acide hyaluronique) dans le cancer de la prostate a été présentée au 19<sup>e</sup> congrès annuel de la European Urological Association, en mars 2004.

En ce moment, la Société discute activement des essais cliniques de départ pour les nouvelles indications possibles du MCC avec les leaders d'opinion du domaine de l'oncologie. Ces programmes en sont au stade de la planification.

### *Oligonucléotides*

En plus de ses activités cliniques, la Société a créé des oligonucléotides synthétiques (« oligos ») fondées sur les séquences d'ADN qu'on retrouve dans sa technologie exclusive du MCC. Ces oligos étaient une nouvelle classe de composants lorsqu'ils ont été découverts et ils possèdent à la fois une activité anticancéreuse potentielle et des propriétés de modulation immunitaire; ils semblent aussi posséder toute une gamme d'activités pharmacologiques novatrices. La Société pense que ces oligos novateurs pourraient être meilleurs que les oligos qui existent déjà, mais pour l'instant, elle n'a encore eu ni le temps ni les ressources pour poursuivre leur développement ou chercher à produire le produit sous licence à l'extérieur.

La recherche préclinique de la Société montre que la capacité de ces molécules à inhiber la division des cellules cancéreuses humaines survient suite au blocage du cycle cellulaire et au déclenchement de la mort cellulaire programmée (apoptose). Ces oligonucléotides ont également la capacité de stimuler la synthèse des cytokines à partir de certaines cellules mononucléaires. On a pu démontrer leur activité contre toute une gamme de différents types de cellules cancéreuses humaines, ce qui a donné la possibilité de pouvoir les développer en tant que nouveaux agents chimiothérapeutiques ayant une application élargie pour le traitement du cancer.

- Le 19 septembre 2002, la Société a présenté des preuves précliniques positives sur les principales données qui démontrent la présence d'une activité anticancéreuse *in vivo* de l'*Oligomodulator*<sup>MC</sup> BT99-25, un des oligonucléotides anticancéreux phares de la Société, pour lutter contre la leucémie et le lymphome, dans le cadre de la réunion intitulée *GOAL leukemia 2002*, qui s'est tenue à Miami, en Floride.
- Le 30 mai 2003, la Société a présenté des preuves précliniques positives sur les principales données qui démontrent la présence d'une activité immunostimulante et d'adjuvant de vaccin de ses oligonucléotides BT 99-25 et BT 99-45, dans le cadre du symposium intitulé *Modern Vaccines and Adjuvant Delivery Systems*, qui s'est tenu à Dublin, en Irlande.
- Le 21 juillet 2004, la Société a présenté des données positives qui démontrent que ses oligonucléotides ont la capacité d'agir en tant que co-stimulants pour les lymphocytes T, et possèdent donc une activité adjuvante de type 2, dans le cadre du 12<sup>e</sup> congrès international d'immunologie qui s'est tenu à Montréal au Québec. Dans la même étude, on a aussi démontré la stimulation des cellules dendritiques adultes. Ces données procurent une explication mécanistique de l'activité *in vivo* adjuvante observée antérieurement. Ces résultats mettent l'accent sur la gamme d'applications thérapeutiques possibles de ces molécules (stimulant immunitaire et adjuvant de vaccin).
- Le 3 avril 2007, le brevet américain 7,199,228, « Oligonucleotide compositions and their use to induce apoptosis », a été émis. Ce brevet fait état de la composition et de l'utilisation d'un certain

nombre de nouvelles séquences d'oligonucléotides de bases 3 à 9 en longueur et comprenant une ou plusieurs bases non ADN, où les bases sont nébularine, hypoxanthine ou uracile. La capacité de ces oligonucléotides à causer un arrêt du cycle cellulaire et le déclenchement d'une apoptose est divulguée.

- Le 13 mai 2008, le brevet américain 7,371,734, « Oligonucleotide compositions and their use for the modulation of immune response », a été émis. Les méthodes de stimulation des réponses immunitaires chez les animaux ou les humains à l'aide d'oligonucléotides synthétiques de base 6 ont été divulguées. Les bénéfices mentionnés couvrent l'utilisation de ces oligonucléotides pour stimuler les réponses immunitaires systémiques ou des muqueuses.
- Le 23 mai 2008, la Société a présenté des données positives montrant que les motifs structuraux de ses oligonucléotides avaient une activité immunitaire stimulante et une activité vaccinale adjuvante, lors de la conférence *Immunopotentiators in Modern Vaccines*, qui s'est tenue à Montego Bay, en Jamaïque. On a montré que la stimulation des réponses immunitaires aux antigènes vaccinaux, comme l'antigène de surface de l'hépatite B, était indépendante de l'induction des cytokines dans les modèles animaux. Ces résultats ont définis plus clairement la différence entre les oligonucléotides brevetés de la Société et les autres oligonucléotides qui sont développés en tant qu'adjuvant de vaccin.

Les brevets suivants ont été délivrés pour la technologie des Oligonucléotides au cours de l'exercice 2010 :

- *Therapeutically Useful Synthetic Oligonucleotide* brevet émis en Israël (16/09/2009), et pour la division en Europe (20/01/2010, validé au Danemark, en France, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Italie, en Espagne et en Suisse);
- *Modulation of FAS and FASL Expression* aux États-Unis (19/02/2010);
- *Oligonucleotide Compositions and Their Use to Induce Differentiation of Cells* en Corée du Sud (18/08/2009) et au Japon (19/02/2010);
- *Therapeutically Useful Triethyleneglycol Cholesteryl Oligonucleotides* au Japon (13/11/2009) et aux États-Unis (22/12/2009);
- *Conformation-Activity Relationship of Apoptosis-Inducing Phosphodiester Oligonucleotides* en Corée du Sud (12/02/2010) et au Japon (05/03/2010);
- *Oligonucleotide Compositions and Their Use in Inducing Apoptosis* au Japon (30/04/2010).

## **Analyse du marché**

### *Le MCC*

À l'heure actuelle, la Société examine l'application possible de la technologie du MCC au traitement du cancer de la vessie, sans envahissement musculaire.

En raison du manque de nouveaux produits efficaces contre le cancer de la vessie, très peu d'analyses de marché ont été effectuées par des tierces parties. Au cours de ses activités de partenariat, Bioniche a considéré qu'il était nécessaire de développer des analyses internes sur la population visée pour les plus importants marchés d'Amérique du Nord, de l'Union européenne et des pays développés d'Asie.

Aux États-Unis et en Europe, plus de 200 000 nouveaux cas de cancer de la vessie sont diagnostiqués chaque année. Environ 70 % de ces patients (140 000) sont des cas de cancer de la vessie sans envahissement musculaire et chez 50 à 60 % des patients ce cancer réapparaîtra au cours de leur vie.

Grâce au processus d'analyse, Bioniche estime que le nombre de patients préexistants atteints de tumeurs de la vessie sans envahissement musculaire non résolues (c'est-à-dire, taux de prévalence) est bien plus important que celui des patients nouvellement diagnostiqués (c'est-à-dire, incidence). Un tel taux de prévalence n'est pas bien suivi par les autorités de santé publique, ce qui a tendance à se traduire par une importante sous-estimation du marché potentiel pour les traitements du cancer de la vessie.

De plus, le cancer de la vessie est le quatrième cancer le plus courant chez les hommes en Amérique du Nord, après le cancer de la prostate, du côlon et du poumon. Lorsqu'on combine les statistiques pour les femmes et pour les hommes, le cancer de la vessie reste un des dix cancers les plus courants. Ce fait n'est pas largement reconnu, même parmi les professionnels de l'industrie, qui ont tendance à ne pas tenir compte du cancer de la vessie au profit des marchés de traitements mieux développés.

À l'échelle mondiale, l'incidence du cancer de la vessie par habitant est significativement plus élevée en Europe qu'en Amérique du Nord. Il semblerait que cela est dû à un taux de tabagisme plus élevé et à l'exposition à d'autres carcinogènes environnementaux. Cependant, la réglementation gouvernementale plus importante des soins de la santé en Europe a tendance à entraîner un plus faible prix par dose sur le marché. Les marchés les plus développés d'Asie (à savoir, le Japon, la Corée du Sud et Taiwan) sont également différents de l'Amérique du Nord, avec une incidence de cancer de la vessie par habitant plus faible, mais des politiques de prix variées.

En additionnant les trois plus gros marchés – les États-Unis, l'Europe et le Japon –, Bioniche est arrivée à obtenir des estimations défendables pour la population de patients concernés pour ce qui est du nouveau traitement pour le cancer de la vessie intravésical, comme *Urocidin*<sup>MC</sup>. En associant les nouveaux patients admissibles et les patients non résolus récurrents, Bioniche pense qu'environ 350 000 patients atteints d'un cancer de la vessie sans envahissement musculaire pourraient bénéficier d'un meilleur traitement contre le cancer de la vessie intravésical, dans ces trois importants marchés. Les indications sur l'étiquette du produit, tel que cela est permis par les autorités réglementaires, le prix et le remboursement, tels que négociés avec les payeurs, et la haute efficacité et l'innocuité du produit, sont autant de facteurs qui joueront ou non en faveur de ce marché potentiel.

Si on se fonde sur le protocole de traitement actuel des essais cliniques, la plupart des patients traités par *Urocidin*<sup>MC</sup> peuvent s'attendre à recevoir entre six et vingt et une doses sur une période allant de six semaines à deux ans. Le prix des traitements existants contre le cancer de la vessie intravésical sans envahissement musculaire varient grandement. Cela dépend principalement de la protection sur la propriété intellectuelle dont ils bénéficient, des indications sur l'étiquette du produit et de leur disponibilité générale. Aux États-Unis, le prix par dose d'un tel traitement intravésical varie de 122 \$ US à 3 500 \$ US. Le prix d'*Urocidin*<sup>MC</sup> sera fixé par Endo Pharmaceuticals Inc., en consultation avec Bioniche, une fois que les résultats des essais cliniques liés à l'enregistrement auront été reçus et analysés, et à la suite des discussions avec les divers groupes de parties intéressées.

En plus de son application au cancer de la vessie, la direction pense que la technologie du MCC de la Société présente un potentiel en tant que traitement anti-cancéreux, aussi bien pour être utilisée seule qu'en association avec les traitements qui sont déjà sur le marché pour traiter d'autres cancers. Les modèles pré-cliniques et d'autres analyses suggèrent que les autres types de cancers visés puissent être celui de la prostate, des poumons, du côlon, du sein, de type gastrique, du pancréas et du mésothéliome (une forme de cancer qui survient sur le revêtement extérieur des poumons et de la cavité pulmonaire) et que le produit pourrait aider à limiter la propagation de ces cancers. Pour le moment, la Société procède à

une évaluation de cette technologie dans une telle application et travaille au développement du cheminement pré-clinique, clinique, réglementaire et commercial approprié.

La Société pense que suite à la démonstration réussie de l'efficacité clinique, le MCC pourrait avoir une application pour des cancers où il y a un besoin à satisfaire.

Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'incidence mondiale du cancer augmente en raison du vieillissement rapide de la population dans la plupart des pays. On estime que d'ici 2020, il y aura 20 millions de nouveaux cas de cancer dans le monde<sup>(1)</sup>.

On peut estimer la taille du marché pour les cancers les plus courants dans sept marchés importants, à savoir la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni, le Japon et les États-Unis pour l'année 2008<sup>(2)</sup> :

<u>Type de cancer</u>	<u>Incidence</u>	<u>Mortalité</u>
Prostate	463 511	84 784
Sein	458 637	110 840
Poumon	484 556	385 979
Côlon et rectum	482 868	188 556
Vessie	160 090	45 637
Pancréas	110 897	105 773
Gastrique (estomac)	176 299	97 596

La Société pense que suite à la démonstration réussie de l'efficacité clinique, le MCC pourrait avoir une application pour des cancers où il y a un besoin à satisfaire. En 2004, on estimait la valeur du marché mondial des traitements anticancéreux à 36,9 milliards<sup>(3)</sup> de dollars.

(1) New Cancer Therapeutics, Global Business Insights (2002)

(2) GLOBOCAN 2008 (<http://www.globocan.iarc.fr/factsheets>)

(3) The Cancer Market Outlook to 2010, Global Business Insights (2005)

Le MCC a montré qu'il possédait un vaste potentiel pour son application dans le traitement de plusieurs cancers, tel que cela a été montré par la documentation publiée et non publiée et en ce qui a trait à son activité contre toute une gamme de lignées cellulaires cancéreuses, *in vitro* et *in vivo*. L'ensemble du marché pour de telles indications oncologiques générales est vaste. Il est généralement estimé à plusieurs dizaines de milliards.

Cependant, l'ensemble du marché de l'oncologie est plutôt complexe, car certains domaines thérapeutiques sont mieux servis par les traitements actuels et hautement compétitifs en raison des options de traitements multiples, y compris la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et biologique, la cryothérapie et l'hyperthermie.

Avant de cibler ces vastes possibilités sur le marché de l'oncologie, Bioniche a choisi de concentrer ses efforts dans un domaine spécialisé bien défini de l'oncologie, à savoir l'uro-oncologie. Au sein de l'uro-oncologie, la Société a identifié le cancer sans envahissement musculaire comme étant un domaine où il y a peu de concurrence et de nombreux besoins qui n'ont pas encore été adressés du point de vue médical. L'immunothérapie couramment utilisée actuellement pour traiter le cancer sans envahissement musculaire remonte à plus de 30 ans et la Société pense que ce traitement n'est pas optimal pour ce qui est de l'efficacité, de l'innocuité et de la tolérabilité.

## **Concurrence**

### *Oncologie*

Les produits candidats de la Société visant le traitement du cancer feront face à la concurrence des traitements utilisés actuellement et des nouveaux traitements fondés sur l'utilisation de composés novateurs et de nouvelles technologies. La Société s'attend à devoir se mesurer aux anciennes et aux nouvelles sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie qui ont d'autres formes de traitement pour traiter les maladies ciblées par la Société, et aussi à d'autres sociétés qui exploitent les mêmes champs thérapeutiques. La Société se retrouvera aussi peut-être face à la concurrence de compagnies qui ont acquis, ou qui pourraient acquérir, des technologies auprès des universités ou d'autres organismes de recherche.

La Société pourrait faire face à une forte concurrence, au fur et à mesure qu'elle élargira ses programmes de développement pour que ces derniers comprennent des médicaments pour traiter des cancers et autres maladies pour lesquelles il existe déjà toute sorte de traitements. La Société pourrait faire face à des problèmes de concurrence similaires de la part des sociétés spécialisées en sciences de la vie qui travaillent au développement de nouveaux traitements fondés sur des nouvelles classes de médicaments ou de produits biologiques. Cependant, les schémas posologiques oncologiques utilisent souvent un certain nombre de médicaments en association, donc le marché pour les produits de la Société ne sera pas forcément réduit par l'utilisation d'autres traitements.

De plus, il se peut que la Société doive faire face à la concurrence provenant d'autres sociétés lorsqu'elle cherchera des occasions de partenariat avec les sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie et les établissements universitaires, et qu'elle voudra obtenir des licences pour des technologies exclusives d'autres sociétés.

### *Uro-oncologie*

En concentrant ses efforts en uro-oncologie, la Société sera sans doute moins touchée par les développements du marché général de l'oncologie. Traditionnellement, très peu de médicaments ciblant le traitement des tumeurs autres que la vessie ont réussi à entrer sur le marché du traitement du cancer de la vessie sans envahissement musculaire intravésical.

La Société pense que ce phénomène est dû à la nature inhabituelle du traitement du cancer de la vessie intravésical; et plus particulièrement au fait que les médicaments ou produits biologiques ciblant la vessie doivent agir rapidement, en raison de l'effet de dilution constant de l'urine pénétrant dans la vessie. Cela nécessite la tenue d'essais cliniques spécialisés sur le cancer de la vessie, ce qui jusqu'alors n'a pas intéressé les compagnies ciblant le marché général de l'oncologie.

De plus, les traitements du cancer de la vessie intravésical sont en général administrés par des urologues et non par des oncologistes, ce qui a aussi favorisé la segmentation du marché par rapport au marché général de l'oncologie. Pour commercialiser efficacement les produits visant le cancer de la vessie sans envahissement musculaire, on pense en général qu'une équipe de vente spécialisée en urologie est nécessaire. Seules certaines compagnies sont capables de le faire ou décident de suivre cette voie.

Bien que les circonstances cliniques et commerciales liées à l'oncologie générale et concernant le cancer de la vessie peuvent changer, la Société n'a pour l'instant aucune preuve que cela est le cas.

Si la Société se mettait à développer des produits pour des domaines autres que le cancer de la vessie sans envahissement musculaire, elle pourrait se heurter à une forte concurrence, car dans un grand nombre de ces domaines, il existe déjà une plus vaste gamme de traitements. Dans ces domaines, la Société se retrouve face à des problèmes de concurrence similaire à ceux d'autres compagnies de biotechnologie qui cherchent à développer des nouveaux traitements fondés sur des nouvelles classes de composants ou de technologies. Cependant, comme de nombreux schémas de traitement oncologique utilisent plusieurs médicaments en association, l'accès sur le marché pour les médicaments de la Société ne sera pas forcément fermé, en raison de l'utilisation d'autres traitements.

De plus, si la Société décidait d'établir un partenariat pour de tels projets de développement, la Société pourrait entrer en concurrence avec d'autres compagnies cherchant aussi à conclure des ententes de collaboration avec des compagnies pharmaceutiques et de biotechnologie pour les aider dans le processus de développement et de commercialisation.

#### *Cancer de la vessie*

Comme les produits candidats de la Société sont spécifiquement liés au cancer de la vessie, la Société se trouvera en concurrence aussi bien pour les traitements utilisés actuellement que pour les nouveaux traitements fondés sur l'utilisation de nouveaux composants et de nouvelles technologies. La Société s'attend à devoir faire face à la concurrence provenant de compagnies pharmaceutiques et de biotechnologie établies ou de création récente qui possèdent d'autres formes de traitement pour les maladies ciblées, ou provenant d'autres compagnies opérant dans le même domaine thérapeutique. Il se peut aussi que la Société se retrouve face à la concurrence de compagnies qui ont acquis ou qui peuvent acquérir des technologies venant des universités ou d'autres établissements de recherche.

La Société connaît actuellement plusieurs compagnies qui développent, ou qui souhaitent développer, des traitements pour différents stades cliniques du cancer de la vessie sans envahissement musculaire, y compris de la chimiothérapie, de l'immunothérapie et des oligonucléotides. De tels produits pourraient devenir des concurrents directs à ceux de la Société.

#### **Cadre réglementaire — Santé humaine**

La réglementation mise en place par les autorités gouvernementales au Canada, aux États-Unis et dans l'Union européenne, est un facteur important pour les activités de recherche et de développement de la Société. Pour pouvoir tester cliniquement, fabriquer et commercialiser des produits médicamenteux à usage thérapeutique pour l'humain, la Société doit suivre les procédures et les normes rigoureuses obligatoires établies par les organismes de réglementation des pays où elle exerce ou pense exercer des activités.

Les lois de la plupart de ces pays exigent des licences pour les unités de production, une recherche contrôlée avec soin et des nombreux tests sur les produits et le contrôle des activités de fabrication avant d'avoir la permission de commercialiser leurs produits. L'innocuité et l'efficacité d'un nouveau médicament doivent être démontrées à l'aide d'essais cliniques menés conformément aux procédures obligatoires et aux normes établies par les organismes de réglementation. De plus, il faut avoir obtenu une approbation réglementaire avant d'effectuer tout type de recherche clinique chez l'humain.

L'industrie pharmaceutique doit fabriquer ses produits en suivant les bonnes pratiques de fabrication (BPF) en vigueur. La FDA des États-Unis les appelle « cGMP » (current Good Manufacturing Practices), mais dans le reste du monde on utilise simplement « GMP », soit « BPF » en français. Les règlements concernant les BPF peuvent varier légèrement d'un pays à l'autre, mais elles procurent aux

fabricants un guide sur les attentes du gouvernement en ce qui concerne les installations, l'équipement, les techniques sanitaires, le personnel, le système de contrôle de la production, le contrôle de la qualité, les tests, la stabilité, et la conservation des échantillons et de la documentation. Essentiellement, les BPF précisent que tous les aspects de la fabrication d'un produit pharmaceutique doivent être documentés et contrôlés, de la réception des matériaux à utiliser pour fabriquer le produit à l'expédition du produit au client. Les BPF sont appliquées grâce aux inspections de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSAI), une division de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada, de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et par les autorités réglementaires de chaque pays dans l'Union européenne. Les BPF s'appliquent non seulement aux produits fabriqués suite à l'obtention d'une licence en vue d'une commercialisation, mais aussi aux produits fabriqués en vue d'une utilisation dans les essais cliniques. Cela signifie que bien avant qu'un produit soit commercialisé, il est nécessaire que ce produit soit fabriqué en suivant les BPF.

La conformité à la réglementation peut prendre plusieurs années et peut coûter très cher. Par exemple, l'ensemble du processus pour les traitements destinés aux humains, de l'étape de la recherche jusqu'au lancement sur le marché, peut prendre jusqu'à 20 ans et coûter des dizaines ou des centaines de millions de dollars. Il n'y a aucune garantie que des difficultés ne surgiront pas ou que les coûts ne deviendront pas excessifs pour la Société, lorsqu'elle suit les différentes étapes d'approbation nécessaires. Ces problèmes pourraient retarder la fabrication ou empêcher la Société de fabriquer ou de commercialiser ses produits.

#### *Canada*

Au Canada, les nouveaux médicaments sont examinés et approuvés par la Direction des produits thérapeutiques (DPT), alors que les nouveaux produits biologiques sont examinés et approuvés par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG). Les nouveaux médicaments et les nouveaux produits biologiques doivent subir un certain nombre de tests en plusieurs étapes, y compris des tests pré-cliniques et des essais cliniques. Les tests précliniques consistent à tester la chimie, la pharmacologie et la toxicologie d'un nouveau produit *in vitro* et chez des animaux. Des résultats positifs (c'est-à-dire, une activité pharmacologique potentiellement intéressante, associée à un niveau acceptable de toxicité) permettent au fabricant du nouveau médicament de déposer une demande d'essais cliniques (DEC) auprès de la DPT ou de la DPBTG pour commencer des essais cliniques chez l'humain.

La DEC doit comprendre des informations précises, y compris les résultats des tests précliniques complétés au moment de la demande et tout autre renseignement disponible à propos de l'utilisation du produit chez l'humain. De plus, comme la méthode de fabrication peut affecter l'efficacité et l'innocuité d'un nouveau médicament ou d'un nouveau produit biologique, il faut présenter les informations concernant les méthodes et les normes de fabrication et la stabilité de la substance, ainsi que les formes posologiques, pour permettre à la DPT ou à la DPBTG de conclure que le nouveau médicament qui sera susceptible d'être vendu au public a la même composition que celle déterminée comme étant efficace et sûre dans les essais cliniques. Les méthodes de production et les procédures de contrôle de la qualité de chaque produit approuvé doivent être mises en place pour assurer une pureté acceptable au produit (essentiellement sans aucune contamination) et assurer l'uniformité en ce qui concerne tous les aspects de la qualité.

