

Æterna Zentaris

**NOTICE ANNUELLE
POUR L'EXERCICE TERMINÉ LE 31 DÉCEMBRE 2006**

Le 23 mars 2007

TABLE DES MATIÈRES

1	STRUCTURE DE L'ENTREPRISE	4
1.1	DÉNOMINATION SOCIALE ET CONSTITUTION	4
1.2	LIENS INTERSOCIÉTÉS.....	4
2	DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DE L'ENTREPRISE.....	5
2.1	TROIS DERNIERS EXERCICES	5
3	DESCRIPTION DE L'ENTREPRISE.....	6
3.1	STRATÉGIE D'AFFAIRES.....	6
3.2	STRATÉGIE DE CROISSANCE	6
3.3	PLAN D'AFFAIRES.....	7
3.4	PORTEFEUILLE DE PRODUITS	8
3.4.1	<i>Tableau des produits.....</i>	<i>8</i>
3.4.2	<i>Antagonistes du LHRH.....</i>	<i>9</i>
3.4.3	<i>Inhibiteurs de transduction du signal.....</i>	<i>16</i>
3.4.4	<i>Conjugués cytotoxiques et agents cytotoxiques ciblant les tumeurs</i>	<i>23</i>
3.4.5	<i>Inhibiteurs de la tubuline / Agents ciblant la vascularisation ...</i>	<i>25</i>
3.4.6	<i>Modulateurs du GH-RH.....</i>	<i>27</i>
3.4.7	<i>Immunothérapie / vaccins</i>	<i>29</i>
3.4.8	<i>Découverte de médicaments.....</i>	<i>29</i>
3.5	ALLIANCES STRATÉGIQUES	30
3.6	PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE - BREVETS.....	32
3.7	FACTEURS DE RISQUE	35
4	DIVIDENDES	35
4.1	DIVIDENDES.....	35
5	DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA STRUCTURE DU CAPITAL	35
5.1	DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA STRUCTURE DU CAPITAL.....	35
6	MARCHÉ POUR LA NÉGOCIATION DE TITRES	35
6.1	COURS ET VOLUME DES OPÉRATIONS.....	35
7	ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	37
7.1	ADMINISTRATEURS	37
7.2	DIRIGEANTS.....	38
8	POURSUITES.....	39
8.1	POURSUITES.....	39
9	MEMBRES DE LA DIRECTION ET AUTRES PERSONNES INTÉRESSÉES DANS DES OPÉRATIONS IMPORTANTES	39
10	AGENT DES TRANSFERTS ET AGENT CHARGÉ DE LA TENUE DES REGISTRES	40
10.1	AGENT DES TRANSFERTS ET AGENT CHARGÉ DE LA TENUE DES REGISTRES..	40

11	CONTRATS IMPORTANTS.....	40
	11.1 CONTRATS IMPORTANTS	40
12	INTÉRÊT DES EXPERTS ET INFORMATION SUR LE COMITÉ DE VÉRIFICATION.....	40
	12.1 INTÉRÊT DES EXPERTS ET INFORMATION SUR LE COMITÉ DE VÉRIFICATION ...	40
	12.2 INFORMATIONS SUR LE COMITÉ DE VÉRIFICATION.....	40
13	RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES	42
	13.1 RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES.....	42
14	DÉCLARATIONS PROSPECTIVES.....	42
	14.1 DÉCLARATIONS PROSPECTIVES	42
	ANNEXE A - CHARTE DU COMITÉ DE VÉRIFICATION.....	44

INTERPRÉTATION

Dans la présente notice annuelle, à moins que le contexte ne l'exige autrement, toutes les références à « Æterna Zentaris » ou à « la Société », de même que l'utilisation des mots « nous », « notre » et « nos », désignent Æterna Zentaris Inc. sur une base consolidée, y compris toutes ses filiales et divisions, et leurs prédécesseurs respectifs. À moins d'indication contraire, l'information présentée dans la présente notice annuelle est donnée en date du 1^{er} mars 2007.

1 STRUCTURE DE L'ENTREPRISE

1.1 DÉNOMINATION SOCIALE ET CONSTITUTION

La Société a été constituée le 12 septembre 1990 en vertu de la *Loi canadienne sur les sociétés par actions* sous la dénomination sociale de 171162 Canada Inc., dénomination qui a été remplacée en vertu de statuts de modification datés du 26 septembre 1991 par celle de « Les Laboratoires Æterna Inc. ». Le 26 mai 2004, la Société a remplacé sa dénomination sociale par « Æterna Zentaris Inc. » (« Æterna Zentaris » ou la « Société ») et a également modifié ses statuts afin de :

- i) créer une nouvelle catégorie d'actions, soit un nombre illimité d'actions ordinaires;
- ii) convertir chacune des actions à droit de vote subalterne émises et en circulation en une action ordinaire; et
- iii) annuler et révoquer les catégories d'actions à droit de vote subalterne et d'actions à droit de vote multiple.

Le capital-actions autorisé de la Société est maintenant constitué d'un nombre illimité d'actions ordinaires, d'un nombre illimité d'actions privilégiées de premier rang émissibles en séries et d'un nombre illimité d'actions privilégiées de deuxième rang émissibles en séries.

Notre siège social est situé au 1405, boulevard du Parc-Technologique, Québec (Québec), Canada G1P 4P5. Notre numéro de téléphone est (418) 652-8525 et notre numéro de télécopieur, (418) 652-0881. Notre site Internet est le suivant : www.aeternazentaris.com. Toute information ou tout document disponible sur notre site Web n'est pas intégré et ne doit pas être considéré comme intégré par renvoi à la présente notice annuelle

1.2 LIENS INTERSOCIÉTÉS

Æterna Zentaris a son siège social dans la ville de Québec, au Canada, avec ses deux filiales à part entière, Zentaris GmbH (« Zentaris »), établie à Francfort, en Allemagne, et Echelon Biosciences, Inc. (« Echelon »), de Salt Lake City, aux États-Unis. Ces trois entreprises forment les activités biopharmaceutiques.

En 2006, nous avons vendu une partie de notre participation dans Atrium Biotechnologies inc. (« Atrium »), notre ancienne filiale, et après la clôture de l'exercice, nous avons distribué le reste de notre participation dans Atrium à nos actionnaires.

Atrium, fondée à la fin de 1999, se spécialise dans le développement, la fabrication et la commercialisation d'ingrédients actifs, de produits chimiques de spécialité et de produits finis destinés à l'industrie de la santé et des soins personnels. Depuis sa création, Atrium a effectué de nombreuses acquisitions rentables et elle a connu une croissance stable.

Le 6 avril 2005, Atrium a effectué un premier appel public à l'épargne au Canada et elle s'est inscrite à la Bourse de Toronto (TSX) sous le symbole « ATB ».

Pendant l'exercice 2006, dans le cadre d'un processus de planification stratégique minutieuse, la direction et le conseil d'Æterna Zentaris ont décidé de céder leurs actions d'Atrium en deux étapes. Le 19 septembre 2006, nous avons entrepris la première phase, un placement secondaire visant à vendre 3 485 000 actions à droit de vote subalterne d'Atrium à un prix de 15,80 \$ CA l'action. Ce placement secondaire, dont la clôture a eu lieu le 18 octobre 2006, a permis à Æterna Zentaris d'amasser un produit net de près de 45 M\$. À la suite de cette opération, le reste de notre participation dans Atrium s'élevait à 11 052 996 actions à droit de vote subalterne représentant 36,1 % des actions émises et en circulation. Par conséquent, à compter du 18 octobre 2006, nous avons cessé de détenir une participation majoritaire dans Atrium.

La seconde phase a consisté à distribuer le reste de notre participation dans Atrium à nos actionnaires. C'est ce qui a donné lieu à la réduction du capital déclaré d'Atrium.