Si la DPT ou la DPBTG ne rejette pas la DEC, les essais cliniques peuvent commencer. Les essais cliniques suivent trois phases, ou une combinaison de ces trois phases. La phase I concerne les études visant à évaluer la toxicité chez les humains. Le nouveau médicament est administré aux patients humains qui répondaient aux critères d'admissibilité à l'essai clinique, afin de déterminer son innocuité, sa tolérance chez les humains et le taux de prévalence des effets secondaires indésirables. Les phases II et III concernent les études thérapeutiques. Au cours de la phase II, on établit l'efficacité, la posologie, le profil des effets secondaires et de l'innocuité, chez un petit nombre de patients qui sont atteints de la maladie ou du trouble que le nouveau médicament est sensé traiter. Au cours de la phase III, on mène des

essais cliniques contrôlés pendant lesquels on administre le nouveau médicament à un nombre de patients statistiquement significatif qui pourraient vraisemblablement bénéficier de ce nouveau médicament. À la phase III, on compare l'efficacité du nouveau médicament aux méthodes de traitement acceptées standard ou au placebo, afin d'obtenir suffisamment de données pour prouver statistiquement l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament.

Si les études cliniques déterminent qu'un nouveau médicament a une valeur, le fabricant fait une demande de présentation de nouveau médicament (PNM) à la DPT ou la DPBTG pour obtenir une approbation de commercialisation. La PNM comprend tous les renseignements connus sur le nouveau médicament, y compris les résultats des tests précliniques et des essais cliniques. Les renseignements sur une substance, que l'on trouve dans une PNM comprennent le nom propre du produit, son nom chimique, les détails sur sa méthode de fabrication et de purification, et aussi ses propriétés biologiques, pharmacologiques et toxicologiques. La PNM donne également des informations sur les formes posologiques du nouveau médicament, y compris une liste quantitative de tous les ingrédients utilisés dans sa formulation, sa méthode de fabrication, son emballage et son étiquetage, les résultats des tests de stabilité et les données thérapeutiques et concernant le diagnostic, les effets secondaires, ainsi que le détail des essais cliniques, pour appuyer l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament. Tous les aspects de la PNM sont examinés de façon éclairée par la DPT et la DPBTG. Si une PNM est considérée comme étant satisfaisante, un avis de conformité est émis pour permettre de vendre le nouveau médicament au Canada.

La DPT ou la DPBTG ont une politique d'évaluation prioritaire pour les présentations de nouveaux médicaments pour tous les médicaments ou produits biologiques destinés aux maladies graves ou qui mettent la vie en danger, et pour lesquelles il n'existe aucun produit médicamenteux comparable ayant fait l'objet d'une approbation réglementaire au Canada, et pour lesquels il existe des preuves scientifiques raisonnables indiquant que le médicament proposé est sûr et susceptible d'offrir un traitement efficace. De plus, il existe une politique sur les avis de conformité avec conditions (ACc) qui permet d'émettre un avis de conformité pour un médicament ou un produit biologique destiné à traiter une maladie grave ou mettant la vie en danger, et pour lequel il existe des preuves raisonnables d'innocuité et d'efficacité, à condition que le commanditaire s'engage à mener des essais cliniques supplémentaires pour appuyer ces preuves.

Au Canada, il existe des règlements sur les prix qui régissent la façon dont le prix d'un nouveau médicament est établi et quel sera ce prix. Le CEPMB est le conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. C'est un organisme gouvernemental du Canada qui régit les médicaments qui sont toujours brevetés et qui n'ont pas encore de substitut générique. Ce conseil établit le prix maximal qui peut être demandé au Canada pour les médicaments brevetés. Endo devra obtenir leur approbation pour savoir à quel prix il sera possible de vendre le MCC au Canada.

La surveillance d'un nouveau médicament ou d'un nouveau produit biologique ne s'arrête pas une fois qu'il a été commercialisé. Par exemple, le fabricant d'un nouveau produit doit signaler toute nouvelle information reçue à propos des effets secondaires graves, ainsi que l'incapacité du nouveau produit à offrir les effets souhaités. De même, si la DPT ou la DPBTG détermine que c'est dans l'intérêt de la santé publique, l'avis de conformité d'un nouveau médicament peut faire l'objet d'une suspension et le nouveau médicament peut être retiré du marché.

Cependant, il y a une exception aux exigences mentionnées ci-dessus en ce qui concerne la fabrication et la vente de nouveaux médicaments, c'est l'octroi d'une autorisation limitée de vente pour un nouveau médicament ou un nouveau produit biologique destinés aux traitements d'urgence. En vertu du programme d'accès spécial (PAS), la DPT peut autoriser la vente d'une certaine quantité d'un nouveau médicament destiné à l'humain, par un médecin donné pour le traitement d'urgence d'un patient traité par ce médecin. Avant d'obtenir cette autorisation, le médecin doit fournir à la DPT les renseignements concernant l'urgence médicale pour laquelle le nouveau médicament est requis, les données qu'il a en sa possession à propos de l'utilisation, de l'innocuité et de l'efficacité du nouveau médicament, le nom des établissements où le nouveau médicament sera utilisé et toute autre information pouvant être demandée par la DPT. De plus, le

médecin doit accepter de faire un rapport sur les résultats de l'utilisation du nouveau médicament pour l'urgence médicale, au fabricant du médicament et à la DPT. Son rapport doit comprendre les informations sur les réactions indésirables et doit rendre des comptes à la DPT au sujet de toutes les quantités du nouveau médicament qui lui ont été fournies.

Les exigences d'approbation réglementaires canadiennes pour les nouveaux médicaments mentionnées ci-dessus sont les mêmes que celles des autres grands marchés pharmaceutiques. Bien que les tests menés au Canada soient souvent acceptés pour les soumissions auprès des autorités de réglementation d'autres pays, il se peut que des tests supplémentaires soient exigés par les autorités de réglementation individuelles lorsqu'elles étudient une demande. Il n'y a aucune garantie que les tests cliniques menés en vertu de l'autorisation de la DGPSA ou l'approbation des autorités de réglementation d'autres pays seront acceptés par les autorités de réglementation à l'extérieur du Canada ou de ces autres pays.

Un impératif réglementaire supplémentaire au Canada exige que tous les fabricants et tous les laboratoires d'essai de médicaments ou de produits biologiques approuvés aient une licence d'établissement émise par l'IDGPSA, afin de pouvoir procéder à la fabrication ou aux essais. Cette licence est émise en tenant compte de la conformité du fabricant par rapport aux bonnes pratiques de fabrication.

Au Canada, la Direction des produits de santé naturels a récemment été établie. Cet organisme est responsable de la réglementation des produits de santé naturels et à présent il exige la délivrance de permis obligatoires pour ces produits, qui antérieurement étaient réglementés comme des médicaments, mais qui échappaient souvent à la réglementation en raison du manque de ressources de l'organisme de réglementation. Une demande d'octroi de permis pour un produit de santé naturel nécessite une soumission qui appuie les indications qui apparaissent sur l'étiquette, l'innocuité et l'efficacité du produit. Plusieurs produits considérés comme étant des produits « d'officine » ont bénéficié de droits acquis, en raison des données établies sur l'innocuité et l'efficacité existantes. À présent, les fabricants de produits de santé naturels doivent non seulement obtenir un permis pour leurs produits, mais ils doivent aussi se conformer aux exigences de permis pour leur établissement. Une série de normes de BPF ont été spécialement élaborées pour les produits de santé naturels. Les fabricants sont obligés de suivre ces normes et ils feront l'objet de vérifications pour s'assurer de leur conformité.

### *États-Unis*

Aux États-Unis, la fabrication et la vente de nouveaux médicaments sont contrôlées par la Food and Drug Administration (FDA). Les nouveaux médicaments ou produits biologiques nécessitent une autorisation de la FDA pour ce qui est du marketing (c'est-à-dire, une New Drug Application (NDA) pour les médicaments ou une Biologics Licensing Application (BLS) pour les produits biologiques) avant de pouvoir le commercialiser. Pour obtenir une autorisation de commercialisation, il faut fournir des données provenant d'investigations cliniques appropriées et bien contrôlées pour démontrer à la satisfaction de la FDA l'innocuité et l'efficacité d'un nouveau médicament pour l'usage préconisé. Ces données sont générées grâce à des études menées en vertu d'une soumission de Investigational New Drug (IND), similaire à celle requise au Canada (CTA). Comme au Canada, les études cliniques sont appelées essais de phase I, de phase II et de phase III, ou une combinaison de ces dernières. Dans une demande de commercialisation, le fabricant doit aussi démontrer l'identité, la puissance, la qualité et la pureté des ingrédients actifs du nouveau médicament, ainsi que la stabilité de ces ingrédients. De plus, les installations de production utilisées pour fabriquer le nouveau médicament, l'équipement, les processus et le contrôle de la qualité doivent suivre les règlements des BPF de la FDA pour les médicaments et les produits biologiques, et feront l'objet d'une inspection avant l'octroi du permis, puis de façon périodique après l'octroi du permis. Dans le cas d'un produit biologique, l'établissement doit également obtenir un permis avant de débiter la commercialisation et de distribuer les lots. La participation au frais doit s'effectuer lors de la demande d'autorisation de commercialisation, et cela comprend les frais du commanditaire, de l'établissement et de dépôt. Cela peut dépasser la somme de 1 M\$ US.

Une période de cinq ans d'exclusivité commerciale est offerte pour les médicaments composés d'une nouvelle entité chimique à un demandeur qui réussit à obtenir de la FDA une approbation de nouvelle entité chimique, à condition que l'ingrédient actif de la nouvelle entité chimique n'ait jamais été approuvé dans le cadre d'une NDA. Au cours de cette période d'exclusivité, la FDA ne peut étudier aucune demande abrégée déposée par un autre commanditaire pour une version générique de la nouvelle entité chimique. De plus, une période de trois ans d'exclusivité commerciale pour une nouvelle utilisation ou une nouvelle indication pour un médicament approuvé antérieurement est offerte à un demandeur présentant de nouvelles études cliniques qui sont essentielles pour appuyer la nouvelle utilisation ou indication. Au cours de la deuxième période d'exclusivité, la FDA ne peut approuver une demande abrégée déposée par un autre commanditaire pour une version générique du produit pour cette utilisation ou cette indication. Une loi a récemment été passée pour permettre d'avoir une exclusivité commerciale de douze ans pour les nouveaux produits biologiques. Cette loi visant les produits biologiques s'applique à Bioniche et est complémentaire, tout en se situant en parallèle avec les brevets octroyés et à venir de Bioniche.

La FDA propose une réglementation « accélérée » visant à accélérer le processus d'approbation pour le développement, l'évaluation et la commercialisation des nouveaux médicaments utilisés pour diagnostiquer ou traiter des maladies mettant la vie en danger ou gravement débilantes, et pour lesquelles il n'existe aucun autre traitement satisfaisant. La mention « accélérée » permet une interaction tôt dans le processus avec la FDA pour ce qui est de la conception du protocole et elle permet (bien que cela ne soit pas requis) à la FDA d'octroyer une autorisation de commercialisation après l'achèvement du début des essais cliniques. Cependant, la FDA peut exiger la tenue d'autres essais cliniques ou d'études d'efficacité post-autorisation.

#### *Union européenne*

À la base, les exigences réglementaires de l'Union européenne sont similaires à celles des États-Unis. Les nouveaux produits doivent suivre le processus d'approbation pour les produits en deux parties de l'Agence européenne des médicaments (EMA), appelé « procédures centralisées ». Les installations de tests cliniques et de production, ainsi que les données visant les procédures sont présentées dans une demande d'autorisation de commercialisation déposée auprès du Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Le CHMP examine la demande pour décider si le nouveau médicament répond aux exigences pour obtenir une autorisation de commercialisation. Si le CHMP donne un avis favorable, alors le demandeur est libre de commercialiser son produit dans tous les pays de l'Union européenne.

L'autre moyen d'obtenir une approbation dans l'Union européenne pour des produits qui ne sont pas nouveaux est l'utilisation d'une procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle. Dans ce cas, on choisit un des pays de l'Union européenne comme pays membre de référence et on fait une demande dans ce pays. Si la demande est approuvée, elle est envoyée dans l'un des autres pays européens où on souhaite obtenir l'homologation, et ce, simultanément, pour qu'il soit examiné en se fondant sur les recommandations du pays membre de référence.

Pour mener des essais cliniques dans les pays de l'Union européenne, il faut d'abord obtenir une approbation préalable des autorités de réglementation de chaque pays où l'essai sera effectué. Les demandes d'essais cliniques sont faites dans chaque pays, en même temps que les demandes auprès du comité d'éthique. Une fois que les deux approbations sont reçues, l'essai peut commencer. Cela pourrait entraîner la tenue d'une vérification chez le fabricant du produit faisant l'objet d'un essai clinique, ou chez les chercheurs de la part de n'importe quelles autorités de réglementation des pays de l'Union européenne.

#### *Généralités*

En général, le processus de parachèvement des essais cliniques et d'obtention des approbations réglementaires pour un nouveau médicament destiné aux humains prend un certain nombre d'années et nécessite d'importantes dépenses, aussi bien en capital humain que financièrement. Une fois qu'une demande de licence pour un nouveau médicament ou un nouveau produit est déposée, il n'y a aucune garantie qu'un

organisme de réglementation examinera et approuvera cette demande en temps utile. Il se peut aussi que les organismes de réglementation demandent la mise en place d'un programme de surveillance post-commercialisation pour évaluer les effets secondaires d'un nouveau médicament. Les résultats des programmes de post-commercialisation peuvent limiter ou élargir le développement de la commercialisation des nouveaux médicaments. Un grave problème visant l'innocuité ou l'efficacité d'un nouveau médicament approuvé peut causer le retrait de ce médicament du marché par l'organisme de réglementation et possiblement entraîner des poursuites civiles.

En plus de la structure d'approbation réglementaire des produits, les sociétés biopharmaceutiques, comme la Société, sont soumises à des règlements en vertu des lois provinciales, fédérales et étatiques, et aussi à des exigences concernant la sécurité au travail, les pratiques de laboratoire, la protection de l'environnement et le contrôle des substances dangereuses. Elles peuvent également être assujetties à d'autres règlements, déjà en vigueur ou qui le seront à l'avenir, à l'échelle locale, provinciale, fédérale, internationale ou étatique, y compris l'encadrement réglementaire futur possible de l'industrie de la biotechnologie.

## **LES PRODUITS DE SANTÉ ANIMALE ET LEUR DÉVELOPPEMENT**

La division de la santé animale de Bioniche Life Sciences Inc. est responsable de la recherche, du développement, de la fabrication et de la commercialisation de ses produits vétérinaires biopharmaceutiques à l'échelle mondiale. Bioniche Animal Health commercialise directement ses produits aux vétérinaires au Canada, aux États-Unis, en Australie, dans certaines parties d'Europe, et par l'intermédiaire de distributeurs choisis dans le reste du monde. Bioniche Animal Health possède des installations de commercialisation, de production et de recherche à Belleville, en Ontario; des installations de commercialisation et de fabrication à Athens, dans l'État de Géorgie, et à Pullman, dans l'État de Washington, aux États-Unis; un bureau de commercialisation à Melbourne, en Australie; des installations de fabrication à Armidale, en Australie et un bureau de commercialisation en Irlande. Les revenus étaient de 27 876 231 \$ pour l'année financière 2010 et de 33 276 208 pour l'année financière 2009. Au cours de l'année financière 2010, les ventes de produits alimentaires pour les animaux ont été affectées par la faiblesse du marché du bœuf et du porc en Amérique du Nord et par la faiblesse des marchés mondiaux de produits laitiers. L'économie mondiale a eu un impact sur le marché des produits équin. Comme la Société est directement liée à l'état de l'économie du commerce international, elle a aussi souffert de l'effet associé de la fluctuation des taux de change et d'intérêt.

En plus du développement de ses technologies exclusives, Bioniche Animal Health a tiré parti et continue à rechercher des alliances commerciales qui sont synergiques avec les capacités fondamentales du domaine de l'accouplement et de la reproduction, de la santé et de la performance équine et de la gestion des canaux de distribution.

### **Produits**

La Société possède un portefeuille de plus de soixante produits, qui appartiennent aux catégories suivantes : produits visant la reproduction et la transplantation d'embryons; produits immunostimulants; produits fondés sur le hyaluronane, l'anticorps polyclonal et les vaccins, ainsi que les produits de santé naturels.

#### *Produits visant la reproduction et la transplantation d'embryons*

L'unité de santé animale de Bioniche cible principalement les produits visant la reproduction pour l'industrie des bovins et des porcins. La recherche de la Société dans le domaine de la purification et de la production d'hormones de reproduction a mené à la commercialisation réussie des produits *Folltropin*<sup>MD</sup>-V, *Lutropin*<sup>MD</sup>-V, *Pregnecol*<sup>MD</sup>, *Cue-Mate*<sup>MD</sup> et *Cue-Mare*<sup>MC</sup> conçus principalement pour les programmes de reproduction de l'industrie du bétail. Les produits de reproduction de la Société représentent la plus

importante catégorie de vente au sein de la gamme de produits de santé animale de Bioniche. Le produit des ventes de cette catégorie étaient de 17,8 M\$ pour l'année financière 2010 et de 22,5 M\$ pour l'année financière 2009. Les ventes de produits alimentaires d'origine animale ont été affectées par la faiblesse des marchés du bœuf et du porc en Amérique du Nord et par la faiblesse des marchés mondiaux de produits laitiers.

- Le principal produit de la Société, le *Folltropin*<sup>MD-V</sup>, est une hormone folliculostimulante phare utilisée pour déclencher une superovulation chez les bovins et faciliter la transplantation d'embryons. La transplantation d'embryons accélère les gains génétiques favorisant une meilleure qualité du cheptel, par rapport aux techniques conventionnelles d'accouplement. Le *Folltropin*<sup>MD-V</sup> est vendu au Canada, aux États-Unis, en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Mexique, au Brésil, en Argentine, et autres pays d'Amérique Latine, en Corée, en Afrique du Sud, en Chine, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, en Italie, en Espagne, ainsi qu'en Irlande. Au fur et à mesure que les ressources le permettent, les dossiers d'homologation sont préparés pour obtenir d'autres marchés dans l'Union européenne et en Asie.
- Le *Lutropin*<sup>MD-V</sup>, une hormone lutéinisante, est utilisé pour stimuler l'ovulation chez les bovins, les porcins, les chevaux et les moutons, et aussi pour stimuler les cellules interstitielles du testicule. Il est vendu au Canada, au Brésil et en Argentine.
- Le *Pregnecol*<sup>MD</sup>, une gonadotrophine de sérum de jument gravide, est utilisé pour stimuler le développement folliculaire des ovaires fonctionnels, ce qui potentiellement augmente le taux d'ovulation et déclenche un rut. Le *Pregnecol*<sup>MD</sup> possède de multiples applications qui comprennent des protocoles concernant la superovulation et l'insémination chez plusieurs espèces nationales. Il est vendu en Australie, au Canada, en Nouvelle-Zélande, en Argentine, en Israël et dans d'autres pays du Moyen-Orient.
- La Société fabrique également en sous-traitance, une gonadotrophine sérique pour les juments enceintes pour un tiers en Irlande. La Société explore aussi les protocoles qui pourraient permettre d'élargir l'utilisation de *Pregnecol*<sup>MD</sup> et de *Lutropin*<sup>MD-V</sup> dans de nouveaux marchés agricoles. Ce travail, s'il réussit, pourrait vraiment accroître le marché de ces produits.
- En 2004, la Société a acquis *Cue-Mate*<sup>MD</sup>, un outil de libération de progestérogène destiné aux vaches qui permet aux fermes laitières et aux producteurs de bovins de planifier et gérer la planification des naissances au sein du cheptel. Le *Cue-Mate*<sup>MD</sup> est vendu en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Chili, en Chine et en Argentine. La Société prépare actuellement l'homologation du produit en Amérique du Nord et en Europe.
- En 2009, *Cue-Mare*<sup>MC</sup>, un système de libération de progestérogène pour les chevaux, a été autorisé en Nouvelle-Zélande.
- Pour réussir une transplantation d'embryons, il faut non seulement des hormones, mais aussi d'autres produits d'appui. La gamme de produits d'appui de la Société, *ViGro*<sup>MD</sup> et *SynGro*<sup>MD</sup>, ainsi que d'autres produits d'appui, complètent l'ensemble des besoins pour le client qui a besoin d'une transplantation d'embryon pour son cheptel. Les produits d'appui utilisés pour la transplantation d'embryons n'ont pas besoin d'être homologués et peuvent par conséquent être vendus à l'échelle internationale, sans difficulté. Les produits d'appui sont fabriqués dans les installations de la Société à Pullman, dans l'état de Washington.

Le *Folltropin*<sup>MD</sup>-V et le *Lutropin*<sup>MD</sup>-V sont fabriqués par la Société dans ses installations de Belleville. L'ingrédient principal se compose de glandes pituitaires de porc, qui proviennent d'une compagnie en Amérique du Nord avec qui la Société entretient une relation d'affaires depuis longtemps.

On s'attend à ce que le prix de ce produit reste stable au cours de l'année à venir. La matière première représente un faible pourcentage du prix du produit fini.

Le *Pregnenol*<sup>MD</sup> est fabriqué par Bioniche dans ses installations d'Armidade, en Australie, et la Société utilise le sérum équin provenant de son élevage de chevaux qui se trouve au même endroit. Comme l'Australie est un continent isolé, doté de règlements de sécurité biologique stricts, la Société pense que ce sérum possède un avantage de qualité sur le marché.

Certaines hormones de reproduction vendues par la Société sont fabriquées à partir de produits d'origine animale. Il existe un faible risque qu'une poussée épidémique, par exemple chez le porc, pourrait interrompre l'approvisionnement en matière première. Il y a aussi le risque que d'autres sociétés pénètrent sur le marché avec des produits concurrents non fondés sur des technologies d'origine non animale. Toute nouvelle société qui entrerait sur ce marché avec une nouvelle hormone devra suivre le long processus réglementaire pour obtenir l'homologation.

#### *Produits immunostimulants : extrait de la paroi cellulaire mycobactérienne (MCWE)*

Les activités de développement des produits de la Société ont ciblé la technologie naissante de la modulation immunitaire, qui consiste à stimuler ou supprimer le système immunitaire aux fins thérapeutique à l'aide de produits qui relèvent du domaine de l'immunothérapie. Le but de l'utilisation de l'immunothérapie chez les gros animaux est de stimuler un ensemble de cellules non spécifiques du système immunitaire pour lutter contre les infections en utilisant le propre système immunitaire de l'animal, plutôt que des antibiotiques ou d'autres anti-infectieux. La Société a développé et déposé des produits d'immunothérapie pour animaux, à l'aide de l'extrait de la paroi cellulaire mycobactérienne (MCWE). Dérivé d'une bactérie existant à l'état naturel – *Mycobacterium phlei* – Le MCWE est un extrait injectable de la paroi cellulaire, inactivé, déprotéiné, délipidé et doté de propriétés immunomodulatrices. Cette technologie est le précurseur du MCC, qui est la technologie phare du programme de recherche sur le cancer humain de la Société.

La paroi cellulaire mycobactérienne est l'ingrédient actif de trois produits de santé animale homologués, vendus en Amérique du Nord, à savoir *Equimune*<sup>MD</sup> I.V., *Immunoboost*<sup>MD</sup> et *SETTLE*<sup>MC</sup>.

- L'*Equimune*<sup>MD</sup> I.V., vendu aux États-Unis et en Australie, est un immunostimulant breveté, destiné au traitement des maladies respiratoires du cheval.
- L'*Immunoboost*<sup>MD</sup>, un immunostimulant de la paroi cellulaire mycobactérienne vendu aux États-Unis, est le premier immunostimulant autorisé pour le traitement de la diarrhée néonatale, causée par la bactérie *E. coli*, chez les veaux. *E. coli* a développé une résistance à de nombreux antibiotiques.
- Le *SETTLE*<sup>MC</sup> a été approuvé par la USDA en décembre 2004 en tant qu'aide au traitement de l'endométrite équine, une maladie limitant la production et qui touche 10 à 20 % des juments poulinières dans le monde. Cette maladie fait baisser le taux de conception et fait augmenter le nombre de grossesses inachevées, deux problèmes qui préoccupent beaucoup les éleveurs. Le *SETTLE*<sup>MC</sup> peut aussi être facilement assimilé aux protocoles de traitement visant la reproduction en offrant l'avantage d'améliorer la réponse immunitaire du corps. Pour le moment, le *SETTLE*<sup>MC</sup> est homologué aux États-Unis et en Australie. La Société prépare son homologation dans d'autres pays et pour d'autres catégories d'animaux.

La gamme de produits dérivant de la paroi cellulaire mycobactérienne est fabriquée par la Société dans ses installations d'Athens, dans l'État de Géorgie, et la Société maintient une solide position de propriété exclusive pour ces technologies.

#### *Produits à base de hyaluronane*

Le hyaluronane (acide hyaluronique) est une substance d'origine naturelle qu'on retrouve dans tous les tissus conjonctifs et le liquide articulaire. C'est un produit bien établi, utilisé dans le monde entier pour traiter les animaux. La Société a misé sur deux domaines.

Le premier est celui de l'arthrose en particulier chez le cheval. Le produit *Enhance*<sup>MD</sup>, homologué en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Canada et en Turquie, est utilisé comme remplaçant du liquide synovial, le lubrifiant naturel que l'on retrouve dans les articulations. L'arthrose est associée à une dégradation du liquide synovial, qui entraîne ensuite une perte de l'effet lubrificateur et une douleur intense. L'administration d'*Enhance*<sup>MD</sup> par infiltration intra-articulaire dans les articulations touchées remplace et augmente l'apport naturel de liquide synovial. Le traitement intra-articulaire par l'acide hyaluronique administré aux chevaux est largement accepté partout dans le monde.

Le deuxième domaine de concentration de la Société est l'utilisation brevetée du hyaluronane en tant que cryoprotecteur pour les embryons (appelé *MAP*<sup>MD</sup>-5) dans l'industrie de la transplantation d'embryons. Le *MAP*<sup>MD</sup>-5 est vendu partout dans le monde, mais son principal marché est aux États-Unis.

Ces produits sont fabriqués par une ancienne filiale, Bioniche Pharma Group Limited, dans ses installations de Galway, en Irlande, en vertu d'un accord de fabrication et d'approvisionnement avec la Société. Bioniche Pharma Group Limited a récemment été acquise par Mylan Inc. La Société négocie actuellement le renouvellement de l'accord de fabrication et d'approvisionnement avec Mylan Inc. Un certain nombre d'autres fournisseurs de produits finis sont disponibles sur le marché. La Société a conclu un contrat d'approvisionnement pour répondre à ses besoins en acide hyaluronique brut, avec un important fournisseur commercial, et entretient des relations avec des fournisseurs de secours. Le prix de la matière première représente un faible pourcentage du prix des produits finis.

#### *Anticorps polyclonal*

Le produit *Colimune*<sup>MD</sup> de la Société est un anticorps polyclonal développé pour prévenir les infections par *E. coli* K-99 chez les veaux. L'*E. coli* K-99 provoque de la diarrhée chez les veaux nouveaux nés, et c'est une maladie débilitante qui entraîne souvent la mort. Les mères qui sont vaccinées contre l'*E. coli* K-99 produisent des anticorps dans le lait de départ (le colostrum) qui, ingéré le premier jour de la vie, peut protéger les petits veaux. Par contre, chez les vaches non vaccinées ou lorsque le passage passif des anticorps vers le veau ne s'effectue pas, les veaux peuvent contracter l'infection. *Colimune*<sup>MD</sup> est utilisé pour prévenir l'infection par *E. coli* K-99, qui peut entraîner la perte de veaux. Ce produit est fabriqué par la Société dans ses installations de Belleville, en Ontario, et est vendu aux États-Unis et au Canada. Les défis d'ordre technique ont eu un effet sur les ventes de ce produit au cours de l'exercice financier de 2010. La Société cherche actuellement à régler tous les problèmes pour maintenir l'approvisionnement futur des produits.

#### *Produits de santé naturels et nutritionnels*

La Société continue à explorer les possibilités dans le domaine des produits de santé naturels, qui est en pleine croissance. Ce domaine de recherche est la prolongation naturelle de la recherche en santé animale extensive de la Société dans le domaine de l'immunologie. Les produits actuels comprennent *Echi-Fend*<sup>MC</sup>, un produit à base d'échinacée pour l'industrie équine et deux versions d'*Omega-Fend*<sup>MC</sup>, un supplément d'acides gras essentiels utilisé pour traiter les problèmes cutanés des chiens. La Société effectue actuellement des recherches pour développer un insectifuge botanique. La Société travaille

également avec le Loyalist College de Belleville et l'Université d'Ottawa à la recherche et au développement d'un nouveau processus de fabrication visant l'extraction à l'aide du fluide supercritique de dioxyde de carbone. Ce processus respectueux de l'environnement consiste à extraire les ingrédients actifs dans les éléments végétaux ou animaux pour les utiliser dans le développement des produits naturels.

Le 25 août 2010, la Société a annoncé qu'elle avait signé une entente de licence globale exclusive avec l'Université d'Ottawa. Cette entente fournit à Bioniche un accès commercial à la technologie de l'Université d'Ottawa pour les produits phytopharmaceutiques (produits naturels) et les composants pharmaceutiques pour traiter l'anxiété et les troubles connexes dans le domaine de la santé animale, de la santé humaine et de l'aquaculture. Des chercheurs de l'Université d'Ottawa et leurs collaborateurs de la Universidad Nacional du Costa Rica étudient en détail ces produits phytopharmaceutiques et ces composants depuis près de 15 ans. Cette équipe de recherche possède une expertise en botanique, en biologie, en chimie médicinale et en neuroscience qu'elle utilise pour développer cette gamme unique de produits phytopharmaceutiques et de composants à partir de produits naturels. Cette équipe a démontré le fort effet anti-anxiété grâce à des études chez divers modèles animaux. Les données préliminaires sur l'innocuité et l'efficacité sont prometteuses et ne montrent pas la présence des effets secondaires que l'on observe avec d'autres médicaments anti-anxiété. La Société a l'intention, au départ, d'examiner la possibilité de développer la technologie pour les produits de santé animale destinés aux chiens et aux chevaux, car elle pourrait réduire l'anxiété sans donner les effets secondaires des agents calmants chimiques. À l'avenir, la Société pourrait aussi explorer le développement d'applications de cette technologie chez l'humain. Cette entente de licence comprend un engagement de recherche continue à l'Université d'Ottawa.

Les produits de santé naturels sont fabriqués par la Société dans ses installations de Belleville, en Ontario. Les matières premières de ces produits sont aisément disponibles. Bien que les produits de santé naturels représentent une faible portion de la gamme actuelle de produits, c'est un segment en pleine croissance avec bien moins d'obstacles réglementaires que les produits pharmaceutiques ou biologiques. Les nouvelles exigences réglementaires associées aux produits de santé naturels présentent un avantage pour la Société, puisqu'elle comprend les normes de fabrications réglementées.

## **Recherche et développement**

L'unité de santé animale de la Société effectue des recherches à l'interne et en collaboration avec des partenariats de recherche. À l'heure actuelle, les activités de recherche et de développement sont menées dans les domaines mentionnés ci-dessous.

### *Produits visant la reproduction et la transplantation d'embryons*

La Société a répondu à la demande du marché, qui souhaite des produits plus sûrs qui ne contiennent pas de matériaux d'origine animale, en développant des produits synthétiques qui incorporent sa technologie brevetée du hyaluronane.

La Société, en collaboration avec Trophogen Inc., a entamé le développement d'une hormone recombinée de haute qualité, rentable, ne provenant pas des animaux. Cette technologie recombinée fournira des avantages tant au niveau des coûts que de la production, en éliminant les préoccupations possibles à propos des produits provenant des animaux.

Une formulation à libération lente de *Folltropin*<sup>MD</sup>-V est en cours d'évaluation et d'autres études sont en cours.

On travaille actuellement à la synchronisation de l'ovulation chez la truie. La Société a développé un programme utilisant l'injection de deux hormones à intervalle fixe : *Pregnecol*<sup>MD</sup>, (eCG) est utilisé au moment

du sevrage, avec *Lutropin*<sup>MD</sup>-V, (pLH) injecté 80 heures plus tard. L'ovulation est synchronisée, afin qu'une seule insémination soit nécessaire, ce qui réduit les coûts en sperme. Ce protocole « facile à utiliser » procure de nombreux avantages par rapport aux protocoles traditionnels visant le déclenchement de l'œstrus. Il présente de nombreux avantages pour les producteurs. Les études d'optimisation sont en cours.

Afin d'optimiser les ventes de ses produits de reproduction, la Société a effectué des tests sur l'utilisation de *Pregnecol*<sup>MD</sup> en association avec *Cue-Mate*<sup>MD</sup>. Des données préliminaires indiquent que ce programme recommandé par Bioniche est une vraie réussite et qu'il est adopté par l'industrie, ce qui a pour effet d'augmenter significativement les ventes des deux produits. L'utilisation de *Pregnecol*<sup>MD</sup> en association avec *Cue-Mate*<sup>MD</sup> fournit une solution de rechange à l'utilisation du benzoate d'œstradiol pour le traitement du bétail anœstrus. Grâce à ces résultats positifs, on planifie d'effectuer d'autres études.

### *Immunostimulants*

La Société examine l'utilisation éventuelle d'une nouvelle formulation de la technologie de la paroi cellulaire mycobactérienne pour le traitement du cancer chez les animaux de compagnie. Les études regroupant des animaux du groupe des canins atteints de cancer représentent le meilleur moyen de démontrer l'efficacité de cette technologie en tant qu'option thérapeutique. Les études peuvent être effectuées seulement avec la formulation de paroi cellulaire mycobactérienne, ou en association avec les approches thérapeutiques standards. La Société pense qu'il y a un important marché en Amérique du Nord, en Europe et au Japon qui sera intéressé par ce traitement. On s'attend à ce que le traitement par la paroi cellulaire mycobactérienne de Bioniche améliore la qualité de vie et allonge la durée de la survie au-delà de ce qu'on obtient avec les traitements standard actuels.

### *Vaccins*

La Société développe actuellement un vaccin contre le *Rhodococcus equi*, une bronchopneumonie chronique et souvent fatale chez les poulains. Le vaccin a fait l'objet de tests et on s'est aperçu qu'il avait une efficacité enviable dans le cadre d'études contrôlées.

## **Analyse du marché**

À l'heure actuelle, le marché mondial de la santé animale est estimé à environ 18,5 G\$ par an (Rapport général de 2010, Brakke Consulting). La croissance du segment des produits destinés aux chiens et aux chats est la principale cause de cette augmentation, qui a presque doublé par rapport aux produits du secteur du bétail, destiné à l'alimentation. La controverse de plus en plus vive à propos de l'abus des antibiotiques chez le bétail, associée à la tendance de l'augmentation des dépenses visant le bien-être des animaux de compagnie, semble indiquer que ce modèle continuera à prévaloir au cours des prochaines années. Les plus grands fabricants de produits de santé animale continuent à chercher les occasions d'acquisition et de production sous licence, afin d'essayer de surmonter la concurrence toujours plus présente et d'augmenter la valeur pour les actionnaires. De plus, comme les services de recherche et de développement des grosses compagnies pharmaceutiques ciblent les marchés de la santé humaine, les divisions vétérinaires de ces compagnies établissent des coentreprises avec des petites compagnies de recherche ou de biotechnologie pour assurer un avenir à leurs nouveaux produits.

La direction pense que la Société est dans une position qui pourrait lui permettre de tirer avantage de cette rationalisation de diverses façons. Certains créneaux commerciaux importants (reproduction du bétail) présenteront sans doute de moins en moins d'intérêt pour les multinationales, et le nombre de technologies intéressant ces grandes sociétés devrait aussi baisser, alors qu'elles se concentrent principalement sur les technologies ayant un potentiel de volume élevé. Les regroupements d'entreprises ont libéré un important bassin de main-d'œuvre compétente et expérimentée. Au fur et à mesure que les multinationales se concentrent sur leurs propres forces, cela ouvre la porte aux plus petites sociétés qui peuvent acquérir des produits non stratégiques. L'acquisition par la Société de *Cue-Mate*<sup>MD</sup> de Pfizer illustre cette situation.

La direction est persuadée que le secteur agricole lui-même est aussi en pleine évolution dans le monde développé, ce qui entraînera une diminution du nombre de petites fermes, pour en créer de plus grandes. Cela exercera des pressions considérables sur les produits pharmaceutiques de base. Cependant, il est peu probable que la Société soit touchée par cette tendance, puisque ses produits sont principalement des technologies spécialisées dont la performance est la priorité du client.

La préoccupation envers les problèmes environnementaux augmente chaque jour. Les consommateurs et les groupes d'activistes ont à présent un meilleur accès à l'information et ils protestent de plus en plus haut à propos de la présence éventuelle de résidus antibactériens ou chimiques dans l'alimentation et des effets possibles à long terme sur la santé humaine. Cela, à son tour, a poussé les gouvernements à mettre en place des exigences réglementaires plus strictes en ce qui concerne l'introduction de nouveaux produits, même s'il avait été prouvé antérieurement que ces produits ne causaient pas d'effets secondaires et qu'ils étaient vendus dans les pays voisins sans qu'il semble y avoir de causes d'inquiétude apparentes. Cette évolution et cette tendance présentent des possibilités pour la Société sur le marché mondial, puisqu'un des objectifs fondamentaux de l'entreprise est la prévention des maladies à l'aide de l'immunomodulation, plutôt qu'avec des antibiotiques ou des agents thérapeutiques chimiques.

Du point de vue géographique, l'Amérique du Nord représente environ 38 % du marché mondial, l'Union européenne représente 34 %, et les marchés de l'Asie et de l'Amérique latine représentent le reste.

## **Concurrence**

Le marché mondial des produits de santé animale continue à être rationalisé par les grandes sociétés pharmaceutiques, ce qui donne l'occasion à Bioniche Animal Health d'acquérir ou de développer des produits de créneau qui n'auraient pas le potentiel de générer des revenus élevés tel qu'exigé par les plus gros concurrents.

La stratégie de la Société est de se consacrer aux produits de propriété, bien différenciés et fondés sur la technologie pour constituer ses gammes de produits. Ces produits de créneau sont présentés aux vétérinaires par la propre équipe de vente de la Société au Canada, aux États-Unis, en Australie et en Irlande, et par des distributeurs dans d'autres parties du monde. De plus, la Société distribue des produits d'autres sociétés qui ont fait l'objet de recherches avancées et qui sont compatibles et offrent un avantage concurrentiel commercialisable.

## **Cadre réglementaire**

Le développement de produits de santé animale nécessite l'approbation de diverses autorités gouvernementales, selon qu'il s'agit d'un produit pharmaceutique, biologique ou alimentaire et selon la juridiction où l'approbation est nécessaire.

### *Canada*

Au Canada, la Société développe et commercialise principalement trois types de produits de santé animale – biologiques, alimentaires et médicamenteux. Les produits biologiques sont réglementés par la Section des produits biologiques vétérinaires (SPBV) de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) en vertu de la *Loi sur la santé des animaux* et des règlements y afférents. Les produits alimentaires sont réglementés par la section alimentaire de l'ACIA et les médicaments sont réglementés à la fois par la Direction des médicaments vétérinaires (DMV), une division de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada (DGPSA) et par l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (une autre division de la DGPSA), en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et des règlements y afférents.

Pour pouvoir accorder une licence pour commercialiser un produit biologique vétérinaire au Canada, la SPBV doit avoir reçu une demande complète, qui comprend une description détaillée des matériaux de base, la preuve du contrôle du procédé de fabrication, la preuve de l'innocuité et de l'efficacité du produit chez l'animal ciblé, les résultats des tests de contrôle de la qualité sur le produit final et de stabilité du produit final. Les installations utilisées pour la fabrication et les tests doivent aussi recevoir un permis, et la SPBV demande des frais pour examiner le produit et les installations. Le délai nécessaire pour recevoir une approbation varie de six à vingt-quatre mois. L'examen des dossiers de produits biologiques et les coûts d'un permis annuel sont visés par des programmes de recouvrement des coûts, et les frais liés au maintien annuel de la Société sont d'environ 5 000 \$ pour sa gamme actuelle de produits biologiques. Pour le moment, il n'y a aucune exigence spécifique en ce qui a trait à la conformité avec les BPF pour les produits biologiques vétérinaires, cependant, depuis les dernières années, la tendance veut que les fabricants se conforment aux BPF, et on s'attend à ce qu'une réglementation connexe soit un jour adoptée.

Au Canada, le processus de développement et d'approbation d'un produit visant les nouveaux médicaments destinés aux animaux est similaire aux exigences requises pour les médicaments à usage humain; la seule différence est que le dossier est examiné par la DMV, plutôt que par la Direction des produits thérapeutiques (DPT), puisque les analystes de la DMV sont spécialisés dans les médicaments pour animaux. Une demande de drogue nouvelle de recherche (DNR) doit être présentée avant qu'un essai clinique puisse commencer. La demande de DNR doit établir la caractérisation chimique du produit, son processus de fabrication et l'innocuité chez les espèces animales non ciblées (animaux de laboratoire). Suite à l'approbation de la demande de DNR, des études sur l'innocuité et l'efficacité chez l'animal cible peuvent être menées. Une des exigences supplémentaires pour les médicaments vétérinaires est l'évaluation de l'innocuité chez l'homme, si ce médicament doit être administré à des animaux destinés à l'alimentation. Suite à l'examen positif d'une demande de nouvelle drogue, un avis de conformité sera émis, ainsi qu'une identification numérique de drogue (DIN).

Les coûts associés à l'examen d'une demande de médicament vétérinaire peuvent varier de 5 000 \$ à 70 000 \$; tout dépend s'il s'agit d'un nouveau médicament ou d'un ancien médicament et si le produit est pour un animal destiné à l'alimentation ou pas. En plus du processus d'approbation pour une drogue nouvelle, il faut aussi payer des frais de maintien annuels pour conserver le permis des installations et les DIN. Des contrôles gouvernementaux sont menés chez tous les fabricants de médicaments pour s'assurer qu'ils suivent bien les BPF en vigueur.

Pour le moment, au Canada, les produits de santé naturels à usage vétérinaire dépendent des règlements sur les aliments et les drogues et sont réglementés comme des nouveaux médicaments. À la différence des produits de santé naturels à usage humain, ils n'ont pas leur propre série de règlements. La Direction des médicaments vétérinaires travaille au développement d'une stratégie pour traiter avec les aspects uniques des produits de santé naturels vétérinaires (PSN), mais c'est un long processus qui commence par la consultation avec les parties intéressées. À l'heure actuelle, il n'y a pas de délai défini pour savoir quand, voire même si, des règlements spécifiques seront adoptés pour les PSN vétérinaires. Ce concept s'applique également à l'Europe et aux États-Unis. Il n'existe pas de règles précises pour la réglementation et le contrôle des PSN vétérinaires et, par conséquent, on s'attend à ce qu'une demande de désignation soit faite avant la commercialisation de tout PSN qui pourrait être considéré comme un nouveau médicament dans ces régions.

### *États-Unis*

Aux États-Unis, les règlements gouvernementaux visant les produits de santé animale sont principalement séparés entre deux agences : le United States Department of Agriculture (USDA) et la Food and Drug Administration (FDA). Les vaccins destinés aux animaux sont considérés comme des produits vétérinaires biologiques et sont réglementés par le Center for Veterinary Biologics (CVB) du USDA, sous l'égide de la *Virus-Serum-Toxin Act*. D'autre part, les médicaments destinés aux animaux, qui en général comprennent tous les composés synthétiques, sont approuvés et surveillés par le Center for Veterinary Medicine (CVM) de la FDA, sous l'égide de la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*.

La plupart des produits réglementés qui sont vendus à l'heure actuelle ou qui sont en cours de développement par la Société, sont ou seront réglementés par le USDA. Le but de la *Virus-Serum-Toxin Act* est de s'assurer que les produits vétérinaires biologiques vendus aux États-Unis sont sûrs et efficaces. Les tests de pré-commercialisation sont menés par le fabricant et le CVB, avant que le produit obtienne une approbation de commercialisation, et ce pour chaque nouveau lot. Bien que les procédures d'octroi de permis par le USDA pour les produits soient méthodiques, les normes acceptables de rendement pour un produit sont établies par le fabricant et le CVB. Pour les nouveaux produits qui sont différents des autres visés par un permis, l'accord sur les normes de rendement attendues est en général conclu grâce à un dialogue entre le CVB et le fabricant. La démonstration formelle de l'efficacité acceptable d'un produit s'effectue dans le cadre d'essais contrôlés avec soin en laboratoire. En général, c'est un processus bien plus rapide que la démonstration de l'efficacité prouvée par des essais cliniques menés à l'aide des animaux appartenant au client. La tendance récente du CVB est de démontrer l'efficacité dans un environnement naturel.