Le 15 décembre 2006, les actionnaires de la Société ont approuvé une réduction du capital déclaré de ses actions ordinaires d'un montant égal à la juste valeur marchande du reste de sa participation dans Atrium par le biais d'une distribution spéciale en nature à l'ensemble des actionnaires d'Æterna Zentaris. Cette distribution spéciale a pris effet le 2 janvier 2007. Pour chaque action ordinaire qu'ils détenaient à la date de clôture des registres le 29 décembre 2006, les actionnaires d'Æterna Zentaris ont reçu 0,2078824 action à droit de vote subalterne d'Atrium.

2 DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL DE L'ENTREPRISE

2.1 TROIS DERNIERS EXERCICES

Nous sommes une société biopharmaceutique mondiale au stade clinique avancé qui se spécialise en endocrinologie et en oncologie. Le 30 décembre 2002, nous avons acquis Zentaris, une société biopharmaceutique ayant son siège social à Francfort, en Allemagne. Zentaris était une entreprise dérivée de Degussa AG et d'Asta-Medica GmbH, une ancienne société pharmaceutique. Avec cette acquisition, la Société a modifié son profil de risque et hérité d'un vaste portefeuille de produits offrant un potentiel de l'étape de la découverte de médicaments à la commercialisation avec un accent particulier sur l'endocrinologie et l'oncologie. Grâce à cette acquisition, nous pouvons compter sur une équipe pharmaceutique très expérimentée de même que sur un réseau de partenaires stratégiques.

En mai 2004, nous avons adopté la dénomination sociale Æterna Zentaris Inc.

Au début de janvier 2005, nous avons acquis Echelon de même qu'une gamme de produits ciblant le domaine en pleine émergence des technologies de la transduction du signal, ce qui en faisait une acquisition stratégique complémentaire compte tenu de nos activités de découverte de médicaments axées principalement sur les modulateurs de la transduction du signal.

Au cours des trois dernières années, nous avons fait progresser notre important portefeuille de produits en développement en nous concentrant sur nos principaux produits candidats, cetorelix, ozarelix et perifosine, ainsi que sur certains produits dont le développement est moins avancé, mais qui présentent un fort potentiel.

À la suite d'une analyse exhaustive qui nous a donné l'occasion d'examiner un certain nombre d'options stratégiques quant à la meilleure façon de réaliser le plan d'affaires de la Société, nous avons entrepris et complété le dessaisissement de notre participation dans Atrium et nous sommes devenus en janvier 2007 une entreprise au stade clinique avancé entièrement axée sur la biopharmaceutique qui se spécialise en endocrinologie et en oncologie.

3 DESCRIPTION DE L'ENTREPRISE

3.1 STRATÉGIE D'AFFAIRES

Æterna Zentaris est une entreprise au stade clinique avancé entièrement axée sur la biopharmaceutique qui se spécialise en endocrinologie et en oncologie et qui possède un savoir-faire éprouvé dans les domaines de la découverte de médicaments, du développement pharmaceutique et de la commercialisation.

Notre stratégie consiste à faire progresser notre important portefeuille de produits en nous concentrant sur nos principaux produits candidats, cetorelix, ozarelix et perifosine, ainsi que sur certains produits dont le développement est moins avancé, mais qui présentent un fort potentiel.

En 2007, notre stratégie consistera à continuer de commercialiser Cetrotide[®] (cetorelix) en collaboration avec notre partenaire Merck Serono dans le monde entier sauf au Japon et avec Shionogi & Co., Ltd. (« Shionogi ») au Japon. Cetrotide[®] est utilisé pour la fécondation *in vitro* et le composé est commercialisé dans plus de 80 pays. De plus, nous continuerons à soumettre le cetorelix à notre programme d'études de phase 3 en hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et notre partenaire Solvay Pharmaceuticals (« Solvay ») poursuivra ses études de stade clinique avancé en endométriose.

Nous avons également l'intention de poursuivre le développement d'ozarelix avec la collaboration de notre partenaire Spectrum Pharmaceuticals (« Spectrum ») en HBP, l'objectif étant d'atteindre le stade clinique avancé d'ici la fin de 2007, et nous continuerons notre programme de phase 2 en cancer de la prostate hormono-dépendant inopérable.