Les exigences des BPF visant les médicaments destinés aux animaux sont les mêmes que celles régissant les médicaments à usage humain et, de ce fait, il faut suivre des procédures strictes d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité au cours du développement de médicaments destinés aux animaux. Le processus de développement d'un médicament pour traiter les humains est bien plus complexe que celui utilisé pour développer un médicament vétérinaire. L'ensemble du processus suivi pour développer un médicament à usage humain, de la phase de recherche au lancement sur le marché, peut prendre jusqu'à 20 ans et coûter des dizaines ou des centaines de millions de dollars. (Consultez la rubrique intitulée « Division de la santé humaine - Cadre réglementaire »). À titre de comparaison, la direction estime que cela peut prendre jusqu'à 11 années et coûter 5 M\$ US ou plus pour développer un nouveau médicament vétérinaire, du début de la recherche au lancement sur le marché. Sur cette période, environ trois ans sont passés à effectuer des essais cliniques et la révision. Le délai pour développer des médicaments pour les animaux est considérablement inférieur à celui des médicaments à usage humain en partie dû au fait que les essais cliniques peuvent être effectués immédiatement chez les animaux à qui le médicament est destiné. Il faut également noter que pour les médicaments destinés aux animaux, à la différence des médicaments à usage humain, les avantages par rapport aux traitements déjà sur le marché n'ont pas besoin d'être démontrés. De plus, avec l'adoption de la *Animal Drug Availability Act* (ADA) en octobre 1996, on s'attend à ce que les délais de la FDA et les coûts associés à l'obtention d'un permis soient réduits de façon considérable pour certains médicaments à usage vétérinaire (bien qu'il soit habituel que cela prenne deux à trois ans). L'ADA a été conçu pour rationaliser le processus d'approbation des médicaments destinés aux animaux, afin de fournir un plus grand nombre de médicaments homologués. L'ADA rend obligatoire une conférence de pré-soumission ayant force exécutoire, au cours de laquelle le CVM et le demandeur s'entendent sur le type de données que la FDA exigera. L'ADA élimine aussi la nécessité que des investigations sur le terrain soient faites à chaque fois, et permet au CVM d'accepter différents types de preuves sur l'innocuité et l'efficacité d'un médicament.

En 2003, la *Animal Drug User Act* (ADUFA) est entrée en vigueur, ce qui a permis à la FDA de percevoir des frais auprès des promoteurs des nouvelles demandes de médicaments pour animaux pour toutes les activités liées aux demandes, aux établissements et à l'entretien. En 2008, la *AGDUFA* (*Animal Generic Drug User Fee Act*) a été créée, ce qui permet de recueillir des frais similaires auprès des promoteurs de médicaments génériques pour animaux. Les frais liés à ADUFA sont substantiels et peuvent représenter un élément dissuasif pour les petites compagnies ou pour les compagnies qui développent des produits pour des marchés limités. Par conséquent, la FDA est prête à renoncer à exiger des frais pour les petites compagnies et pour les produits qui auront un usage limité ou qui seront utilisés chez des espèces mineures (médicaments MUMS).

Les règlements régissant l'exportation des médicaments et des produits biologiques ont aussi été relâchés par l'adoption de la *Export Reform Enhancement Act of 1996*. En vertu de cette loi, les médicaments et les produits biologiques produits aux États-Unis n'ont pas besoin d'un permis pour être commercialisés aux États-Unis, avant l'exportation, si leur commercialisation a été approuvée dans le pays qui l'importe.

### *Union européenne*

Les exigences de l'Union européenne visant l'approbation des médicaments destinés aux animaux sont similaires aux exigences canadiennes et américaines. Des essais cliniques doivent être menés, afin d'établir l'innocuité et l'efficacité chez l'animal cible, et l'innocuité chez l'humain, si l'animal cible est destiné à l'alimentation. Les produits et ses matériaux de base doivent être caractérisés et testés de façon appropriée, et les installations où ils sont fabriqués doivent être conformes aux BPF.

Dans l'Union européenne, les exigences visant les produits biologiques pour animaux sont similaires à celles visant les médicaments, c'est-à-dire que les BPF doivent être suivies tout au long du processus de fabrication, et l'innocuité et l'efficacité doivent être établies. La caractérisation adéquate des matériaux de base est essentielle, car il y a des problèmes d'innocuité avec les produits d'origine biologique. C'est la raison pour laquelle cela peut coûter beaucoup plus cher et prendre beaucoup plus de temps pour obtenir une approbation pour commercialiser un produit vétérinaire biologique en Europe, par rapport à l'Amérique du Nord.

## **UNITÉ DE LA SALUBRITÉ DES ALIMENTS**

Grâce à son expertise dans le domaine de la santé animale, la Société a trouvé une occasion de s'occuper des maladies des animaux pouvant présenter un risque pour la santé humaine et qui sont transmissibles par la nourriture, l'eau et l'environnement. Pour développer cette activité, la Société a créé l'unité de la salubrité des aliments en juillet 2001. Par la suite, une technologie vaccinale a été découverte par un chercheur de la University of British Columbia et a fait l'objet d'un développement.

Le développement et la commercialisation du vaccin contre l'*E. coli* O157 destiné aux bovins est devenu le projet phare de l'unité de la salubrité des aliments de la Société. En dehors de ce projet, l'unité de la salubrité des aliments effectue des recherches et développent d'autres vaccins pour animaux qui pourraient améliorer la salubrité des aliments et de l'approvisionnement en eau.

### **Produits candidats au développement**

*Econiche<sup>MC</sup> : Vaccin contre l'E. coli O157 destiné aux bovins*

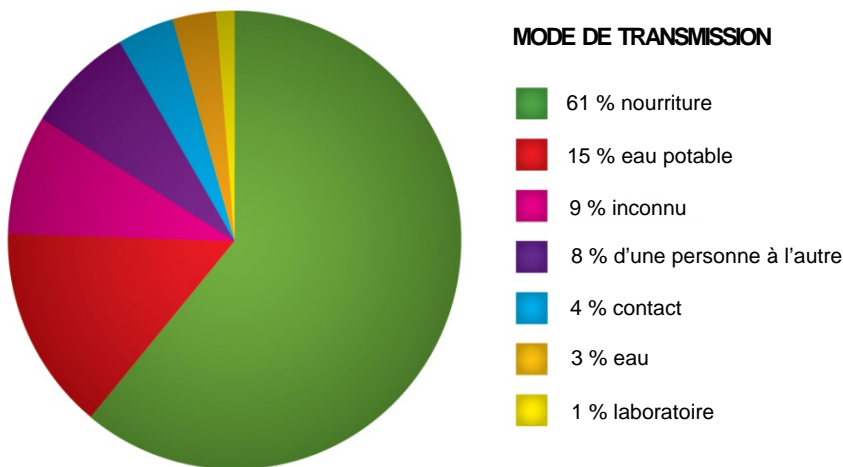
La bactérie *E. coli* est un micro-organisme qu'il est normal de retrouver dans le tractus intestinal de tous les animaux. Il existe des centaines de souches, qui pour la plupart sont non pathogènes pour leur hôte (qui ne provoquent pas de maladie); cependant, certaines formes peuvent entraîner la survenue de troubles digestifs et, parfois, l'apparition d'une maladie systémique importante chez l'humain. La souche O157:H7 d'*E. coli* renferme une toxine extrêmement puissante (shiga-toxine) associée à la bactérie nommée *Shigella dysenteriae*. À l'origine connue sous le nom d'*E. coli* produisant la shiga-toxine, cette bactérie est plus généralement classifiée sous le nom de d'*E. coli* produisant une vérocytotoxine. Selon le United States Center for Disease Control, on peut trouver l'*E. coli* O157:H7 dans la plupart des fermes d'élevage de bétail, mais aussi dans les zoos pour enfants, et on sait que cette bactérie peut vivre dans l'intestin des bovins, des chevreuils, des chèvres et des moutons en bonne santé.

L'*E. coli* O157:H7 apparaît comme un pathogène environnemental important et le plus souvent il est associé à la consommation d'aliments ou d'eau contaminés. Chez l'humain, l'infection par cette bactérie peut entraîner des diarrhées sanglantes graves (colite hémorragique) et dans un certain nombre de cas, le syndrome hémolytique et urémique (SHU), une forme d'insuffisance rénale qui peut être mortelle. Ces symptômes peuvent être le résultat d'une infection par seulement une dizaine de bactéries d'*E. coli* O157:H7, et les personnes infectées peuvent subir des dommages fonctionnels durables aux reins, au pancréas et au cerveau. On sait aussi que la maladie gastro-intestinale causée par l'*E. coli* O157 peut augmenter le risque de développement du syndrome du côlon irritable. Ce qui est très préoccupant, c'est la faible quantité de

bactéries requise pour rendre l'humain malade, et de savoir que certains des animaux infectés rejettent des milliards de bactéries par gramme d'excréments.

Bien que tous les ruminants puissent être porteurs de cette bactérie, les bovins sont considérés comme représentant le principal bassin d'*E. coli* O157:H7 dans le monde. De nombreuses études ont démontré que la bactérie *E. coli* O157:H7 est répandue chez les bœufs et chez les vaches laitières et qu'on retrouve cet organisme dans les bovins, sur eux, et autour d'eux dans le monde entier. L'utilisation du purin comme fertilisant pour les cultures agricoles et le ruissellement des fermes d'élevage de bœufs et de vaches laitières sont des sources de contamination pour l'environnement général, ainsi que pour les eaux de surface et les eaux souterraines. La contamination de la viande, des légumes, des fruits et de l'eau par *E. coli* O157:H7, liée à l'excrétion fécale du bétail, est un danger bien connu et documenté pour la santé humaine.

Malgré les nombreuses interventions qui ont eu lieu dans les usines de transformation du bœuf au cours des récentes années, il continue à y avoir une contamination des humains par de la viande contaminée. Cette situation associée aux flambées dues à la consommation de fruits et de légumes crus contaminés, d'eau potable et d'eau utilisée dans les centres récréatifs contaminés montrent qu'il est important qu'il y ait une intervention avant l'abattage.



Deux tiers de tous les cas d'*E. coli* O157:H7 sont liés à la nourriture (Centers for Disease Control and Prevention, 2008)

L'impact économique et sur la société de cette infection est considérable :

- Le United States Centers for Disease Control estime que les infections par *E. coli* O157:H7 touchent environ 73 000 personnes chaque année aux États-Unis, et que dans 8 % des cas, les personnes touchées développent le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Aux États-Unis, on estime que le coût annuel de cette infection s'élève à plus de 650 M\$, en raison des dépenses médicales, de la perte de productivité et des décès. Une étude menée par le George Morris Centre de Guelph, en Ontario, mentionne que vraisemblablement plus de 26 000 personnes tombent malades au Canada, chaque année, à cause d'*E. coli* O157:H7, et que cela coûte très cher du point de vue économique et en coût humain.

- Un certain nombre de rappels à grande échelle sont survenus, pour la viande hachée, en raison d'une contamination par *E. coli* O157:H7. Depuis février 2002, plus de 55 millions de livres de bœuf haché ont fait l'objet d'un rappel aux États-Unis. Le coût pour l'industrie alimentaire des infections par *E. coli* O157:H7 lié aux rappels de produits, aux aliments détruits, aux mesures de contrôle et à la diminution de la demande en raison de la perte de confiance des consommateurs est estimé à des milliards de dollars aux États-Unis seulement.

Environ 3 à 5 % des patients atteints de SHU meurent. La plupart du temps, il s'agit d'enfants et de personnes âgées chez qui les reins sont plus sensibles aux lésions. Aussi, une certaine proportion de personnes atteintes de SHU développent des problèmes de santé à vie, par exemple elles deviennent aveugles, sont atteintes d'une paralysie, d'une insuffisance rénale persistante ou souffrent des conséquences d'une résection intestinale. De nombreuses personnes atteintes de SHU continuent à présenter des anomalies fonctionnelles du rein de nombreuses années plus tard.

En plus du coût humain direct lié aux infections par *E. coli* O157:H7, les éleveurs de bétail et de vaches laitières, les usines de transformation de la viande et les usines de transformation des produits laitiers, ainsi que les distributeurs de viande et de produits laitiers, les grossistes et les magasins de vente au détail de produits alimentaires contractent tous des coûts directs et indirects associés à cette menace d'infection d'origine alimentaire, et cela comprend les litiges et la baisse de la demande de leurs produits. Le Conseil des viandes du Canada (CVC) estime que l'industrie de transformation du bœuf au Canada a dépensé 60 M\$ en dépense en capital au cours des cinq années avant 2006, pour le contrôle, la réduction et les interventions visant *E. coli* dans les usines.

En Amérique du Nord seulement, on estime à environ 110 millions, le nombre de bovins. Environ 25 millions de ces bovins nord-américains se trouvent dans des parcs d'engraissement, qui représentent le premier marché cible pour le vaccin contre l'*E. coli* de la Société. Les vaches laitières représentent un autre segment de marché cible, puisqu'elles sont environ 14 millions en Amérique du Nord. De plus, il y a environ 86 millions de bovins en Europe.

Pour développer et commercialiser sa technologie vaccinale, la Société a formé une alliance stratégique avec la University of British Columbia (UBC), le Alberta Research Council (ARC), la Vaccine & Infectious Disease Organization (VIDO) de la University of Saskatchewan, en vertu de quoi Bioniche conserve les droits de commercialisation mondiaux du vaccin. Au cours des dernières années, d'importantes contributions ont été faites en ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité à la University of Nebraska-Lincoln. Ces études ont montré que le vaccin, dans les conditions telles qu'elles sont sur le terrain, réduit le nombre d'animaux qui excrètent la bactérie, la quantité de bactérie excrétée, la présence de bactéries sur la peau, le nombre d'animaux colonisés par cette bactérie et la présence de cette bactérie dans l'environnement. Ces résultats et d'autres ont été soumis pour publication dans des revues vétérinaires et sur la salubrité des aliments, révisées par les pairs. Au cours de l'année passée, la Société a annoncé que quatre articles de ce type avaient été publiés dans des journaux révisés par les pairs. Ces articles traitent des essais effectués sur le terrain, menés à la University of Nebraska-Lincoln en 2005 et 2006.

En octobre 2008, la Société a reçu une licence complète de l'ACIA, ce qui fait qu'*Econiche*<sup>MC</sup> est devenu le premier vaccin ayant une licence complète au monde, et capable de réduire l'excrétion d'*Escherichia coli* (*E. coli*) O157 par les bovins. La licence complète permet à *Econiche*<sup>MC</sup> d'être utilisé sans limitation par les producteurs de bétail et leurs vétérinaires.

La Société a commencé à produire, en quantité limitée, le vaccin contre l'*E. coli* O157 dans ses installations de Belleville, en Ontario, et a commencé à augmenter sa capacité de production interne, ce qui devrait permettre à la Société de répondre au moins à une partie des besoins du marché au cours des premières années de commercialisation.

La Société s'est assurée de recevoir une aide gouvernementale de 25 M\$ d'Industrie Canada, du ministère de l'Agriculture et de l'Agro-alimentaire (Canada), de la Banque de développement du Canada et du ministère du Développement économique et du Commerce de l'Ontario. La Société considère que cela représente une part importante du financement nécessaire pour augmenter la production de vaccin dans les installations de Belleville au cours des deux prochaines années. Cela donnera une capacité d'un minimum de 40 millions de doses du vaccin contre l'*E. coli* O157. Les installations seront utilisées pour la production d'autres vaccins dans le domaine de la salubrité des aliments au fur et à mesure qu'ils verront le jour.

La Société cherche toujours à obtenir l'homologation du vaccin contre l'*E. coli* aux États-Unis. En février 2008, la Société a été avisée par le Department of Agriculture des États-Unis (USDA) que les dernières données concernant son vaccin contre l'*E. coli* O157 destiné au bétail répondait aux exigences standard d'efficacité et qu'elle était admissible à recevoir une licence conditionnelle, si certaines conditions étaient remplies. Cette licence conditionnelle, lorsqu'elle aura été obtenue, donnera à la Société un accès complet au marché américain avec deux restrictions : au moins une des étapes du processus de fabrication doit être effectuée aux États-Unis et Bioniche n'aura pas le droit d'utiliser un nom de marque de commerce pour le vaccin.

### **Recherche et développement**

La recherche d'origine sur le vaccin contre l'*E. coli* O157 (*Econiche*<sup>MC</sup>) a été menée par le docteur Brett Finley de la University of British Columbia (UBC) et le docteur Andrew Porter de la Vaccine & Infectious Disease Organization (VIDO). La Société s'est jointe à la recherche une fois que les essais de validation ont été établis. Le travail de développement du vaccin a été effectué en collaboration avec l'Alberta Research Council. Des études sur l'efficacité ont été menées par la University of Nebraska-Lincoln et VIDO. En octobre 2008, la Société a reçu une licence complète de l'ACIA pour le Canada pour le vaccin. La Société prépare actuellement un essai pour obtenir la licence complète aux États-Unis pour le vaccin contre l'*E. coli* O157.

La Société continue à explorer la nouvelle génération de vaccins contre l'*E. coli*. C'est pour cela que la Société travaille avec des collaborateurs pour développer un vaccin recombiné remanié qui devrait être plus rentable et plus sûr à utiliser au cours du processus de fabrication.

L'unité de la salubrité des aliments effectue également de la recherche et du développement sur d'autres vaccins pour les animaux dans le but d'améliorer la salubrité de l'eau et des aliments. Au cours des cinq dernières années, Bioniche et le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie (CRSNG) ont parrainé ensemble un poste de chaire principale et un poste de chaire adjointe en recherche industrielle, à la Vaccine and Infectious Disease Organization de la University of Saskatchewan. Ces postes de recherche ont été établis pour entreprendre des recherches menant au développement d'autres vaccins dans le domaine de la salubrité des aliments. Le président principal, le docteur Andrew Potter, a effectué des recherches sur les vaccins visant *E. coli* O157, d'autres sérotypes d'*E. coli* produisant des shiga-toxine, et *Campylobacter jejuni*, alors que la chaire adjointe, le docteur Wolfgang Köster, s'est concentré sur le développement d'un vaccin visant *Salmonella Enteritidis*. En Amérique du Nord, *Campylobacter*, *Salmonella* et *E. coli* sont les trois causes principales des gastroentérites bactériennes.

### **Ventes et commercialisation**

En Amérique du Nord, il existe un risque constant de contamination du bœuf et des produits frais par *E. coli* O157:H7, alors que parallèlement il y a une croissance régulière des produits de marque conçus pour se disputer la faveur du consommateur sur un marché saturé. Les risques du capital marques dus aux retraits, aux foyers bactériens et aux litiges, et l'augmentation de la préoccupation des agences réglementaires et des agences de santé publique à propos de ce pathogène sont autant de raisons pour établir un marché pour le premier produit à utiliser avant l'abattage, ayant obtenu une licence, et capable de réduire le taux de prévalence de ce pathogène.

Dans le marketing classique des vaccins pour le bétail, c'est le propriétaire ou l'éleveur de bétail qui prend la décision d'acheter le produit ou pas, car c'est lui qui bénéficie directement de l'avantage économique lié à l'élimination de la possibilité de maladie en raison de l'utilisation du vaccin, ce qui a pour effet de réduire les frais liés au traitement. Ce n'est pas le cas pour le vaccin contre l'*E.coli* O157, car cette bactérie ne cause pas de maladie chez le bétail. La décision est prise par plusieurs personnes exerçant une influence sur la décision d'achat finale, à savoir les gestionnaires de l'abattoir, les détaillants, les gestionnaires de chaînes de restauration rapide.

La Société a l'intention de commercialiser le vaccin contre l'*E. coli* O157 dans la chaîne de production de la viande, y compris aux éleveurs, aux parcs d'engraissement et à l'industrie de transformation et au secteur des grossistes-détaillants de la viande. Au fur et à mesure que d'autres vaccins visant la salubrité des aliments seront développés, ils seront ajoutés à cette gamme de produits.

La Société est en bonne position pour gérer la distribution par l'entremise de son équipe actuelle de vente et de marketing en santé animale aux États-Unis et au Canada et compte établir un partenariat stratégique avec un partenaire commercial pour le marché européen.

En 2007, la Société a reçu le prix d'excellence de l'industrie en produit pharmaceutique vétérinaire pour « le meilleur nouveau produit vétérinaire destiné au bétail » pour son vaccin contre l'*E. coli* O157. Cette récompense reconnaît l'excellence globale en développement pharmaceutique ou de vaccin pour les animaux destinés à la production. Dans cette catégorie, le panel de douze membres constitué de juges recherchait un produit qui représente l'avancement le plus important du point de vue thérapeutique, prophylactique ou de production du domaine.

La Société continue à discuter avec les intervenants clés de l'industrie aussi bien aux États-Unis qu'au Canada.

## **Concurrence**

L'infection par *E. coli* O157 et son traitement attirent beaucoup l'attention, et des vaccins concurrents ou d'autres solutions pour ce problème pourront être trouvés et commercialisés par d'autres Sociétés du marché vétérinaire. La concurrence pourra se présenter sous forme de médicaments ou de traitements non médicamenteux à utiliser pour le bétail, de modifications du traitement de l'eau destinée à la consommation humaine ou d'un changement du processus de manutention de la viande. Pour le moment, il a un vaccin concurrent visé par une licence conditionnelle pour traiter les bovins contre l'*E. coli* O157 aux États-Unis. Pour l'instant, deux articles publiés et révisés par les pairs sont disponibles sur ce produit. Ce vaccin concurrentiel vise à bloquer l'absorption du fer par la bactérie, à la différence de la technologie de la Société qui bloque le processus d'attachement de la bactérie sur la paroi intestinale. L'apparition d'une technologie concurrentielle aide à valider la logique visant à prévenir les maladies de l'humain dues à *E. coli* O157 en vaccinant le bétail.

## **Cadre réglementaire**

Le développement, par la Société, de produits visant la salubrité des aliments et de l'eau exige l'approbation de diverses autorités gouvernementales, selon le type de revendication que la Société souhaite faire à propos de ses produits. Les types de produits développés par la Société, y compris le vaccin contre l'*E. coli* O157, seront utilisés pour réduire les infections, chez les animaux destinés à la consommation alimentaire, causées par une bactérie qui est pathogène pour l'humain, mais qui ne nuit pas forcément à son hôte animal. Ces produits seront réglementés en tant que produits biologiques vétérinaires et, par conséquent, seront sous la juridiction de l'Agence canadienne d'inspection des aliments, et plus précisément de la section des produits biologiques vétérinaires. Aux États-Unis, le vaccin contre l'*E. coli* O157 sera sous la juridiction du United States Department of Agriculture (USDA).

## PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

La Société poursuit une politique visant à protéger effectivement par des brevets ses technologies exclusives. La Société juge important de protéger ses secrets commerciaux et ses brevets dans son secteur d'activité et que sa réussite dépend en partie de sa capacité à obtenir, à préserver et à faire respecter des brevets solides, à protéger ses secrets commerciaux et à exercer ses activités sans porter atteinte aux droits exclusifs de tiers. Pour l'année financière 2010 (juillet 2009 - juin 2010), la Société a reçu 33 brevets délivrés dans les juridictions internationales importantes pour ses diverses technologies. Huit brevets ont été délivrés pour sa technologie du complexe ADN de la paroi cellulaire mycobactérienne (MCC); 21 brevets ont été délivrés pour sa technologie d'oligonucléotides, trois pour sa technologie d'insectifuge botanique; et un lié à sa technologie antivirale.

La Société compte neuf demandes de brevets en instance pour ses technologies qui reposent sur la paroi cellulaire mycobactérienne dans certains pays, dont le Canada, l'Europe et le Japon. De plus, elle a 37 autres demandes de brevets en instance qui ont trait aux oligonucléotides; vingt-huit qui ont trait aux antiviraux; et quatre qui ont trait aux produits phytopharmaceutiques. La Société a récemment appris qu'une demande visant ses oligonucléotides avait été acceptée dans un territoire important en Europe.

Le tableau ci-dessous résume le nombre total de demandes de brevets en instance dans le monde et de brevets octroyés à la fin de l'exercice 2010 (au 30 juin 2010).

Technologie	Nombre de demandes de brevets en instance	Nombre de brevets octroyés ou à l'étape de validation européenne	Nombre total de brevets et de demandes par technologie
MCC	6	121	127
MCWE	3	45	48
Oligonucléotides	37	108	145
Hyaluronane	0	2	2
Produits phytopharmaceutiques	4	8	12
Techniques de reproduction		24	24
Technologie antivirale	28	3	31
<b>Nombre total</b>	<b>78</b>	<b>311</b>	<b>389</b>

Rien ne garantit que les demandes de brevets en instance seront accordées, que la Société mettra au point d'autres produits exclusifs qui sont brevetables, que les brevets délivrés conféreront à la Société un avantage concurrentiel ou qu'ils ne seront pas contestés par des tiers, ou que les brevets détenus par d'autres personnes ne nuiront pas à la capacité de la Société d'exercer ses activités.

De plus, rien ne garantit que d'autres personnes ne mettront pas au point indépendamment des produits similaires, ne reproduiront pas l'un quelconque des produits de la Société ou ne contourneront pas les produits brevetés par la Société ou visés par le secret commercial. De plus, la Société peut être tenue d'obtenir des licences en vertu de brevets ou d'autres droits exclusifs appartenant à des tiers. Rien ne garantit que des licences requises aux termes de tels brevets ou droits exclusifs seront disponibles à des conditions acceptables pour la Société. Si la Société n'obtient pas de telles licences, le lancement d'un ou de plusieurs de ces produits sur le marché pourrait être retardé, pendant qu'elle tente de contourner ces brevets, ou elle pourrait découvrir que le développement, la fabrication ou la vente de produits exigeant de telles licences est interdite. De plus, la Société pourrait devoir engager des frais importants pour se défendre dans le cadre de poursuites intentées contre elle à l'égard de tels brevets ou dans le cadre de poursuites qu'elle intente pour faire respecter ses propres brevets par d'autres personnes.

Jusqu'au moment où, le cas échéant, des demandes de brevets seront déposées, la capacité de la Société à préserver la confidentialité de sa technologie est essentielle à son succès commercial éventuel. La Société a pour principe d'exiger de ses employés, de ses conseillers et de ceux faisant partie de ses conventions de recherche qu'ils signent des ententes de confidentialité avec elle. Même si la Société a adopté des procédures visant à protéger la confidentialité de sa technologie, rien ne garantit que de telles mesures seront efficaces, que des tiers n'obtiendront pas l'accès aux secrets commerciaux de la Société ou ne divulgueront pas sa technologie, ou que la Société peut protéger efficacement ses droits à l'égard de ses secrets commerciaux.

## **STRUCTURE DU CAPITAL**

Le capital-actions autorisé de la Société consiste en un nombre illimité d'actions ordinaires et un nombre illimité d'actions privilégiées, pouvant être émises en séries. Au 28 septembre 2010, il y avait 73 208 320 actions ordinaires émises et en circulation. Le nombre total combiné d'actions appartenant aux administrateurs et aux dirigeants au 28 septembre 2010 était de 10 641 811 actions ordinaires, ce qui représente environ 14,53 % des actions ordinaires en circulation.

Les actions privilégiées de série 1 sont rachetables au gré de la Société au prix de 1 000 \$ par action, y compris les dividendes, s'il y en a, déclarés et impayés. Les actions privilégiées de série 1 ne comportent aucun droit de vote et donnent droit à un dividende privilégié non cumulatif fixe au taux de 12 % par an.

Le 3 novembre 2004, la Société a réalisé un financement par actions de 10 M\$ CA avec le Fonds de solidarité FSTQ (« Fonds FSTQ ») et un autre de 2 M\$ CA avec le Fonds d'investissement bioalimentaire, (« Fonds bio »). Le financement comprenait un placement privé de 12 000 000 d'actions privilégiées de série 2 nouvellement créées moyennant un prix de souscription de 12 M\$ CA. Le Fonds FSTQ a par la suite acquis la participation du Fonds bio.

Les actions privilégiées de série 2 sont convertibles au gré du porteur en actions ordinaires pendant une période de cinq ans plus un jour selon un ratio de conversion obtenu en divisant la valeur accumulée totale par le prix de conversion applicable comme suit : 25 % à 1,45 \$, 50 % à 2,50 \$ et 25 % à 3,75 \$. La valeur accumulée totale est calculée au prix de souscription global des actions privilégiées, majoré de 6 % par année jusqu'à la conversion ou l'expiration de la période de cinq ans, à partir de la date d'émission, selon la première de ces deux éventualités. Après la période initiale de cinq ans plus un jour, toutes les actions privilégiées de série 2 en circulation sont convertibles au gré du porteur en actions ordinaires en fonction de leur valeur accumulée totale divisée par le cours moyen des actions ordinaires moins un escompte égal à 5 %, ou s'il est plus élevé, l'escompte maximal autorisé par la Bourse de Toronto (sous réserve de l'émission d'un nombre global de 6 521 677 actions ordinaires au moment de la conversion des actions privilégiées de série 2 restantes). Le 4 juin 2007, 3 000 000 d'actions privilégiées ont été converties en 2 388 323 actions ordinaires. Si le cours des actions ordinaires est supérieur à 13,50 \$ pendant 60 jours consécutifs, la Société pourrait exiger des porteurs qu'ils convertissent les actions privilégiées en actions ordinaires selon le ratio de conversion alors applicable. Les actions privilégiées confèrent des droits de vote selon le nombre d'actions ordinaires que le porteur aurait si les actions privilégiées

étaient converties en actions ordinaires lors de la tenue de l'assemblée des actionnaires pertinente. Le Fonds FSTQ continue à posséder 9 000 000 d'actions privilégiées de série 2. À partir du 4 novembre 2009 et en se fondant sur le cours en vigueur des actions ordinaires, les 9 000 000 d'actions privilégiées de série 2 en circulation sont convertibles en 4 133 354 actions ordinaires.

### MARCHÉ POUR LA NÉGOCIATION DES TITRES

Les actions ordinaires de la Société sont inscrites et affichées à des fins de négociation à la cote de la Bourse de Toronto sous le symbole « BNC ». Le tableau qui suit présente la fourchette des cours et l'historique du volume de négociation du 1<sup>er</sup> juillet 2009 au 30 juin 2010.

Mois	Moyenne des hauts	Moyenne des bas	Moyenne des cours de clôture	Volume total
Juillet 2009	0,62	0,365	0,49	5 899 623
Août 2009	0,51	0,43	0,47	1 225 374
Septembre 2009	0,5	0,41	0,475	2 960 534
Octobre 2009	0,5	0,415	0,425	2 039 539
Novembre 2009	0,47	0,37	0,39	2 398 265
Décembre 2009	0,58	0,38	0,56	3 121 144
Janvier 2010	0,82	0,51	0,73	3 318 455
Février 2010	1,14	0,66	0,9	5 960 875
Mars 2010	1,24	0,9	1,03	4 034 321
Avril 2010	1,22	1,0	1,15	1 302 601
Mai 2010	1,2	0,93	1,01	2 065 863
Juin 2010	1,05	0,84	0,89	1 207 832
<b>TOTAL/MOYENNE</b>	<b>0,82</b>	<b>0,60</b>	<b>0,71</b>	<b>35 534 426</b>

Le 31 juillet 2007, la Société a inscrit à la cote et a affiché à des fins de négociation les bons de souscription visant l'achat d'actions ordinaires à la Bourse de Toronto, qui avaient été émis au cours du financement par actions qui avait été réalisé en mars 2007, sous le symbole BNC WT. Le tableau suivant donne la fourchette des cours et l'historique du volume du 1<sup>er</sup> juillet 2008 au 13 mars 2009. Le 13 mars 2009, les bons de souscription ont été retirés de la cote. Une fois que les bons de souscription ont été retirés de la cote, la Société a reporté la date d'expiration du 13 mars 2009 au 12 mai 2009; cependant les bons de souscription n'ont pas été réinscrits, et ont expiré sans avoir été exercés.

Mois	Moyenne des hauts	Moyenne des bas	Moyenne des cours de clôture	Volume total
Juillet 2008	0,34	0,22	0,28	67 500
Août 2008	0,25	0,15	0,15	26 000
Septembre 2008	0,20	0,095	0,095	203 000
Octobre 2008	0,17	0,085	0,15	18 879
Novembre 2008	0,11	0,03	0,10	541 200
Décembre 2009	0,10	0,06	0,10	121 500
Janvier 2009	0,10	0,04	0,04	195 366
Février 2009	0,05	0,025	0,025	834 050
Mars 2009	0,02	0,005	0,005	2 073 000
<b>TOTAL/MOYENNE</b>	<b>0,15</b>	<b>0,08</b>	<b>0,11</b>	<b>4 080 495</b>

## POLITIQUE ET HISTORIQUE EN MATIÈRE DE DIVIDENDES

La Société a actuellement l'intention de réinvestir ses bénéfices pour financer la croissance de ses activités. La Société n'a pas l'intention de verser des dividendes sur ses actions ordinaires dans un avenir prévisible. Le conseil d'administration de la Société révisera cette politique, à l'occasion, compte tenu de la situation financière et des besoins financiers de la Société ainsi que d'autres facteurs jugés pertinents.

## RESSOURCES HUMAINES ET INSTALLATIONS

Au 31 août 2010, la Société employait environ 211 personnes à temps plein ou partiel. Le siège social et bureau principal de la Société est situé au 231 Dundas Street East, P.O. Box 1570, Belleville (Ontario) K8N 5J2. Ce bureau s'occupe des questions administratives, commerciales et financières. Cet établissement, propriété de la Société, est une usine pilote biotechnologique et de fabrication de 137 000 pieds carrés achetée à Bristol-Myers Squibb Canada Inc. en juillet 1999. La Société a rénové un tiers de cet établissement, qui comprend actuellement : i) des bureaux administratifs, ii) une unité de production pharmaceutique réglementée par l'Inspectorat des produits de santé et des aliments de Santé Canada, iii) deux unités de production biologiques réglementées par la Section des produits biologiques et vétérinaires de l'Agence canadienne d'inspection des aliments, iv) des laboratoires de contrôle de la qualité et de recherche, v) une unité de recherche et de développement sur la santé animale, vi) des installations de logement d'animaux, vii) une unité de production de produits de santé naturels réglementée par la Direction des produits de santé naturels de Santé Canada et viii) des aires d'entreposage et de distribution.

La Société possède une installation conforme aux BPF d'une superficie de 27 000 pieds carrés à Montréal au 275 avenue Labrosse, à Pointe-Claire (Québec). À court terme, cette installation servira principalement à la production pilote de certaines technologies de la Société. À plus long terme, elle sera le centre de production pour l'approvisionnement mondial de son produit MCC destiné au traitement du cancer de la vessie et d'autres cancers. La Société loue aussi des locaux à bureaux d'une superficie de 3 868 pieds carrés au 171, Place Frontenac, à Pointe-Claire (Québec) H9R 4Z7, qui sont à proximité de l'usine de fabrication.

Le 3 juin 2005, la Société a signé un bail d'une durée de dix ans à l'égard des installations situées au 271, avenue Labrosse, à côté de l'usine de fabrication actuelle. La Société loue ces installations de Renaissance (London) Investments Inc., société appartenant à Graeme McRae, chef de la direction de la Société, et contrôlée par lui. Aux termes des modalités du bail, la Société avait l'option d'acheter ces

installations avant le 31 mai 2006 en prenant en charge le solde impayé du prêt. Cette option d'achat a été prolongée en date du 31 mai 2006 pour une période additionnelle de deux ans et prolongée de nouveau jusqu'au 28 mai 2011. La Société a accepté d'assumer le prêt hypothécaire et le transfert de propriété est en cours. Cette transaction a été enregistrée comme une obligation de contrat de location-acquisition comme le stipule la note 10 afférente aux états financiers consolidés annuels. Les installations comptent une superficie de 14 000 pieds carrés et abriteront des locaux à bureaux et des laboratoires, et des lieux de fabrication pourraient y être aménagés dans l'avenir. Ces installations permettront à la Société d'élargir les capacités de production de son unité de fabrication actuelle pour le MCC, pour répondre à la demande éventuelle projetée pour *Urocidin*<sup>MC</sup> pour les essais cliniques nord-américains et européens. L'achat de ces installations entre entités apparentées était nécessaire, vue la situation des liquidités de la Société au moment de l'acquisition.

La Société possède une ferme de 39 hectares à l'extérieur de Belleville, en Ontario, qui sert à héberger des chevaux pour la production de *Colimune*<sup>MD</sup>. Les travaux de recherche précliniques et de formulations de la Société sont réalisés dans un établissement de recherche loué de 4 708 pieds carrés, situé dans l'Institut de recherche en biotechnologie du Conseil canadien de recherche national à Montréal, au Québec. Le bail expire le 30 novembre 2010, et la Société négocie actuellement la prolongation du bail. La Société explore actuellement d'autres options dans une perspective à long terme. Les essais cliniques de la Société sont menés par des chercheurs cliniques chefs de file qui œuvrent dans des grands hôpitaux et des cliniques spécialisées du monde.

La Société loue un établissement de 1 250 pieds carrés, situé au 119 Rowe Road, à Athens, en Géorgie, aux États-Unis. Le bail se terminait le 20 novembre 2008, et depuis c'est une location au mois. Cet établissement assure la production et la distribution de produits immunostimulants vétérinaires aux États-Unis, au Canada, en Irlande, en Australie, en Afrique du Sud et dans plusieurs autres pays d'Amérique du Sud, d'Amérique Centrale et du Moyen-Orient. La Société loue aussi un bureau de 1 200 pieds carrés à Bogart, en Géorgie, aux termes d'un bail résiliable moyennant un avis de douze mois.

En février 2004, la Société a acquis les actifs d'AB Technology Inc., entreprise située à Pullman, à Washington. Ces actifs comprenaient des locaux loués d'une superficie de 7 605 pieds carrés abritant des locaux à bureaux et des installations de fabrication ainsi qu'un entrepôt de 583 pieds carrés. Ce bail est actuellement établi avec des paiements de mois en mois.

La Société possède une usine de fabrication ainsi qu'une ferme de 300 acres à Armidale, en Australie. La Société loue également des terres agricoles de 1 100 acres aux environs. L'usine de fabrication se spécialise dans la fabrication de gonadotrophine sérique de jument gravide (PMSG), hormone reproductive destinée à améliorer la fécondité du bétail.

Le 29 mars 2006, Bioniche Animal Health Canada Inc., l'une des filiales canadiennes de la Société, a acheté deux propriétés résidentielles et commerciales. Ces propriétés, situées au 219 et au 225 Dundas Street East, Belleville, en Ontario, sont contiguës à celle que détient actuellement la Société à Belleville. Afin d'appuyer la communauté locale, la Société a loué le 225 Dundas Street à Hospice Quinte pour dix ans avec des conditions intéressantes. Hospice Quinte est un organisme de bienfaisance enregistré qui offre des services de relève aux personnes en fin de vie et à leur famille. La Société évalue actuellement le potentiel des différentes utilisations éventuelles pour la propriété située au 219 Dundas Street East.

Le 26 août 2007, la filiale australienne de la Société, Bioniche Animal Health (A/Asia) Pty. Ltd. a loué des bureaux au 242 Hawthorn Road, Suite 5, Caulfield, Victoria, en Australie, pour l'équipe de vente et de commercialisation.

## RISQUES ET INCERTITUDES

Les principaux risques pouvant avoir un impact sur la Société sont énumérés ci-dessous. Si un des risques ou une des incertitudes survenait, les affaires, les conditions financières, les perspectives ou les résultats des activités de la Société souffriraient.

### *Premiers stades de développement*

Plusieurs des produits ou des procédés de la Société n'en sont qu'aux premiers stades de développement. Avant de pouvoir procéder à la commercialisation, il faut effectuer un important investissement supplémentaire dans la recherche et le développement ainsi que dans les essais cliniques de ces produits candidats et de ces procédés candidats. Beaucoup de temps et de ressources sont nécessaires pour effectuer de la recherche et des essais cliniques et ainsi permettre à la Société de mener à terme le développement de tout produit ou procédé. Il n'est pas possible de savoir si l'un quelconque de ces produits candidats ou procédés candidats respectera les normes réglementaires applicables en matière de santé et obtiendra les approbations réglementaires requises ou si ces produits ou procédés pourront être fabriqués à l'échelle commerciale à des coûts raisonnables et être commercialisés avec succès, ou si les ventes de ces produits candidats ou procédés candidats ou encore les redevances qui en seront tirées permettront à la Société de récupérer son investissement.

### *Flux de trésorerie et ressources financières*

Le flux de trésorerie de la Société fournit par les opérations a été de 16,6 M\$ pour l'exercice 2010, par rapport à l'encaisse de 3,0 M\$ utilisée par les opérations à la même période durant l'exercice 2009. Cette augmentation est principalement due à l'atteinte des trois premiers jalons en vertu de l'entente de licence visant le développement et l'approvisionnement signée avec Endo, qui s'élève à 14,8 M\$ (14,0 M\$ US) et le paiement initial de 22,3 M (20 M\$ US) dépendant de la même entente.

Les activités d'investissement de la Société ont utilisé une encaisse de 6,6 M\$ au cours de l'exercice 2010, principalement pour couvrir les frais de construction de 7,8 M\$ pour le centre de fabrication des vaccins à Belleville, en Ontario, compensés par l'aide gouvernementale et le produit de la vente d'une licence de produit.

Le 30 juin 2010, le fonds de roulement net de la Société atteignait 16,3 M\$, ce qui n'incluait pas la portion actuelle des revenus de licence différés et non remboursables, par rapport au fonds de roulement déficitaire de (0,5 M\$) au 30 juin 2009. L'avoir des actionnaires atteignait, au 30 juin 2010, 8,5 M\$ par rapport aux 9,1 M\$ du 30 juin 2009.

Le 30 juin 2010, le passif à long terme s'élevait à 11,9 M\$, ce qui n'incluait pas la portion actuelle des revenus de licence différés et non remboursables de 19,3 M\$, par rapport aux 8,2 M\$ déclarés au 30 juin 2009. Cette augmentation reflète le remboursement requis de la portion à long terme de l'aide gouvernementale à l'Office des technologies industrielles (OTI) de 3,1 M\$, moins le remboursement des contrats de location-acquisition et du passif à long terme. Le paiement initial lié à l'entente de licence avec Endo apparaît en tant que revenu de licence différé et non remboursable, la portion actuelle étant de 1,5 M\$ et la portion à long terme étant de 19,4 M\$. Le montant total reçu était de 22,3 M\$, qui sera constaté comme un revenu sur 15 ans à partir de la date de la signature de l'entente (10 juillet 2009), qui représente la durée pendant laquelle la Société continue à avoir des obligations contractuelles significatives.

La Société a subi d'importantes pertes depuis sa création, principalement en raison de sa concentration sur la recherche et le développement de ses technologies exclusives, et elle a un déficit accumulé de 96,9 M\$ au 30 juin 2010. Les obligations fixes en liquidités de la Société et le niveau de dépenses attendues pour l'exercice 2011, dépassent les sources de fonds engagés.

Au 30 juin 2010, la Société avait environ 11,1 M\$ en espèces et en quasi-espèces, les avoirs provenaient principalement des opérations de l'année, y compris le paiement initial de 20 M\$ US et les paiements des jalons de 14 M\$ US d'Endo. Dans le passé, la Société finançait ses dépenses principalement grâce au placement public et privé de ses actions ordinaires, à l'émission de titres de créance, et la réception d'aides gouvernementales fondées sur les dépenses scientifiques acceptables. L'opération de la division commerciale de la Société (Santé animale) a été financée grâce au flux monétaire généré par cette même division, à l'utilisation de facilités bancaires commerciales, et des contrats de location-acquisition avec les fournisseurs d'équipement. La Société continuera à utiliser ces sources de financement telles que fournies par les opérations, ou à mesure que de nouvelles lignes de crédit et de facilités de crédit à long terme deviennent disponibles. Le financement tiré de l'exploitation comprend les revenus anticipés des jalons au cours des prochains mois, qui seront utilisés pour financer les engagements de développement interne continu liés au programme clinique de phase III sur le cancer de la vessie et autres indications pour la santé humaine. Comme les jalons et les emprunts dépendent d'un certain nombre de facteurs qui sont hors du contrôle de la direction de la Société, comme les résultats des événements futurs et le changement des conditions du marché, il existe une incertitude à propos de l'aptitude de la Société à continuer d'exploiter son entreprise. Veuillez consulter la note 1 afférent aux états financiers consolidés annuels de la Société.

La Société a réussi à faire avancer ses principales plateformes de développement aussi bien en salubrité des aliments qu'en santé humaine pendant l'exercice terminé le 30 juin 2010, grâce aux flux de trésorerie fournis en vertu de l'entente avec Endo, sans engendrer d'autres pertes mensuelles (flux de trésorerie consolidés utilisés par les opérations) au cours de l'exercice 2010, par rapport aux pertes mensuelles d'environ 0,2 M\$ au cours de l'exercice 2009.

#### *Risque associé aux devises étrangères*

La Société est aussi exposée au risque associé aux devises étrangères, en raison de la vente des produits, de l'achat des matières premières et des coûts de fabrication qui sont dans d'autres devises que le dollar canadien. La Société fonctionne à l'échelle internationale et une partie importante de ses revenus tirés de la vente des produits est libellée en dollars américains, en Euros, en dollars néo-zélandais et en dollars australiens. Cela entraîne un risque financier dû aux fluctuations de la valeur du dollar canadien par rapport à ces autres devises. La Société a une couverture naturelle pour une partie de ce risque, car un grand nombre de ses dépenses sont en dollars américains, en euros et en dollars australiens. La fluctuation des paiements reçus pour les produits de la Société pourrait entraîner une fluctuation inattendue des résultats d'exploitation consolidés de la Société. Le 30 juin 2010 et 2009, la Société n'avait pas conclu de contrats de couverture contre les risques de change pour gérer les risques liés aux devises étrangères.

#### *Réglementation gouvernementale*

La fabrication et la vente de produits thérapeutiques pour les animaux et les humains sont régies par de nombreuses lois et de nombreux règlements aux États-Unis, au Canada, en Irlande et dans d'autres pays où la Société entend commercialiser ses produits. L'objet de cette législation inclut l'approbation des installations de fabrication, les procédures contrôlées de recherche et d'essai, l'examen et l'approbation de la fabrication, des données précliniques et cliniques avant l'approbation de la commercialisation, le respect des BPF au cours de la production et de l'entreposage ainsi que la réglementation des activités de commercialisation, notamment la publicité et l'étiquetage.