Avec notre partenaire Keryx Biopharmaceuticals (« Keryx »), nous allons poursuivre nos nombreuses études de phases 1 et 2 sur la perifosine en oncologie. Notre objectif est d'entreprendre une étude pivot d'ici la fin de l'année, si les nombreuses études de phase 2 en cours donnent des résultats positifs.

Pendant l'année, nous entendons poursuivre le développement de nos produits candidats dont le développement est moins avancé, mais qui présentent un fort potentiel, comme AN-152 et ZEN-012, qui ciblent tous les deux des indications en oncologie.

En outre, nous croyons que nous pourrions continuer de bénéficier des ventes d'Impavido[®] et de notre secteur des réactifs chimiques (Echelon). Nous avons l'intention de poursuivre notre recherche de partenaires pharmaceutiques en Asie et de miser sur nos actifs non essentiels.

Avec cette stratégie, notre savoir-faire, nos alliances stratégiques et nos ressources financières, notre objectif à long terme est de devenir une société biopharmaceutique d'envergure mondiale entièrement intégrée et spécialisée sur l'endocrinologie et l'oncologie.

3.2 STRATÉGIE DE CROISSANCE

Æterna Zentaris est une société biopharmaceutique internationale au stade clinique avancé qui se spécialise en endocrinologie et en oncologie et qui possède un savoir-faire éprouvé dans les domaines de la découverte de médicaments, du développement pharmaceutique et de la commercialisation.

Nous sommes déterminés à miser sur nos ressources, notre expertise en gestion et nos alliances stratégiques pour poursuivre le développement de notre portefeuille de produits.

Notre objectif à long terme est de faire d'Æterna Zentaris une société pharmaceutique entièrement intégrée et spécialisée en endocrinologie et en oncologie.

3.3 PLAN D'AFFAIRES

Notre mission consiste à promouvoir notre portefeuille de produits en mettant l'accent sur l'endocrinologie et l'oncologie. Nous croyons avoir une expertise démontrée dans les domaines de la découverte de médicaments, du développement pharmaceutique et de la commercialisation.

Nous sommes d'avis que les approches thérapeutiques basées sur les antagonistes du LHRH et les inhibiteurs de transduction du signal constituent la pierre angulaire de nos activités biopharmaceutiques et qu'elles présentent un fort potentiel de marché. Nos antagonistes du LHRH incluent le cetrorelix, utilisé pour la fécondation *in vitro*, l'endométriase et l'HBP, et l'ozarelix, dont les indications sont l'HBP et le cancer de la prostate. Par ailleurs, nos inhibiteurs de transduction du signal comprennent la perifosine, notre principal composé issu de cette approche thérapeutique, qui cible de nombreuses formes de cancer.

Le cetrorelix est notre principal antagoniste du LHRH; il est actuellement commercialisé par nos partenaires Merck Serono et Shionogi sous la marque de commerce Cetrotide® pour la fécondation *in vitro*.

Le cetrorelix fait l'objet d'études de stade clinique avancé en endométriase avec Solvay, notre partenaire exclusif pour le monde entier (sauf le Japon). Le programme en endométriase, qui comprend cinq études, a été lancé en 2005. Deux des cinq études sont actuellement en cours d'analyse. Fait important, nous avons recouvré les droits mondiaux (sauf au Japon) pour l'HBP de Solvay au début de 2006. En 2006, nous avons eu une rencontre fructueuse avec la FDA à la fin de nos études de phase 2, présenté une demande de drogue nouvelle de recherche (DNR) et reçu de la FDA l'approbation de notre DNR pour un programme de phase 3 en HBP auprès de 1500 patients. Nous avons par la suite entrepris au début de 2007 la première de trois études aux États-Unis pour cette indication.