Les produits et procédures devant être mis au point par la Société nécessiteront un important développement, des essais précliniques et cliniques et un investissement de fonds important avant leur mise en marché. Rien ne garantit que l'un quelconque de ces produits sera réellement mis au point. Le processus de réalisation des essais cliniques et d'obtention des approbations requises prend généralement plusieurs années et nécessite l'engagement de ressources considérables.

De plus, rien ne garantit que les organismes de réglementation n'exigeront pas que des modifications soient apportées aux dossiers soumis, ce qui pourrait faire en sorte que les approbations réglementaires soient retardées ou ne soient pas obtenues. Tout retard ou tout défaut relatif à l'obtention des approbations réglementaires pourrait compromettre la capacité de la Société à utiliser sa technologie, ce qui aurait une incidence défavorable sur ses activités. De plus, rien ne garantit que les produits candidats de la Société s'avéreront sûrs et efficaces dans le cadre des essais cliniques ou obtiendront l'approbation réglementaire requise. Les marchés étrangers, autres que les États-Unis et le Canada, imposent des restrictions similaires.

### *Résultats des essais cliniques*

Les essais cliniques constituent des processus onéreux et de longue durée dont les résultats sont incertains, et rien ne garantit que Santé Canada ou la FDA des États-Unis approuvera l'un quelconque des produits candidats de la Société. Il est possible que la Société ne puisse jamais mettre au point des médicaments commercialisés ou d'autres produits qui génèrent des revenus. Les produits faisant l'objet de recherches ne sont pas encore approuvés par les organismes de réglementation. La Société ne peut commercialiser un produit pharmaceutique dans un territoire quelconque sans avoir effectué au préalable des essais précliniques et cliniques exhaustifs, sans compter qu'elle doit se conformer au long processus d'approbation réglementaire en vigueur dans le territoire visé. En général, il faut effectuer des activités de recherche et développement et des études cliniques importantes pour démontrer l'innocuité et l'efficacité des produits avant que la Société ne puisse déposer une demande auprès des organismes de réglementation. Il est possible que les essais cliniques ne soient pas amorcés ou menés à terme selon le calendrier prévu, et Santé Canada ou la FDA pourrait ne pas approuver les produits-candidats de la Société à des fins de mise en marché. Par ailleurs, même si les résultats des études précliniques et cliniques de la Société sont initialement positifs, il est possible que la Société obtienne des résultats différents au cours des étapes ultérieures de la mise au point d'un médicament ou que les résultats observés dans le cadre des essais cliniques ne se maintiennent pas au cours d'un traitement à plus long terme. Les médicaments qui en sont aux dernières étapes de leur mise au point clinique pourraient ne pas avoir le profil d'innocuité et d'efficacité souhaité, malgré le fait qu'ils aient préalablement fait l'objet d'essais cliniques. À titre d'exemple, les résultats positifs obtenus dans le cadre des premiers essais cliniques de phase I ou de phase II pourraient ne pas se répéter dans les essais cliniques élargis de phase II ou de phase III. Les résultats des essais cliniques de phase III de la Société à l'égard du traitement du cancer de la vessie avec UrocidinMC pourraient ne pas atteindre les résultats primaires des études, malgré les données prometteuses recueillies lors des essais précliniques et des premiers stades de développement.

De plus, une toxicité ou des effets secondaires inacceptables pourraient survenir à n'importe quel moment au cours des essais précliniques ou des essais cliniques chez les humains ou, si la mise au point de produits est couronnée de succès et que ceux-ci sont approuvés à des fins de mise en marché, pendant l'utilisation commerciale des produits approuvés. La présence d'une toxicité ou d'effets secondaires inacceptables pourrait interrompre, restreindre, retarder ou suspendre la mise au point de l'un ou l'autre des produits candidats de la Société ou, s'ils sont déjà approuvés, elle pourrait exiger leur retrait du marché. Par ailleurs, la résistance des maladies ou tout autre facteur imprévu peut nuire à l'efficacité des produits potentiels de la Société. Les essais cliniques portant sur les médicaments candidats de la Société pourraient ne pas porter fruit, ce qui empêcherait la progression ou la commercialisation du médicament ou l'établissement d'un partenariat le visant. L'incapacité de la Société à mettre au point des médicaments sécuritaires et viables sur le plan commercial compromettrait sérieusement sa capacité à générer des revenus et à poursuivre son exploitation, et aurait une incidence défavorable importante sur ses activités et le cours de ses actions.

### *Questions relatives à la propriété intellectuelle*

Le succès de la Société dépendra en partie de sa capacité à obtenir, à préserver et à faire respecter ses droits conférés par des brevets, à protéger ses secrets commerciaux et à exercer ses activités sans porter

atteinte aux droits exclusifs de tiers. Rien ne garantit que les demandes de brevets en instance seront accordées, que la Société mettra au point d'autres produits exclusifs qui sont brevetables, que les brevets délivrés conféreront à la Société un avantage concurrentiel ou qu'ils ne seront pas contestés par des tiers, ou que les brevets d'autres personnes ne nuiront pas à la capacité de la Société d'exercer ses activités. De plus, rien ne garantit que d'autres personnes ne mettront pas au point indépendamment des produits similaires, ne reproduiront pas l'un quelconque des produits de la Société ou ne contourneront pas les produits brevetés par la Société ou visés par le secret commercial. De plus, la Société peut être tenue d'obtenir des licences en vertu de brevets ou d'autres droits exclusifs appartenant à des tiers. Rien ne garantit que des licences requises aux termes de tels brevets ou droits exclusifs seront disponibles à des conditions acceptables pour la Société. Si la Société n'obtient pas de telles licences, le lancement d'un ou de plusieurs de ces produits sur le marché pourrait être retardé, pendant qu'elle tente de contourner ces brevets, ou elle pourrait découvrir que le développement, la fabrication ou la vente de produits exigeant de telles licences est interdite. Des tiers pourraient accuser la Société d'avoir violé leur propriété intellectuelle. Toute réclamation de ce genre, qu'elle soit fondée ou non, pourrait avoir une incidence défavorable importante sur ses activités et ses résultats d'exploitation. De plus, la Société pourrait devoir engager des frais importants pour se défendre dans le cadre de poursuites intentées contre elle à l'égard de tels brevets ou dans le cadre de poursuites qu'elle intente pour faire respecter ses propres brevets par d'autres personnes.

Jusqu'au moment où, le cas échéant, des demandes de brevet sont déposées, la capacité de la Société à préserver la confidentialité de sa technologie peut être essentielle à son succès commercial éventuel. Même si la Société a adopté des procédures visant à protéger la confidentialité de sa technologie, rien ne garantit que de telles mesures seront efficaces, que des tiers n'obtiendront pas l'accès aux secrets commerciaux de la Société ou ne divulgueront pas sa technologie, ni que la Société peut protéger efficacement ses droits sur ses secrets commerciaux.

#### *Concurrence*

La concurrence technologique des sociétés pharmaceutiques, des sociétés biopharmaceutiques et des universités est vive et devrait s'accroître. Les concurrents potentiels de la Société ont mis ou peuvent mettre au point des capacités de développement de produits ou disposent ou pourraient disposer de ressources financières, scientifiques, de commercialisation et humaines excédant celles de la Société. Il se peut que des concurrents mettent au point des produits avant que la Société ne mette au point ses propres produits, qu'ils obtiennent une approbation réglementaire pour ces produits plus rapidement que la Société, ou qu'ils mettent au point des produits qui sont plus efficaces que ceux que la Société entend mettre au point. Il se peut que la recherche et le développement par d'autres personnes rendent la technologie ou les produits de la Société désuets ou non concurrentiels ou produisent des traitements ou des remèdes supérieurs à toute thérapie mise au point ou devant être mise au point par la Société, ou par ailleurs préférés à toute thérapie mise au point par la Société.

#### *Dépendance envers des partenaires de collaboration, des concédants de licences et d'autres personnes*

Les activités de la Société l'obligeront à conclure diverses ententes avec des collaborateurs du milieu des affaires et universitaire, des concédants de licence, des titulaires de licence et d'autres personnes en vue de la recherche, du développement, des essais cliniques, de la fabrication, de la commercialisation et de la mise en marché de ses produits. La Société a l'intention de recruter des partenaires qui sont des entreprises et de conclure des ententes de collaboration supplémentaires en matière de recherche. Toutefois, rien ne garantit que la Société soit en mesure d'établir de telles ententes supplémentaires en matière de collaboration, ou qu'elle le fera dans des conditions favorables ou que ses ententes de collaboration actuelles ou futures soient fructueuses.

Le fait pour un partenaire de collaboration de ne pas réussir à développer, fabriquer ou mettre en marché un produit sur lequel il possède des droits ou un de ses produits sur lequel la Société a des droits

pourrait avoir une incidence défavorable sur les activités de la Société. Si un partenaire de collaboration cesse d'adhérer à un programme déterminé, le développement ou la mise en marché de produits découlant de ce programme pourrait être retardé ou interrompu. De plus, rien ne garantit que les partenaires de collaboration ne recherchent d'autres technologies ou ne mettent pas au point des produits de rechange soit seuls ou en collaboration avec d'autres personnes, y compris des concurrents de la Société, comme moyen de développement de traitements pour les maladies visées par les programmes de la Société.

De plus, la Société détiendra des licences à l'égard de certaines technologies. Rien ne garantit que ces licences ne seront pas résiliées ni qu'elles seront renouvelées à des conditions acceptables pour la Société.

#### *Responsabilité éventuelle du fait du produit*

Les produits pharmaceutiques comportent un risque inhérent de réclamations en responsabilité du fait du produit et de publicité défavorable connexe. L'assurance responsabilité en matière de produit est chère, et sa disponibilité est restreinte et si elle est disponible, il se peut qu'elle ne le soit pas à des conditions acceptables pour la Société. L'incapacité à maintenir une couverture d'assurance suffisante à des conditions raisonnables ou par ailleurs de se protéger contre des réclamations en responsabilité du fait du produit éventuelles pourrait empêcher ou entraver la mise en marché des produits éventuels de la Société. Une réclamation en responsabilité du fait du produit intentée contre la Société ou le retrait d'un produit du marché pourrait avoir une incidence importante défavorable sur la Société et sur sa situation financière.

#### *Personnel clé*

La réussite de la Société dépend également de sa capacité d'attirer et de retenir un personnel hautement qualifié et de nouer et d'entretenir des relations étroites avec les centres de recherche. La concurrence étant très forte, le succès de la Société reposera en grande partie sur les membres de la haute direction, son personnel scientifique et ses collaborateurs. La perte de personnel clé pourrait compromettre le rythme et le succès du développement des produits.

#### *Fournisseurs*

La Société dépend de certains tiers pour l'approvisionnement lié à la fabrication de produits clés. Bien qu'elle cherche à s'assurer d'autres fournisseurs, une interruption de la disponibilité de certaines sources de matières premières pourrait avoir un effet négatif important sur les affaires de la Société et sur sa position financière.

#### *Unités de production*

La Société doit pouvoir compter sur des installations de taille adéquate, dûment validées et pleinement fonctionnelles dans le cadre de la fabrication de ses produits destinés à être mis en marché. En cas de panne des systèmes ou de sinistre, la capacité de fabriquer des produits serait défavorablement touchée, ce qui par ricochet, compromettrait la génération de revenus. La Société n'a pas actuellement des installations de rechange où poursuivre les activités de fabrication de certains de ses principaux produits. Par conséquent, elle serait obligée de se tourner vers d'autres fabricants si un événement imprévu tel qu'il est décrit ci-dessus se produisait.

#### *Volatilité du cours des actions, absence de dividendes et fluctuation des résultats trimestriels*

Le cours des actions fluctue en raison de nombreux facteurs reliés aux activités de la Société, notamment la diffusion de nouveaux renseignements, des changements dans sa situation financière, la vente de ses actions sur le marché, son incapacité à réaliser des résultats conformes aux attentes des analystes et l'annonce, par elle-même ou par l'un de ses concurrents, d'une innovation technologique. Au cours des

dernières années, les actions de la Société, d'autres sociétés biopharmaceutiques et le marché en général ont été assujetties à des fluctuations extrêmes qui n'avaient aucun lien avec les résultats d'exploitation des entreprises touchées. Rien ne garantit que le cours des actions de la Société sera à l'abri de telles fluctuations à l'avenir. La Société n'a pas versé de dividendes sur ses actions ordinaires à ce jour et ne prévoit pas le faire dans un avenir prévisible. Les résultats d'exploitation trimestriels de la Société ont fluctué par le passé et pourraient continuer de fluctuer à l'avenir.

## ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

Le tableau qui suit présente le nom, le lieu de résidence, le poste au sein de la Société et la fonction principale de chacun des administrateurs et dirigeants de la Société au 30 juillet 2010.

<b>Nom et lieu de résidence</b>	<b>Poste au sein de la Société</b>	<b>Fonction principale</b>	<b>Administrateur de la Société depuis</b>
Armen Aprikian <sup>(4)</sup> Montréal (Québec)	Observateur du conseil	Chef, division d'urologie, service de chirurgie, Université McGill, et chef par intérim du service d'oncologie, Centre universitaire de santé McGill	s. o.
Stanley Alkemade, DMV Arva (Ontario) <sup>(4), (5), (6)</sup>	Administrateur	Président de BioMedEx, entreprise de services-conseils dans le secteur pharmaceutique	Septembre 1999
Cindy Benning <sup>(5)</sup> , rep. gest. Frankford (Ontario)	Vice-présidente, opérations, qualité et affaires réglementaires	Vice-présidente de la Société depuis décembre 2001; occupait auparavant d'autres postes au sein de la Société	s. o.
Debi Butler Corbyville (Ontario)	Contrôleuse	Auparavant contrôleuse par intérim	s. o.
Albert Beraldo Toronto (Ontario) <sup>(1), (2), (6)</sup>	Président, Alveda Pharmaceuticals Inc.	Auparavant administrateur et employé de la Société	Le 6 novembre 2008
Monique Champagne Ile Bizard (Québec) <sup>(4)</sup>	Vice-présidente, recherche clinique	Antérieurement directrice de la recherche clinique depuis mars 2006; auparavant de se joindre à la Société, elle a occupé des postes de gestion en recherche et en développement chez Xanthus Life Sciences, Supratek Pharma Inc., PriceWaterhouseCoopers, Quintiles Canada, Wyeth-Ayerst Research et Scat Canada Inc.	s. o.

<b>Nom et lieu de résidence</b>	<b>Poste au sein de la Société</b>	<b>Fonction principale</b>	<b>Administrateur de la Société depuis</b>
François Charette, M.D., MBA Outremont (Québec)	Vice-président principal et directeur médical en chef	Vice-président principal de la Société depuis le 11 juillet 2005; occupait auparavant le poste de directeur général et vice-président principal chez Quintiles Canada Inc. et, avant cela, le poste de vice-président des affaires scientifiques chez Berlex Canada	s.o.
Rick Culbert Belleville (Ontario)	Président, Bioniche Food Safety	Occupait auparavant le poste de président de Bioniche Animal Health Canada Inc.	s.o.
Margaret Cunningham, Ph.D. Halifax (Nouvelle-Écosse) <sup>(1), (3), (6)</sup>	Administratrice	Directrice de la School of Business Administration, Dalhousie University depuis le 1 <sup>er</sup> janvier 2009  Doyenne, faculté de gestion, depuis avril 2010	Le 24 octobre 2003
Pierre-Yves Desbiens, CA, MBA <sup>(1), (2), (6)</sup> Montréal (Québec)	Administrateur	Vice-président, finances PurGenesis Technologies Inc.	Le 5 mai 2005
Mohamed Elrafih Belleville (Ontario)	Vice-président, service de fabrication	Vice-président de la Société depuis novembre 2001; a occupé auparavant divers postes au sein de la Société	s. o.
Brian Ford, CA, Ameliasburg (Ontario)	Chef des finances	S'est joint à la Société en septembre 2009; auparavant propriétaire de PetersFord Consulting	s. o.
Andrew Grant Belleville (Ontario)	Président de division, Bioniche Animal Health, exportations, Europe et Australie	Occupait auparavant le poste de directeur général de Bioniche Animal Health (A/Asia) Pty. Ltd. et de Bioniche Animal Health Europe Limited	s. o.
Cameron Groome Mississauga (Ontario)	Premier vice-président, développement stratégique de l'entreprise	Premier vice-président, développement stratégique de l'entreprise depuis juin 2006. Il a déjà travaillé en tant qu'analyste en valeurs mobilières, commentateur de l'industrie, banquier d'affaires et conseiller d'entreprise.	s. o.

<b>Nom et lieu de résidence</b>	<b>Poste au sein de la Société</b>	<b>Fonction principale</b>	<b>Administrateur de la Société depuis</b>
James Johnson Ph.D. <sup>(4), (6)</sup> Highlands, North Carolina	Administrateur	Fondateur et associé de Johnson & Associates Auparavant associé chez King & Spalding LLP, bureau d'avocats. Antérieurement associé chez Kilpatrick Stockton, bureau d'avocats	Décembre 1997
Bruce McLeod Belleville (Ontario)	Vice-président, Ressources humaines	Auparavant directeur des ressources humaines auprès de Farm Credit Canada et, avant cela, gestionnaire des ressources humaines auprès du Saskatchewan Workers' Compensation Board	s.o.
Graeme McRae <sup>(2), (4), (5), (6)</sup> Belleville (Ontario)	Président du conseil d'administration, président-directeur général et administrateur	Président du conseil d'administration et président-directeur général de la direction de la Société	Juin 1979
Jim Phillips Orangeville (Ontario)	Président, Bioniche Animal Health	Auparavant président de Bioniche Animal Health USA, Inc.	s.o.
Nigel C. Phillips Pointe Claire (Québec)	Vice-président principal et expert scientifique en chef	Vice-président principal et expert scientifique en chef de la Société depuis janvier 1999; était auparavant professeur adjoint à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal	s. o.
Nick Photiades <sup>(1)</sup> Brossard (Québec)	Administrateur	Consultant en gestion et planification stratégique	Le 17 septembre 2009
Dragan Rogan Belleville (Ontario)	Agent scientifique, chef vétérinaire	Auparavant vice-président, Recherche et développement, Santé animale de 1989 à 2010	s. o.
Jennifer Shea Belleville (Ontario)	Vice-présidente, Communications, relations avec le gouvernement et les investisseurs et secrétaire adjointe	Auparavant directrice des communications de l'entreprise, puis directrice des communications de l'entreprise et des relations avec le gouvernement et les investisseurs, depuis avril 2004	s. o.

<b>Nom et lieu de résidence</b>	<b>Poste au sein de la Société</b>	<b>Fonction principale</b>	<b>Administrateur de la Société depuis</b>
Rick Sutin <sup>(5)</sup> Toronto (Ontario)	Secrétaire par intérim	Associé principal, Ogilvy Renault S.E.N.C.R.L. s.r.l.	s. o.
Lyle Vanclief <sup>(3), (6)</sup> Ameliasburg (Ontario)	Administrateur	Consultant en agriculture et en agroalimentaire; ancien ministre de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire et député, gouvernement du Canada; ancien entrepreneur dans le domaine de l'agriculture.	Le 20 septembre 2005
Gary Weber Severn, Maryland	Président, Bioniche Food Safety, États-Unis	Auparavant travaillait au United States Department of Agriculture (USDA) en tant que chef de programme national en zootechnie, et pour le National Cattlemen's Beef Association en tant que directeur de la santé animale, des inspections et des politiques scientifiques, et directeur administratif des Affaires réglementaires	s.o.

(1) Membre du comité de vérification.

(2) Membre du comité de rémunération.

(3) Membre du comité de gouvernance et des mises en candidature.

(4) Membre du comité de vérification scientifique.

(5) Membre du comité de gestion des risques.

(6) Chaque administrateur a été élu pour siéger jusqu'à la prochaine assemblée annuelle des actionnaires de la Société.

Vous trouverez ci-dessous une courte biographie des administrateurs et dirigeants de la Société :

Le **D<sup>r</sup> Stanley Alkemade** a obtenu son diplôme en médecine vétérinaire de l'Université de Melbourne, en Australie. Il est venu au Canada en 1971 et il a dirigé un cabinet de vétérinaires diversifié à Seaforth, en Ontario, au cours des dix années suivantes. Il a enseigné dans le cadre du programme de technologie de santé animale au Centralia College of Agricultural Technology. En 1986, il est entré au service de Vetrepharm Canada Inc. à titre de directeur technique et il était chargé de la recherche et du développement, de l'homologation des produits, des services techniques d'entreprise et de la conception des installations. Il est maintenant président de BioMedEx, une société de gestion de projets pour le secteur pharmaceutique.

Le **D<sup>r</sup> Armen Aprikian** (observateur du conseil). Le docteur Aprikian est chef de la division d'urologie du service de chirurgie, Université McGill, et chef par intérim du service d'oncologie du Centre universitaire de santé McGill.

**Cindy Benning** s'est jointe à la Société en 1993 à titre de superviseuse au contrôle de la qualité. Elle a été nommée vice-présidente, qualité et affaires réglementaires en décembre 2001. En juillet 2005, d'autres responsabilités lui ont été confiées qui avaient trait à l'exploitation de la Société, et son titre a été changé pour celui de vice-présidente, opérations, qualité et affaires réglementaires. Elle a occupé divers postes relatifs au contrôle de la qualité et aux affaires réglementaires. M<sup>me</sup> Benning possède un diplôme technologique en sciences biologiques du St. Clair College et a obtenu un baccalauréat en sciences de la Waterloo University en 1998. Elle a une vaste expérience en bonnes pratiques de fabrication, en bonnes pratiques de fabrication courantes, en contrôle de la qualité et également en affaires réglementaires, aussi bien dans le domaine de la santé humaine que dans les produits vétérinaires, à l'échelle des marchés réglementaires internationaux. C'est une personne-ressource importante pour le programme de développement clinique et les projets d'expansion des installations de la Société.

**Albert Beraldo** est président d'Alveda Pharmaceuticals Inc., une compagnie canadienne détenue par des intérêts privés, qui est un fournisseur de premier plan de produits pharmaceutiques sur le marché canadien des soins de la santé. Jusqu'en 2005, Albert était président directeur général de Bioniche Pharma Group Limited. Auparavant, il a aussi été administrateur de la Société entre 1984 et 2005. M. Beraldo possède un baccalauréat en commerce de la University of Windsor et il a le titre de comptable agréé de l'Institut Canadien des Comptables Agréés. Il a travaillé en comptabilité publique auprès d'Ernst and Whinney jusqu'à ce qu'il se joigne à Vetrepharm en 1983, en tant que contrôleur.

**Debi Butler** est comptable générale licenciée et elle possède un baccalauréat spécialisé en commerce de l'Université Laurentienne. Debi s'est jointe à Bioniche en 2000 et a occupé des postes de plus en plus importants au sein du service des finances de la Société, avant d'occuper le poste de contrôleur de l'entreprise en 2009. Debi a plus de trente ans d'expérience en comptabilité qu'elle a acquise dans le domaine bancaire, de la comptabilité publique et au sein d'entreprises privées et cotée en bourse.