L'ozarelix est un antagoniste du LHRH de quatrième génération qui vise la suppression prolongée des niveaux de testostérone et qui n'exige pas d'être administré sous une forme de dépôt sophistiquée pour avoir des effets à long terme. Nous avons publié en 2006 des résultats de phase 2 très positifs et statistiquement significatifs en HBP et en cancer de la prostate hormono-dépendant inopérable. En janvier 2007, notre partenaire Spectrum a entrepris une étude de phase 2b en HBP à laquelle participeront près de 70 patients. Une autre étude de phase 2 portant sur l'ozarelix en cancer de la prostate hormono-dépendant inopérable a aussi débuté; elle a pour but de vérifier et d'optimiser les observations de notre étude précédente, qui a pris fin en 2006. Les deux études sont financées par notre partenaire Spectrum, qui détient les droits exclusifs pour l'ozarelix en Amérique du Nord et en Inde.

La perifosine, notre principal inhibiteur de transduction du signal, est un alkylphosphocholine actif oralement qui peut interagir avec des mécanismes vitaux de transduction du signal des cellules tumorales et provoquer leur apoptose. Selon plusieurs études sur la perifosine utilisée en monothérapie, ce composé a démontré des activités antitumorales. Perifosine fait actuellement l'objet de plus de dix études cliniques de phase 1 et de phase 2 en monothérapie et en combinaison avec la chimiothérapie, les produits biologiques et la radiothérapie.

Plusieurs autres programmes d'études cliniques et précliniques portant sur divers produits candidats sont en cours. Nous pouvons aussi compter sur un important département de découverte de médicaments ayant accès à des systèmes de criblage à haut débit et à une librairie de près de 120 000 composés.

3.4 PORTEFEUILLE DE PRODUITS

3.4.1 Tableau des produits

Catégorie	Produit	Indications	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	En marché	Partenaires sur les principaux marchés		
								Amérique	Europe	Japon
Générateurs de valeur	Cetorelix	HBP				●		AEZS		Shionogi
	Cetorelix	Endométriose				●		Solvay		Shionogi
	Ozarelix	Cancer de la prostate, HBP			●			Spectrum	AEZS	Nippon Kayaku en oncologie
	Perifosine	Cancers multiples			●			Keryx	AEZS	
Oncologie	AN-152	Cancers des ovaires, de l'endomètre, du sein		●				AEZS		
	ZEN-012	Cancers multiples		●				AEZS		
	AN-215	Tumeurs solides	●					AEZS		
	AN-238	Tumeurs solides	●					AEZS		
	Inhibiteurs d'Erk/PI3K	Cancers multiples	●					AEZS		
	Erucylphosphocholine	Cancers multiples	●					Keryx	AEZS	
	Antagonistes du GH-RH	Cancers multiples	●					AEZS		
	Vaccins	Cancer de la prostate, mélanome	●					AEZS		
Endocrinologie	Cetrotide® (cetorelix)	Fécondation <i>in vitro</i>					●	Merck Serono		Shionogi / Nippon Kayaku
	EP-1572	Cachexie, troubles gastrointestinaux		●				Ardana		
	Antagoniste de la ghréline	Obésité	●					AEZS		
	Peptidomimétiques du LHRH oraux	Cancer, endométriose, HBP	●					AEZS		
Maladies infectieuses	Impavido® (miltefosine)	Leishmaniose (cutanée, viscérale)					●	Roche/ Tecnofarma	Action Medeor/ Paesel + Lorei	AEZS

Les droits relatifs à AEZS appartiennent à Æterna Zentaris.