**Monique Champagne** s'est jointe à la Société en mars 2006, en tant que directrice de la recherche clinique avec ses 19 années d'expérience en recherche internationale. Elle a occupé des postes en gestion de la recherche et du développement chez Xanthus Life Sciences, Supratek Pharma Inc., PriceWaterhouseCoopers, Quintiles Canada, Wyeth-Ayerst Research et Scat Canada Inc. Monique possède une maîtrise en science pharmaceutique et un baccalauréat en pharmacie de l'Université de Montréal. Monique a récemment été promue au poste de vice-présidente de la recherche clinique.

Le **D<sup>r</sup> François Charette** était auparavant directeur général et vice-président principal de Quintiles Canada Inc., et gérait la filiale canadienne de cette entreprise depuis 2003. Auparavant, le D<sup>r</sup> Charette a occupé le poste de vice-président des affaires scientifiques chez Berlex Canada Inc., le poste de directeur des services professionnels et hospitaliers au Centre hospitalier Anna-Laberge, le poste de directeur de la recherche chez Bristol-Myers Squibb Inc. et le poste de directeur associé à la recherche chez Hoechst Canada Inc., après avoir passé 12 ans en pratique hospitalière. Le D<sup>r</sup> Charette a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Montréal et sa maîtrise en administration des affaires à l'Université Concordia.

**Rick Culbert** possède un diplôme en technologie de la santé animale du Centralia College of Agricultural Technology et il a obtenu le diplôme du Advanced Agricultural Leadership Program de la Guelph University. Rick s'est joint à Bioniche (à l'époque Vetrepharm Inc.) en 1980, en tant que directeur régional pour l'Ontario. Il a occupé des postes de plus en plus importants dans la division de la santé animale de la Société, avant d'être nommé président de Bioniche Animal Health Canada Inc. en 2002; il a ensuite été promu au poste de président, Bioniche Food Safety en juillet 2007. Rick est membre du conseil d'administration de l'Institut canadien de la santé animale.

**Margaret Cunningham** détient un doctorat en marketing de la Texas A&M University et une maîtrise en administration des affaires de la Calgary University. M<sup>me</sup> Cunningham est actuellement directrice de la School of Business Administration, Dean Research, Faculty of Management et R.A. Jodrey Chair de la

Dalhousie University. Auparavant, elle était professeure de marketing et directrice du Centre for Corporate Social Responsibility à la School of Business de la Queen's University.

**Pierre-Yves Desbiens** est vice-président des finances chez PurGenesis Technologies Inc. Il détient un baccalauréat en comptabilité de l'Université du Québec et une maîtrise en administration des affaires de l'Université de Montréal, HEC. Avant de se joindre à PurGenesis, M. Desbiens était vice-président des finances et de l'administration chez Supratek Pharma Inc., vice-président des finances et de l'administration chez Chronogen Inc., directeur de portefeuilles de placement dans le domaine des sciences de la vie au Fonds de solidarité des travailleurs du Québec, investisseur institutionnel en capital de risque dans le secteur des sciences de la vie au Canada, et directeur financier, et directeur général de Horizon Sciences & Technologies Inc., une entreprise biopharmaceutique établie à Montréal. Avant de se joindre au secteur des soins de santé, M. Desbiens a occupé différents postes dans le domaine des finances tant au sein de sociétés de taille moyenne que de multinationales, dont Domtar Inc., Price Waterhouse et Oceanix Inc.

**Mohamed Elrafih** s'est joint à la Société en 1984 et est devenu vice-président, service de fabrication en novembre 2001. Il est responsable de toutes les activités reliées à la fabrication et aux usines de la Société. M. Elrafih a obtenu un diplôme de baccalauréat en sciences (microbiologie) de la University of Western Ontario. Il a occupé des postes de responsabilité croissante rattachés aux activités de fabrication de la Société.

**Brian Ford** s'est joint à la Société en septembre 2009 pour occuper le poste de chef des finances. Brian est comptable agréé et travaille dans le domaine des finances depuis plus de 26 ans. Il a occupé des postes dans des sociétés privées et dans des sociétés cotées en bourse. Dernièrement, il était propriétaire de PetersFord Consulting, une société spécialisée dans le risque d'entreprise. Il a occupé avant cela plusieurs postes à responsabilité croissante chez Ernst & Young. Son dernier poste était celui de directeur des services de risque d'entreprise dans les bureaux de Toronto de ce cabinet. Il possède un diplôme d'études supérieures en comptabilité de l'Université McGill, un baccalauréat (économie, histoire, anglais) de la University of Guelph, et il est membre de l'Institut des comptables agréés de l'Ontario.

**Andrew Grant** s'est joint à Bioniche en 1998 en tant que directeur de Bioniche Animal Health, Australie et Nouvelle-Zélande. En 2001, il a été promu au poste de directeur général de Bioniche animal Health Australie et Nouvelle-Zélande et a conservé cette position jusqu'à ce qu'il devienne en 2004 directeur général de l'unité de la santé animale pour l'Europe et le Moyen-Orient. En 2007, Andrew a été promu au poste de directeur de division de Bioniche Animal Health, ventes à l'exportation, pour l'Europe et l'Australie. Pour ce nouveau poste, Andrew a relocalisé sa famille à Belleville, en Ontario, au Canada, là où se trouvent les bureaux du siège social de Bioniche. Andrew est diplômé de Saint Stanislaus College, Bathurst, NSW, Australie et il possède un certificat en marketing de la University of Technology de Sydney, en Australie. Andrew est également membre du Australian Institute of Company Directors. Avant de commencer à travailler chez Bioniche, Andrew était chef de produit national sur le terrain chez Boehringer Ingelheim en Australie.

**Cameron Groome** s'est joint à la Société en juin 2006 et occupe actuellement le poste de premier vice-président, développement stratégique de l'entreprise. M. Groome a obtenu son baccalauréat en commerce, avec une concentration en finance et en marketing, de l'Université Concordia (à Montréal, au Québec). M. Groome dirigeait auparavant les activités de banque d'affaires dans le secteur des sciences de la vie chez un important courtier en valeurs mobilières canadien. Il compte plus de 15 ans d'expérience en tant qu'analyste en valeurs mobilières, commentateur de l'industrie, banquier d'affaires, conseiller d'entreprise et commentateur de l'industrie dans le secteur canadien des sciences de la vie.

Le **D<sup>r</sup> James Johnson** possède un doctorat en biochimie en plus de son diplôme en droit et il est associé de son nouveau cabinet, Johnson & Associates. Auparavant, il était associé chez King & Spalding, LLP, qui se trouve à Atlanta, en Géorgie. Auparavant, il était associé au bureau d'avocats Kilpatrick Stockton.

Il possède une vaste expérience dans le domaine des poursuites de brevets et de l'octroi de licences dans les secteurs chimique et biotechnologique.

**Bruce McLeod** s'est joint à la Société en mai 2008. M. McLeod a acquis sept années d'expérience en opération et en ressources humaines chez Farm Credit Canada. Son dernier poste chez ce groupe était celui de directeur des ressources humaines. Auparavant, Bruce était directeur des ressources humaines auprès du Saskatchewan Workers' Compensation Board et instructeur dans la division des affaires du Saskatchewan Institute of Applied Science and Technology. Bruce possède un baccalauréat de la Carleton University et un certificat en formation des adultes de la St. Francis Xavier University.

**Graeme McRae** est le fondateur de Vetrepharm Inc. et de Bioniche Inc., deux des sociétés que la Société a remplacées. Né en Australie, M. McRae a poursuivi une carrière longue et diversifiée dans le secteur pharmaceutique tant en Australie qu'au Canada. En 1971, M. McRae est entré au service de Pfizer Animal Health en Australie et il a occupé divers postes de vente et de direction auprès de cette société. M. McRae a été muté au Canada en 1975. En 1979, M. McRae a fondé Vetrepharm pour se concentrer sur la recherche et le développement en santé animale, en mettant l'accent sur la mise au point de solutions non antibiotiques aux problèmes de santé animale. Bioniche Inc. a été fondée en 1992 par M. McRae pour mettre au point les technologies de Vetrepharm en vue d'applications à la santé humaine. M. McRae est président du conseil d'administration et président-directeur général de la Société.

**Jim Phillips** s'est joint à Bioniche (à l'époque Vetrepharm Inc.) en 1985, en tant que représentant de territoire. Auparavant, il avait travaillé en tant que technicien en recherche et en test dans la division des hippodromes d'Agriculture Canada. Il a occupé des postes de plus en plus importants dans la division de la santé animale de la Société, avant d'être nommé président de Bioniche Animal Health USA Inc. en 1997. Il a été promu au poste de président, Bioniche Animal Health (monde) en juillet 2007. Jim a reçu son diplôme en agriculture de la University of Guelph. Il a aussi suivi de nombreux cours de leadership au cours de sa carrière. Il s'intéresse depuis longtemps aux courses de chevaux et au sport hippique.

Le **D<sup>r</sup> Nigel C. Phillips** s'est joint à la Société en 1996. Le D<sup>r</sup> Phillips possède une vaste expérience en matière de recherche dans les domaines de la biochimie, de l'immunologie, de l'immunopharmacologie et de la formulation de médicaments immunomodulateurs. Le D<sup>r</sup> Phillips a dirigé des programmes de recherche au Strangeways Research Laboratory à Cambridge, à l'Institut Pasteur de Paris, à l'Université McGill à Montréal, à l'Université de Montréal et à l'Institut Pasteur de Lille, en plus d'obtenir une formation pharmaceutique et une expérience de gestion complètes au sein de la division pharmaceutique de Reckitt & Colman. Le D<sup>r</sup> Phillips a obtenu son diplôme de baccalauréat à la North East London Polytechnic à Londres, en Angleterre, et son doctorat du Queen Elizabeth College, University of London.

**Nick Photiades** est actuellement consultant en gestion et planification stratégique. En novembre 2008, il a pris sa retraite après une longue carrière à la Banque de développement du Canada, où il occupait le poste de directeur principal, sciences de la vie, au sein de la division capital de risque. Au cours des quinze dernières années qu'il a passé à la BDC, il a investi dans de nombreuses compagnies de haute technologie et les a aidé à obtenir des licences, des ententes de partenariat et à lever des fonds au Canada, aux États-Unis et en Asie. Plusieurs des compagnies dans lesquelles il a investi ont été revendues avec succès. Il possède un baccalauréat en science, spécialisé en physique de l'Université Concordia et un diplôme universitaire supérieur en gestion de l'Université McGill. Il a travaillé comme administrateur dans plusieurs compagnies publiques et privées de haute technologie, principalement dans le domaine de la biotechnologie. Il a aussi fait partie du conseil d'administration de la Chambre de commerce du Montréal métropolitain, et actuellement il fait partie du conseil de la fondation de l'Hôpital St. Mary.

Le **D<sup>r</sup> Dragan Rogan** s'est joint à la Société en 1989. Il a obtenu un doctorat en virologie et en immunité à médiation cellulaire de l'Université de Belgrade, en Yougoslavie, après avoir terminé une maîtrise et un doctorat en médecine vétérinaire. Il était professeur de microbiologie et d'immunologie à l'Université de

Belgrade avant d'être accueilli en 1986 à Saskatoon, en Saskatchewan, par la Vaccine and Infectious Diseases Organization en tant que chercheur invité. Le D<sup>f</sup> Rogan a obtenu son doctorat et a émigré au Canada en 1989. C'est alors qu'il s'est joint à la Société en tant que scientifique principal. Par la suite, il est devenu directeur scientifique, puis vice-président de la recherche et du développement pour la division de la santé animale. Il a récemment été nommé agent scientifique et chef vétérinaire. Il gère une équipe de chercheurs de talent ayant de l'expérience en bactériologie, en biochimie, en biologie moléculaire, en physiologie de la reproduction et en virologie.

**Jennifer Shea** s'est jointe à la Société en avril 2004 en tant que directrice des Communications de l'entreprise. Elle a ensuite été promue au poste de directrice des communications de l'entreprise et des relations avec le gouvernement et les investisseurs et récemment elle est devenue vice-présidente de la communication et des relations avec le gouvernement et les investisseurs. Jennifer occupe également le poste de secrétaire adjointe. Auparavant, elle avait occupé des postes à responsabilité croissante en communications de l'entreprise auprès des hôpitaux de Kingston et Belleville en Ontario, pendant dix-huit ans. Jennifer possède un diplôme en journalisme de radiotélévision du Loyalist College.

**Rick Sutin** est le secrétaire de la Société. Rick est associé principal du bureau d'avocats Ogilvy Renault. Il a un baccalauréat spécialisé de la York University, et son L.L.B. d'Osgoode Hall, York University. Il a été admis au barreau de l'Ontario en 1977. Rick possède de l'expérience en opérations sur les marchés financiers, en fusion, en acquisition pour les sociétés fermées et ouvertes cotées en bourse, en droit des valeurs mobilières et il a siégé à divers conseils d'administration.

**Lyle Vanclief** est un consultant en agriculture et en agroalimentaire. Il a été député au gouvernement du Canada, de 1988 à 2004. Tout au long de sa carrière politique, M. Vanclief a occupé plusieurs postes parlementaires, le plus récent étant celui de ministre de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire. Avant de faire carrière dans la fonction publique, M. Vanclief a été entrepreneur dans le domaine de l'agriculture, pendant 25 ans, dans sa communauté, à Ameliasburg en Ontario dans le Prince Edward County. M. Vanclief a suivi le programme de perfectionnement des administrateurs et a obtenu un certificat à cet effet de la Rotman School of Management. Il a obtenu en 1966 un baccalauréat ès sciences agricoles à la University of Guelph. M. Vanclief deviendra membre du temple canadien de la renommée agricole lors de la Royal Agricultural Winter Fair qui se tiendra en novembre à Toronto.

Le D<sup>f</sup> Gary Weber s'est joint à la Société en avril 2008, après avoir travaillé comme consultant indépendant pour apprendre à une clientèle choisie à réagir positivement aux changements qui surviennent dans le secteur agro-alimentaire aux États-Unis. Auparavant, Gary travaillait pour le United States Department of Agriculture (USDA) en tant que chef de programme national en zootechnie, en tant que directeur de la santé animale, des inspections et des politiques scientifiques auprès du National Cattlemen's Beef Association et en tant que directeur administratif des Affaires réglementaires. Gary possède un baccalauréat en science et une maîtrise en science en zootechnie de la Purdue University et un doctorat de la Michigan State University.

### **Comités du conseil d'administration**

Le conseil d'administration compte cinq comités : le comité de vérification, le comité de rémunération, le comité de gouvernance et des mises en candidature, le comité de vérification scientifique et le comité de gestion des risques. Les membres actuels du comité de vérification sont Pierre-Yves Desbiens Margaret Cunningham, Albert Beraldo et Nick Photiades, qui sont tous des administrateurs indépendants. Le rôle du comité de vérification consiste à examiner les états financiers intermédiaires avec le chef de la direction financière et les états financiers de fin d'exercice avec le chef de la direction financière et les vérificateurs de la Société avant la présentation de ces états au conseil d'administration. Le comité de vérification supervise aussi la présentation de rapports par la direction et les mesures de contrôle interne. Comme Pierre-Yves ne se représente pas pour l'élection, le conseil élira un autre membre du conseil pour combler la position vacante au sein du comité.

Le comité de rémunération comprend actuellement Albert Beraldo, Pierre-Yves Desbiens, et Graeme McRae (sauf lorsqu'il est question de sa propre rémunération). Albert Beraldo et Pierre-Yves Desbiens sont des administrateurs indépendants. Le comité de rémunération examine les décisions en matière de rémunération touchant les cadres et les hauts dirigeants, et il est chargé de l'évaluation de la rémunération des administrateurs. Comme Pierre-Yves ne se représente pas pour l'élection, le conseil élira un autre membre du conseil pour combler la position vacante au sein du comité.

Le comité de gouvernance et des mises en candidature s'occupe de la constitution et de l'indépendance du conseil d'administration et des fonctions du conseil d'administration et de ses comités. Ce comité comprend actuellement Lyle Vanclief, Peggy Cunningham et Graeme McRae. Lyle Vanclief et Peggy Cunningham sont des administrateurs indépendants.

Le comité de divulgation de la Société, qui est composé du président du conseil et du président-directeur général, du chef de la direction financière et de la vice-présidente, communication et relations avec les investisseurs et le gouvernement, se rapportent à ce comité.

Le comité de vérification scientifique supervise la direction stratégique et l'intégrité du programme de développement scientifique. Le comité est actuellement formé de Stanley Alkemade, James Johnson et Graeme McRae. Le D<sup>r</sup> Armen Aprikian participe également en tant qu'observateur.

Le comité de gestion des risques s'occupe de l'exposition aux risques, et il est formé de Stanley Alkemade, Rick Sutin, Graeme McRae et Cindy Benning.

## **CONFLITS D'INTÉRÊTS**

Bien qu'aucun conflit d'intérêts ne soit survenu, les circonstances suivantes pourraient donner lieu à des conflits d'intérêts.

Un des administrateurs de la Société est un administrateur apparenté puisque ses firmes reçoivent des honoraires en contrepartie des services qu'il fournit à la Société. Stanley Alkemade fournit des services de consultation à la Société. Nick Photiades a aussi fourni des services de consultation à la Société liés à la recherche de financement pour l'agrandissement des installations de fabrication pour le MCC.

L'un des administrateurs de la Société est endetté envers la Société. Graeme McRae est président du conseil d'administration et président directeur-général ainsi qu'administrateur de la Société. Les détails concernant cet endettement sont divulgués dans la circulaire de sollicitation de procurations de la Société relative à l'assemblée annuelle des actionnaires tenue le 5 novembre 2009.

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

Le 3 juin 2005, la Société a conclu un bail d'une durée de 10 ans pour la location d'un immeuble situé au 271, avenue Labrosse avec Renaissance (London) Investments Inc. (« Renaissance »). Renaissance avait acquis l'immeuble à cette même date et le prix d'achat avait été financé entièrement par un emprunt hypothécaire. Renaissance est détenue et contrôlée par Graeme McRae, président du conseil d'administration et président et chef de la direction ainsi qu'administrateur de la Société. La Société avait l'option d'acheter l'immeuble avant le 31 mai 2006 en prenant en charge le solde de l'emprunt hypothécaire contracté par Renaissance. Le paiement minimum de la location est de 16 667 \$ par mois, et la Société a effectué (reçu) d'autres paiements reliés à la location de la propriété, à savoir (56 350 \$) en 2010, 2 223 \$ en 2009, 20 503 \$ en 2008 et 88 570 \$ en 2007. Cette option a été prolongée jusqu'au 28 mai 2011. La Société a accepté de payer le prêt hypothécaire et le transfert de la propriété est en cours.

## INFORMATION SUR LE COMITÉ DE VÉRIFICATION

### La charte du comité de vérification

La charte du comité de vérification du conseil d'administration de la Société est jointe à la présente notice annuelle à titre d'annexe A.

### Composition du comité de vérification

Les membres du comité de vérification sont actuellement Pierre-Yves Desbiens (président), Margaret Cunningham, Albert Beraldo et Nick Photiades. Chacun de ces membres est « indépendant » et possède des « compétences financières » aux sens du Règlement 52-110 sur le comité de la vérification (MI 52-110). Comme Pierre-Yves Desbiens ne se représente pas pour l'élection, le conseil élira un autre membre du conseil pour combler la position vacante au sein du comité.

### Formation et expérience

**Pierre-Yves Desbiens** est vice-président des finances chez PurGenesis Technologies Inc. Il détient un baccalauréat en comptabilité de l'Université du Québec et une maîtrise en administration des affaires de l'Université de Montréal, HEC. Avant de se joindre à PurGenesis, M. Desbiens était vice-président des finances et de l'administration chez Supratek Pharma Inc., vice-président des finances et de l'administration chez Chronogen Inc., directeur de portefeuilles de placement dans le domaine des sciences de la vie au Fonds de solidarité des travailleurs du Québec, investisseur institutionnel en capital de risque dans le secteur des sciences de la vie au Canada, et directeur financier, et directeur général de Horizon Sciences & Technologies Inc., une entreprise biopharmaceutique établie à Montréal. Avant de se joindre au secteur des soins de santé, M. Desbiens a occupé différents postes dans le domaine des finances tant au sein de sociétés de taille moyenne que de multinationales, dont Domtar Inc., Price Waterhouse et Oceanix Inc.

**Margaret Cunningham** détient un doctorat en marketing de la Texas A&M University et une maîtrise en administration des affaires de la University of Calgary. Elle est professeure agrégée de marketing à la School of Business de la Queen's University depuis 1989.

**Albert Beraldo** est président d'Alveda Pharmaceuticals Inc., une compagnie canadienne détenue par des intérêts privés, qui est un fournisseur de premier plan de produits pharmaceutiques sur le marché canadien des soins de la santé. Jusqu'en 2005, Albert était président directeur général de Bioniche Pharma Group Limited. Auparavant, il a aussi été administrateur de la Société entre 1984 et 2005. M. Beraldo possède un baccalauréat en commerce de la University of Windsor et il a le titre de comptable agréé de l'Institut Canadien des Comptables Agréés. Il a travaillé en comptabilité publique auprès d'Ernst and Whinney jusqu'à ce qu'il se joigne à Vetrepharm en 1983, en tant que contrôleur.

**Nick Photiades** est actuellement consultant en gestion et planification stratégique. En novembre 2008, il a pris sa retraite après une longue carrière à la Banque de développement du Canada, où il occupait le poste de directeur principal, sciences de la vie, au sein de la division capital de risque. Au cours des quinze dernières années qu'il a passé à la BDC, il a investi dans de nombreuses compagnies de haute technologie et les a aidé à obtenir des licences, des ententes de partenariat et à lever des fonds au Canada, aux États-Unis et en Asie. Plusieurs des compagnies dans lesquelles il a investi ont été revendues avec succès. Il possède un baccalauréat en science, spécialisé en physique de l'Université Concordia et un diplôme universitaire supérieur en gestion de l'Université McGill. Il a travaillé comme administrateur dans plusieurs compagnies publiques et privées de haute technologie, principalement dans le domaine de la biotechnologie. Il a aussi fait partie du conseil d'administration de la Chambre de commerce du Montréal métropolitain, et actuellement il fait partie du conseil de la fondation de l'Hôpital St. Mary.

### **Politiques et procédures d'approbation préalable**

Conformément à sa charte, le comité de vérification approuve au préalable tous les services de vérification et les services non liés à la vérification qui ne sont pas interdits par la loi et que les vérificateurs externes peuvent rendre à la Société. Si le comité de vérification délègue à un ou plusieurs de ses membres le pouvoir d'approuver au préalable les services de vérification et les services non liés à la vérification autorisés, cette approbation préalable est ensuite soumise au comité de vérification au moment de sa première réunion régulière suivant l'approbation préalable.

Le comité de vérification revoit également chaque année les honoraires versés par la Société au vérificateur externe et autres professionnels relativement à des services de vérification et des services non liés à la vérification.