3.4.2 Antagonistes du LHRH

Cetrorelix

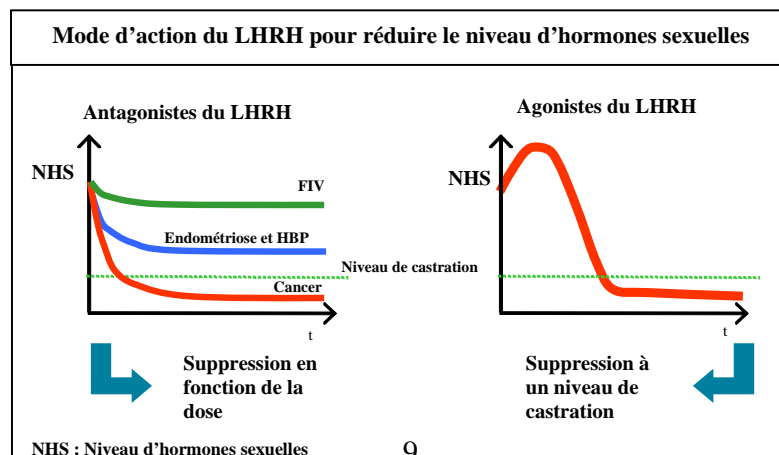
Le cetrorelix est une substance active à base de peptides qui a été mise au point en collaboration avec le professeur Andrew Schally, lauréat du prix Nobel de Tulane University à la Nouvelle-Orléans. Ce composé est un antagoniste du LHRH (aussi connu sous l'appellation de GnRH) qui bloque les récepteurs du LHRH sur l'hypophyse, de sorte que le niveau d'hormones sexuelles chute immédiatement. De plus, les récepteurs du LHRH sur l'hypophyse peuvent être graduellement bloqués. En même temps, on peut éviter les effets secondaires normalement associées à l'utilisation des agonistes et résultant du retrait total des hormones dans le cas des problèmes de santé pour lesquels il n'est pas nécessaire de ramener le niveau d'hormones aux valeurs caractéristiques de la castration. Donc, contrairement au traitement avec des agonistes, les antagonistes du LHRH permettent une suppression des hormones proportionnelle à la dose, ce qui est extrêmement important pour la tolérabilité de l'hormonothérapie.

Mode d'action du cetrorelix et distinction entre les antagonistes du LHRH et les agonistes du LHRH

Le LHRH est libéré par l'hypothalamus dans le cerveau et contrôle la production d'hormones sexuelles, c'est-à-dire la testostérone dans les testicules et l'oestrogène et la progestérone dans les ovaires, par l'intermédiaire des récepteurs du LHRH sur l'hypophyse.

Quand on utilise des agonistes du LHRH, les récepteurs du LHRH sur l'hypophyse sont stimulés, ce qui entraîne au départ une augmentation de la sécrétion des hormones lutéinisante (LH) et des hormones folliculostimulantes (FSH), qui, à leur tour, contrôlent la formation de la testostérone et de l'oestrogène. L'augmentation soudaine des niveaux d'hormones provoque ce qu'on appelle un effet «flare-up» qui peut durer jusqu'à trois semaines jusqu'à ce que l'hypophyse diminue la libération des hormones LH et FSH par désensibilisation et diminution des récepteurs du LHRH (régulation par rétroaction). Ceci provoque une baisse importante des niveaux de testostérone et d'oestrogène. Bien que l'effet «flare-up» initial soit limité dans le temps, selon la nature et le stade de la maladie, il peut parfois causer d'autres symptômes importants, ou même des complications mettant la vie en danger, qui exigent d'autres interventions thérapeutiques. On peut atténuer l'effet «flare-up» en administrant en même temps des médicaments anti-androgènes. Toutefois, ce traitement comporte aussi des risques d'effets secondaires, dont des troubles de fonctionnement de l'estomac, des intestins et du foie.

Pendant la phase de suppression totale des hormones, les agonistes du LHRH réduisent les hormones sexuelles mâles à des valeurs inférieures à celles qui caractérisent la castration. Chez la femme, les niveaux d'hormones sont de beaucoup inférieurs aux valeurs observées à la fin de la période climatérique. Par conséquent, un traitement avec un agoniste du LHRH peut provoquer des effets secondaires comme les bouffées de chaleur, la dépression, la faiblesse musculaire, la baisse de libido et, surtout chez la femme, l'ostéoporose et les kystes ovariens. À la fin du traitement, il faut attendre plusieurs semaines avant que la formation et la fonction des hormones se normalisent. En même temps, un phénomène de rebond excessif peut occasionner une rechute des symptômes.



Nous croyons qu'en raison de son mécanisme d'action différent, le cetrorelix, un antagoniste du LHRH, peut prévenir les effets secondaires associés à l'administration des agonistes. Comme l'effet des antagonistes du LHRH est immédiat, le temps de traitement au cetrorelix peut être beaucoup plus court que celui des agonistes. Par ailleurs, de nombreuses études cliniques ont permis de constater que l'effet du traitement de cetrorelix durait beaucoup plus longtemps que la suppression des hormones, ce qui justifie le bien-fondé du nouveau principe thérapeutique que constitue le traitement intermittent. Des périodes de suppression hormonale modérée et bien tolérée sont suivies d'intervalles sans traitement au cours desquels on évite les effets secondaires associés au traitement. Comme il n'est pas nécessaire d'administrer des médicaments à long terme et comme le temps de traitement global est beaucoup plus court, les risques d'effets secondaires s'en trouvent réduits. En particulier, nous croyons que le risque de développer l'ostéoporose chez la femme s'en trouve diminué.

En conséquence, le cetrorelix peut être utile pour une variété d'indications de tumeurs malignes ou bénignes pour lesquelles on vise la suppression de l'axe hypophyse-gonades. Le niveau de suppression des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels dépend des circonstances cliniques et de la maladie à traiter. Par exemple, chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée (COS) dans le cadre de techniques de reproduction assistée (ART), il faut contrôler la sécrétion de gonadotrophines endogènes sans nuire au développement des follicules.

Cetrorelix et la fécondation in vitro (COS/ART)

Le cetrorelix est le premier antagoniste du LHRH à avoir été approuvé pour une utilisation thérapeutique dans le cadre de programmes de fécondation *in vitro* en Europe; en 1999, il a été lancé sur le marché sous la marque de commerce Cetrotide® (acétate de cetrorelix). Chez les femmes incluses dans un programme de COS suivi du prélèvement d'ovocytes en vue d'une fécondation subséquente, Cetrotide® empêche l'ovulation prématurée. Le LHRH est une hormone naturelle produite par le cerveau pour contrôler la sécrétion de LH et, par conséquent, la maturation de l'ovule et l'ovulation. Cetrotide® empêche la production de LH par l'hypophyse et retarde un événement hormonal (le pic de LH), phénomène qui pourrait forcer les ovules à être libérées précocement dans le cycle, de sorte qu'il devient plus difficile de les récupérer et de s'en servir pour les ART.

Par opposition aux agonistes du LHRH, qui exigent un pré-traitement beaucoup plus long qu'avec notre antagoniste du LHRH, le Cetrotide® permet au médecin d'intervenir dans le processus de régulation des hormones des femmes qui subissent un traitement de façon plus sélective et dans des délais plus courts.

On a examiné l'efficacité de Cetrotide® dans le cadre de cinq études cliniques (deux études de phase 2 et trois études de phase 3). Deux types de posologies ont été étudiés : une dose unique par cycle de traitement ou des doses multiples. Dans les études de phase 2, on a établi qu'une dose unique de 3 mg était la dose minimale permettant l'inhibition des pics de LH prématurés avec une période de protection d'au moins quatre jours. Lors de l'administration de doses multiples de Cetrotide®, la dose minimale efficace a été établie à 0,25 mg. On a constaté que le degré et la durée de la suppression de LH dépendaient de la dose. Dans les études de phase 3, on a établi séparément l'efficacité de la dose unique de 3 mg et des doses multiples de 0,25 mg lors de deux études contrôlées faisant appel à des comparateurs actifs. Une troisième étude non comparative a permis d'évaluer seulement la dose unique de 0,25 mg de Cetrotide®. Dans les cinq études de phase 2 ou 3, 184 des 732 patientes étaient enceintes (21 grossesses faisaient suite à l'implantation d'embryons décongelés). Pendant ces études, les effets secondaires associés au médicament étaient limités à une faible incidence de réactions au site d'injection, mais aucune réaction grave (de type allergique) ni de nature à exiger l'arrêt du traitement n'a été observée. Aucune réaction allergique associée au médicament n'a été signalée.