### **Honoraires pour les services des vérificateurs externes**

#### *Honoraires pour la vérification*

Le total des honoraires facturés par les vérificateurs de la Société, Ernst & Young, pour les services de vérification fournis au cours des exercices terminés les 30 juin 2010 et 30 juin 2009 était respectivement de 258 800 \$ et de 270 525 \$.

#### *Honoraires pour services liés à la vérification*

Le total des honoraires facturés par les vérificateurs de la Société, Ernst & Young, pour les services de certification et services connexes qui sont liés à l'exécution de la vérification et qui ne sont pas compris dans les honoraires présentés ci-dessus pour les exercices terminés les 30 juin 2010 et 30 juin 2009 était respectivement de 0 \$ et de 9 375 \$. Ces services avaient trait à des services-conseils en comptabilité.

#### *Honoraires pour services fiscaux*

Le total des honoraires facturés par les vérificateurs de la Société, Ernst & Young, pour les services en matière de conformité fiscale, de conseils fiscaux et de planification fiscale au cours des exercices terminés les 30 juin 2010 et 30 juin 2009 était respectivement de 117 933 \$ et de 226 535 \$. Ces services avaient trait à la préparation de déclarations fiscales et à la planification fiscale.

#### *Autres honoraires*

Le total des honoraires facturés par les vérificateurs de la Société, Ernst & Young, pour tous les autres services (services de traduction) au cours des exercices terminés les 30 juin 2010 et 30 juin 2009 était respectivement de 51 200 \$ et de 50 350 \$.

### **AGENT DES TRANSFERTS**

L'agent des transferts et agent chargé de la tenue des registres est CIBC Mellon, et le registre de la Société se trouve à Toronto, Ontario, Canada.

### **CONTRATS IMPORTANTS**

Le 30 juin 2010, la Société avait des engagements de capitaux en ce qui concerne l'usine en construction et l'équipement pour les installations de fabrication des vaccins d'un montant de 15 M\$ (2009 – rien). Une partie de ces engagements seront financés grâce à des aides gouvernementales et des prêts auprès de la Business Development Corporation pour un montant combiné d'environ 10 M\$.

Le 21 juin 2010, la Société a signé une entente de modification avec l'Office des technologies industrielles (antérieurement « partenariat technologique Canada ») pour modifier l'entente de contribution liée à son vaccin contre l'*E. coli*. En tant que mesure d'ordre administratif, cette modification a mis à jour les jalons, les activités et les dépenses associés au développement du vaccin.

Le 19 avril 2010, la Société a annoncé qu'elle avait reçu un investissement remboursable de 750 000 \$ de l'Agence fédérale de développement économique pour l'Ontario. Cet investissement appuiera le développement d'une unité de fermentation pilote pour compléter le centre de fabrication des vaccins destiné à la santé animale et à la salubrité des aliments de la Société. Cet investissement est remboursable à l'Agence fédérale de développement économique pour l'Ontario par versements mensuels égaux de 12 500,00 \$ à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2011. La Société financera les 750 000 \$ supplémentaires requis pour achever la construction de l'unité de fermentation pilote.

Le 23 juillet 2009, la Société a vendu ses intérêts d'autorisation réglementaire sur un anesthésiant vétérinaire, Ketamine, aux États-Unis, à Bioniche Teoranta.

Le 10 juillet 2009, la Société a octroyé une licence de droits exclusifs à Endo Pharmaceuticals Inc. pour développer et commercialiser *Urocidin*<sup>MC</sup> aux États-Unis et au Mexique. Endo avait une option d'un an à partir de la date de la signature pour exercer une option pour les droits mondiaux, ce qu'elle a fait. Cette transaction est expliquée plus en détail à la page 8 de ce rapport.

Le 24 juin 2008, la Société a signé une entente de modification avec l'Office des technologies industrielles (anciennement Partenariat technologique Canada) visant à modifier l'accord de contribution d'origine concernant le développement du vaccin *E. coli* O157. Cette modification repousse la date d'achèvement du travail visant l'augmentation de la production de vaccin de la Société, à Belleville, au 31 mars 2013.

Le 8 février 2008, la Société a signé un accord de prêt de 10 ans avec la Banque de développement du Canada (BDC) pour un montant de 5 M\$. Ce prêt est garanti par la propriété, l'usine et certains équipements de la Société à Belleville, en Ontario, et est soumis à certains engagements financiers et non financiers. Il est remboursable mensuellement au taux de base variable de la BDC plus 2 %; le dernier paiement devant avoir lieu le 1<sup>er</sup> février 2018. Au 30 juin 2010, les modalités et conditions ont été modifiées pour repousser les paiements mensuels pendant douze mois et établir un nouveau calendrier de paiement à partir du 1<sup>er</sup> mai 2011 avec un paiement de 20 000 \$, douze paiements de 25 000 \$, treize paiements de 40 000 \$ et cinquante-six paiements de 62 000 \$. Le taux d'intérêt a été augmenté pour correspondre au taux de base variable de la BDC (30 juin 2010 – 4,5 %) plus 2,5 %.

Le 20 décembre 2007, la Société a annoncé qu'elle avait reçu 5 M\$ de financement du gouvernement fédéral pour appuyer le développement de son unité de production de vaccin. Le prêt de 5 M\$, les versements fondés sur une partie du pourcentage des dépenses admissibles, est fourni par l'intermédiaire du nouveau programme Agri-débouchés du ministère de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire (Canada). Ce prêt fournit un remboursement de 20 % des coûts admissibles jusqu'au 31 mars 2011, moment où les contributions devront être remboursées par la Société sur une période de cinq ans, débutant le 1<sup>er</sup> juillet 2013. D'autres conditions préalables imputées au prêt sont décrites dans l'accord de remboursement de la contribution, daté du 19 décembre 2007, et affichées sur [www.sedar.com](http://www.sedar.com).

Le 18 décembre 2007, la Société a annoncé qu'elle avait reçu 10 M\$ de financement du gouvernement de l'Ontario pour appuyer le développement de son unité de production de vaccin de Belleville, en Ontario, au Canada. Ce prêt de 10 M\$, dont les versements sont fondés sur une partie du pourcentage des dépenses admissibles, est fourni par l'intermédiaire de Stratégie d'investissement dans le secteur de la fabrication de pointe (SISFP) du ministère du Développement économique et du Commerce. En vertu des termes de l'accord de prêt, la SISFP remboursera 50 % des coûts admissibles survenus sur

une période de cinq ans, jusqu'au 30 septembre 2013. Ce prêt devra ensuite être remboursé sur une période de cinq ans à un taux d'intérêt annuel de 5,69 %.

Le 7 septembre 2007, la Société a annoncé qu'elle avait reçu une subvention de 2 M\$ du Programme de développement économique des collectivités rurales du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario. Cette subvention, qui est fondée sur un pourcentage des dépenses admissibles, sera utilisée pour appuyer les dépenses encourues liées au développement du marché et visant le vaccin *E. coli* O157 de la Société, destiné au bétail. La subvention a commencé le 17 août 2007 et prendra fin le 31 août 2010. Le ministère rembourse les fonds de subvention à la Société dans une proportion de 50 % des coûts admissibles.

## **RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES**

On peut obtenir un exemplaire des renseignements supplémentaires, y compris les états financiers et du rapport de gestion de la Société pour les exercices terminés le 30 juin 2009 et le 30 juin 2010 sur demande adressée au secrétaire de la Société ou sur le site Web de SEDAR à l'adresse [www.sedar.com](http://www.sedar.com).

Des renseignements supplémentaires, y compris la rémunération des administrateurs et des membres de la haute direction ainsi que les prêts qui leur ont été consentis, le nom des principaux porteurs de titres de la Société, les options visant l'achat de titres et les initiés intéressés dans des opérations importantes, le cas échéant, figurent dans la circulaire de sollicitation de procurations de la Société relative à son assemblée annuelle des actionnaires qui doit avoir lieu le 9 novembre 2010. Des renseignements additionnels de nature financière sont fournis dans le rapport annuel 2010 de la Société, qui sera disponible le 19 octobre 2010.

Lorsque des titres de la Société font l'objet d'un placement aux termes d'un prospectus ou si un prospectus provisoire a été déposé à l'égard d'une distribution de ses titres, la Société fournira à quiconque en fera la demande au secrétaire :

1. un exemplaire de la présente notice annuelle, ainsi qu'un exemplaire de tout document, ou des pages pertinentes d'un document, qui y est intégré par renvoi;
2. un exemplaire des états financiers consolidés vérifiés de la Société figurant dans le rapport annuel portant sur l'exercice terminé le 30 juin 2010, ainsi que le rapport des vérificateurs s'y rapportant, et un exemplaire des derniers états financiers consolidés intermédiaires de la Société déposés après ces états financiers vérifiés;
3. un exemplaire de la circulaire de sollicitation de procurations pour sa dernière assemblée annuelle des actionnaires qui prévoyait l'élection des administrateurs ou un exemplaire de tout document déposé annuellement tenant lieu de circulaire, selon le cas; et
4. un exemplaire de tout autre document intégré par renvoi dans le prospectus provisoire ou le prospectus simplifié et qu'il n'est pas nécessaire de fournir aux termes de 1, 2 ou 3 ci-dessus.

À tout autre moment, un exemplaire des documents dont il est question en 1, 2 et 3 ci-dessus peut être obtenu sur demande adressée à la Société; toutefois, la Société peut exiger des frais raisonnables si la demande est faite par une personne qui n'est pas un actionnaire de la Société.

Toute demande en vue d'obtenir l'un ou l'autre des documents mentionnés ci-dessus devra être adressée au service juridique, P.O. Box 1570, Belleville (Ontario) K8N 5J2, ou envoyée par télécopieur au (613) 966-4049.

## ANNEXE A

### CHARTRE DU COMITÉ DE VÉRIFICATION

#### Nom

Il existe un comité du conseil d'administration (« conseil ») de Bioniche Life Sciences Inc. (« Société ») appelé le comité de vérification.

#### Mandat

Le comité de vérification a été établi dans le but d'aider le conseil à exercer ses responsabilités de surveillance à l'égard de ce qui suit : les services fournis par les vérificateurs externes de la Société, le contrôle interne et les systèmes d'information de gestion, les exigences en matière de comptabilité et de communication de l'information financière de la Société, le respect par la Société des exigences prévues par les lois et la réglementation, les politiques de la Société en matière de risque et de gestion des risques et toute autre fonction qui lui est déléguée par le conseil. Plus particulièrement, en ce qui a trait aux services fournis par les vérificateurs externes de la Société, le comité de vérification aide le conseil à exercer ses responsabilités de surveillance en ce qui concerne : la qualité et l'intégrité des états financiers de la Société ainsi que les compétences et le rendement des vérificateurs indépendants de la Société.

Le comité de vérification a pour but de favoriser et de maintenir des voies de communication ouvertes entre la direction, les vérificateurs externes et le conseil.

#### Composition et compétences

Le comité de vérification se compose du nombre d'administrateurs déterminé par le conseil, mais le nombre de membres nommés par le conseil ne doit en aucun cas être inférieur à trois. Les membres du comité de vérification doivent respecter toutes les exigences relatives à leur indépendance et à leurs compétences financières et toutes autres exigences prévues par les lois et la réglementation. Plus précisément, tous les membres du comité de vérification doivent être « non reliés » et posséder des « compétences financières » et au moins un membre doit avoir de l'« expertise comptable ou financière », au sens donné à ces expressions dans les lignes directrices en matière de régie d'entreprise de la Bourse de Toronto<sup>1</sup> ou dans toute autre loi, règle ou ligne directrice applicable.

Le président du comité de vérification est nommé par le conseil, qui tient compte des recommandations du comité de gouvernance et des mises en candidature. Il incombe au président du comité de veiller à ce que le comité s'acquitte de son mandat et de ses responsabilités efficacement.

Chaque membre du comité de vérification demeure en poste jusqu'à ce qu'un successeur soit nommé, sauf si le membre démissionne, s'il est destitué de ses fonctions ou s'il cesse d'être administrateur. Le conseil peut en tout temps, après avoir pris en considération les recommandations du comité de gouvernance et des mises en candidature, combler un poste qui devient vacant au sein du comité de vérification.

---

<sup>1</sup> Le paragraphe 475(13) des lignes directrices de la TSX définit les « compétences financières » comme étant la capacité de lire et de comprendre un bilan, un état des résultats et un état des flux de trésorerie ainsi que les notes y afférents et « l'expertise comptable ou financière » comme étant la capacité d'analyser et d'interpréter une série complète d'états financiers, incluant les notes afférentes, selon les principes comptables généralement reconnus au Canada.

## **Réunions**

Le président du comité de vérification, en consultation avec les membres de ce comité, fixera le calendrier et la fréquence des réunions du comité de vérification; toutefois, le comité de vérification doit se réunir au moins quatre fois au cours de chaque exercice et au moins une fois par trimestre. Le comité de vérification est autorisé à convoquer des réunions additionnelles si les circonstances le justifient. Un calendrier des réunions sera fourni aux membres du comité de vérification au début de chaque exercice. Un ordre du jour détaillé pour chaque réunion sera fourni aux membres du comité de vérification le plus longtemps d'avance, dans la mesure du possible.

Le comité de vérification rencontre séparément et régulièrement les membres de la direction, les conseillers juridiques et les vérificateurs externes. Le comité de vérification se réunit séparément avec les vérificateurs externes à chaque réunion du comité à laquelle ces derniers assistent.

## **Responsabilités**

Il incombe au comité de vérification de s'acquitter des responsabilités suivantes :

### **Vérificateurs externes**

Sous réserve des lois applicables, le comité de vérification est chargé de la nomination, de la rémunération, de la surveillance et de la résiliation du mandat des vérificateurs externes. Ceux-ci relèvent directement du comité de vérification et doivent faire rapport au conseil et au comité de vérification en qualité de représentants des actionnaires.

Le comité de vérification approuve au préalable tous les mandats non liés à la vérification qui sont confiés aux vérificateurs externes.

Le comité de vérification doit s'assurer, pour le compte du conseil, que les vérificateurs externes sont indépendants de la direction. Pour ce faire, le comité de vérification s'enquerra auprès des vérificateurs externes des liens qui existent entre eux et la Société ou les sociétés de son groupe et pourrait exiger des vérificateurs externes qu'ils lui remettent une lettre exposant ces liens.

Le comité de vérification examinera le plan de vérification des vérificateurs externes, l'intégration de la vérification externe au programme de contrôle interne et les résultats de la vérification, et aura ainsi à examiner la lettre des vérificateurs externes adressée à la direction et la réponse de celle-ci ainsi que toute autre communication importante écrite échangée entre la direction et les vérificateurs externes.

Le comité de vérification doit, au moins une fois par an ou plus souvent s'il le considère approprié, s'assurer du caractère adéquat des procédés internes de contrôle de la qualité mis en œuvre par les vérificateurs externes et examiner toute question importante soulevée au cours du dernier examen interne des contrôles de la qualité, ou de la dernière évaluation par les pairs, ou des vérificateurs externes, ou dans le cadre d'enquêtes ou d'examens publics menés par des autorités gouvernementales ou réglementaires ou un ordre professionnel.

Le comité de vérification examine périodiquement avec la direction et les vérificateurs externes la qualité et l'acceptabilité des conventions et pratiques comptables de la Société, les seuils d'importance relative que les vérificateurs externes se proposent d'utiliser, toute modification importante apportée aux conventions comptables et toute modification qu'il est proposé d'apporter aux mécanismes de

communication de l'information comptable ou financière susceptible d'avoir une incidence importante sur la Société, et discute périodiquement de ce qui précède avec la direction et les vérificateurs externes.

Le comité de vérification discutera avec la direction et les vérificateurs externes de tous les autres modes de traitement de l'information financière conformes aux principes comptables généralement reconnus qui ont été soumis à la direction par les vérificateurs externes, de leurs ramifications et du mode de traitement privilégié par les vérificateurs externes.

### **Information financière**

Le comité de vérification discutera avec la direction et les vérificateurs externes pour savoir si les états financiers vérifiés annuels présentent fidèlement (selon les principes comptables généralement reconnus du Canada) à tous égards importants la situation financière, les résultats d'exploitation et les flux de trésorerie de la Société à la date indiquée et pour les périodes terminées à cette date et, le cas échéant, recommandera au conseil d'approuver les états financiers vérifiés annuels de la Société.

Le comité de vérification discutera avec la direction et les vérificateurs externes à savoir si les états financiers trimestriels non vérifiés présentent fidèlement (selon les principes comptables généralement reconnus du Canada) à tous égards importants la situation financière, les résultats d'exploitation et les flux de trésorerie de la Société à la date indiquée et pour les périodes terminées à cette date et, le cas échéant, recommandera au conseil d'approuver les états financiers trimestriels non vérifiés de la Société.

Le comité de vérification examinera avec la direction le rapport annuel aux actionnaires et d'autres informations financières (y compris le rapport de gestion trimestriel et annuel, la notice annuelle et tout prospectus ou toute notice d'offre) préparés par la Société et, le cas échéant, en recommandera l'approbation au conseil et le dépôt auprès des organismes de réglementation.

Le comité de vérification examinera tous les communiqués de presse et tous les rapports devant être publiés par la Société qui contiennent des indications concernant les bénéfices ou des informations financières qui serviront à la recherche, aux analystes et aux agences de notation. Le comité de vérification étudie également les politiques de la Société en ce qui a trait à la communication de l'information financière et à la publication d'indications concernant les bénéfices ainsi que le respect par la Société des règles et règlements en matière de communication de l'information financière.

Le comité de vérification discute avec la direction et les vérificateurs externes des tendances et des développements importants concernant les pratiques et les exigences en matière de communication de l'information financière et de leur incidence sur les états financiers de la Société.

### **Contrôle interne**

Au moyen de discussions avec les vérificateurs externes de la Société et la direction, le comité de vérification supervise le caractère adéquat et l'efficacité des systèmes de contrôle interne de la Société et en fait annuellement rapport au conseil.

Le comité de vérification passe annuellement en revue le code de conduite de la Société et en examine annuellement l'efficacité et l'application.

### **Gestion des risques**

Le comité de vérification examine avec la direction les principaux risques auxquels la Société est exposée de même que les politiques, processus et procédures permettant à la direction de surveiller et de gérer ces divers risques. Au besoin, le comité de vérification détermine, surveille et évalue les mesures prises par la direction pour surveiller et gérer ces risques, y compris la souscription d'une assurance contre ces risques, s'il y a lieu.

### **Respect des exigences juridiques et réglementaires**

Le comité de vérification examine, avec la direction et les conseillers juridiques internes ou externes, selon ce que le comité juge approprié, toute question juridique (y compris l'état de tout litige en cours) susceptible d'avoir une incidence importante sur la Société ainsi que tous les rapports ou enquêtes importants, faits par des organismes de réglementation et des agences gouvernementales.

Le comité de vérification examine avec les conseillers juridiques le caractère adéquat et l'efficacité des procédés mis en place par la Société visant à assurer le respect des obligations prévues par la loi et la réglementation.

### **Autres**

Le comité de vérification s'acquitte de toutes les autres activités se rapportant à la présente charte que le conseil exige.

Le comité de vérification examine et passe en revue annuellement le caractère adéquat de la présente charte et présente toute modification proposée au conseil pour son approbation.

Le comité de vérification peut déléguer ses pouvoirs et ses responsabilités à des sous-comités ou à des particuliers membres du comité ainsi qu'il le juge approprié.

### **Communication de l'information**

Le comité de vérification fait régulièrement rapport de ses délibérations et de ses discussions au conseil et lui fournit le procès-verbal de ses réunions.

### **Ressources**

Le comité de vérification est autorisé, à son gré, à retenir les services de conseillers indépendants, juridiques, comptables ou autres, et ce, aux frais de la Société. Le comité de vérification disposera des fonds nécessaires pour rémunérer les vérificateurs externes et tous autres conseillers dont les services sont retenus par le comité.

Le comité de vérification peut demander à ce qu'un membre de la direction ou un employé de la Société ou à ce que les conseillers juridiques externes ou les vérificateurs externes de la Société assistent à une réunion du comité de vérification ou rencontrent un membre du comité de vérification ou l'un des conseillers du comité. Le comité de vérification dispose d'un accès illimité aux registres, aux dossiers, aux installations et au personnel de la Société.

### **Processus de traitement des plaintes**

Tout administrateur, membre de la direction ou employé ayant des préoccupations ou des plaintes au sujet de questions touchant la comptabilité, les contrôles internes ou la vérification, ou au sujet de toute violation possible des lois, des dispositions réglementaires, ou au sujet d'un comportement non éthique ou illicite, peut, conformément au code d'éthique, de conduite et de pratiques commerciales, soumettre le problème de façon anonyme à l'aide du portail de Bioniche en vertu de la politique de la Société sur le signalement d'activités illicites. Le problème ou la plainte sera dirigée de façon anonyme vers le premier administrateur du comité de gouvernance et de mise en candidatures et vers une ou un(e) représentant(e) nommé(e) du service juridique de la Société. Un tel signalement ne peut pas être retracé vers l'expéditeur, ni par la Société, ni par son service de technologie de l'information.

Pour les actionnaires et celles et ceux qui n'ont pas accès au portail de Bioniche, les soumissions peuvent être faites par écrit et elles doivent impérativement porter la mention « confidentiel ». Elles peuvent être déposées dans la boîte de courrier interne du service juridique ou encore être envoyées par courrier au premier administrateur du comité de gouvernance et de mise en candidature. L'enveloppe encore scellée sera remise au premier administrateur pour qu'il puisse en prendre connaissance. Le premier administrateur du comité de gouvernance et de mise en candidature et la représentante ou le représentant du service juridique mèneront une enquête avec l'aide du comité de vérification et des services internes de la Société, selon ce qui paraîtra le plus approprié. La plainte sera examinée en suivant les procédures établies pour ce fait. Lorsqu'une action est considérée comme justifiée, les mesures nécessaires seront prises pour résoudre la situation qui a été la source de la plainte.

### **Limites relatives au rôle de surveillance du comité de vérification**

Rien dans la présente charte n'a pour but d'imposer à un membre du comité un degré de soin ou de diligence qui est d'une manière quelconque plus onéreux ou plus approfondi que la norme à laquelle tous les membres du conseil sont assujettis, ni ne pourra être interprété ainsi.

Chaque membre du comité a le droit, dans toute la mesure permise par la loi, de s'en remettre à l'intégrité des personnes et des organisations faisant partie ou non de la Société de qui il reçoit des renseignements financiers ou autres, ainsi qu'à la précision des renseignements fournis à la Société par ces personnes ou organisations.

Bien que le comité de vérification ait les responsabilités et les pouvoirs décrits dans la présente charte, il ne lui incombe pas de planifier ou d'effectuer les vérifications ni de déterminer si les états financiers de la Société et les documents qu'elle rend publics sont complets et exacts et s'ils sont conformes aux principes comptables généralement reconnus du Canada ainsi qu'aux règles et règlements applicables. Cette responsabilité incombe à la direction et aux vérificateurs externes.