Cetrotide® est le seul antagoniste du LHRH qui se prête à deux schémas posologiques. Comme son action est immédiate, Cetrotide® permet un contrôle précis – une dose unique (3 mg) qui contrôle le pic de LH pendant une période allant jusqu'à quatre jours, ou une dose quotidienne (0,25 mg) administrée sur une courte période (habituellement entre cinq et sept jours). Le traitement avec Cetrotide® peut être

administré pendant un cycle d'un mois selon un régime simplifié, plus pratique et plus court exigeant moins d'injections que pour les agonistes du LHRH.

Cetrotide® est commercialisé sous forme d'injection sous-cutanée de 3 mg et de 0,25 mg (acétate de cetrorelix) par Merck Serono aux États-Unis et en Europe. L'approbation de Cetrotide® au Japon a été obtenue en avril 2006. En septembre 2006, nous avons annoncé le lancement de Cetrotide® au Japon pour la fécondation *in vitro*. Cetrotide® est commercialisé au Japon par notre partenaire Shionogi. Selon les modalités de cette entente, la Société tirera des revenus de l'approvisionnement de Cetrotide® auprès de ses partenaires japonais. Le concurrent de Cetrotide® sur le marché est le ganirelix (Antagon™/Orgalutran®) d'Akzo (Organon), qui sert à la prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée; ce produit n'a pas encore été approuvé au Japon.

Développement clinique du cetrorelix

En octobre 2004 s'est achevé un vaste programme d'études de phase 2 sur le cetrorelix en urologie et en gynécologie; ces études ont été financées en bonne partie par notre partenaire Solvay Pharmaceuticals.

Cetrorelix et l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

La HBP est un accroissement du volume de la prostate causé par des hormones. La prostate est une glande masculine située autour de la portion initiale de l'urètre. Le développement de la glande prostatique exerce une pression sur l'urètre et cause des problèmes de miction. Il y a trois stades de HBP qui s'accompagnent de symptômes différents : 1) la phase irritante, pendant laquelle le patient souffre de dysurie (miction douloureuse) et de nycturie (besoin d'uriner pendant la nuit), 2) la deuxième phase, pendant laquelle de l'urine reste dans la vessie, ce qui accroît les problèmes de miction, 3) la troisième phase pendant laquelle la vessie déborde. Il peut s'ensuivre des calculs urinaires, la congestion de l'urine et des reins engorgés, ce qui peut entraîner des dommages rénaux potentiellement mortels. Le développement de la prostate est contrôlé par la testostérone. Normalement, la testostérone est responsable du bon fonctionnement de la prostate. Toutefois, à mesure que l'homme vieillit, la testostérone peut causer la formation de cellules bénignes. Le développement de la HBP est causé par un déséquilibre des hormones testiculaires et par le vieillissement.

Puisque les agonistes du LHRH entraînent la diminution de la testostérone à des niveaux de castration, l'usage d'agonistes du LHRH n'est pas, par conséquent, la meilleure approche pour le traitement de la HBP. Il est possible de traiter la maladie avec des médicaments à base de plantes, des alpha-bloquants ou des inhibiteurs des alpha-réductases (5-ARI), mais les médicaments à base de plantes et les alpha-bloquants ne peuvent pas empêcher l'augmentation du volume de la prostate; ils se contentent d'améliorer les symptômes dans 50 % des cas. Quand on utilise des inhibiteurs des alpha-réductases, le volume de la prostate diminue; par contre, cette forme de traitement n'est efficace que chez les patients dont la prostate a beaucoup grossi et seulement après une période de traitement d'au moins six mois. Or, cetrorelix améliore les symptômes de la HBP et réduit le volume de la prostate après une courte période et sans castration chimique. Les effets sont indépendants du volume de la prostate et ils perdurent pendant une longue période après la fin du traitement.

Études cliniques sur la HBP

Toutes les études de phase 2 effectuées jusqu'à maintenant auprès de patients souffrant de HBP symptomatique ont révélé que le cetrorelix permettait une amélioration des symptômes selon une estimation faite en fonction de l'IPSS (International Prostate Symptom Score), de même qu'un accroissement du débit urinaire de pointe et une diminution du volume de la prostate. Il a été démontré que le cetrorelix inhibait la formation de la testostérone, qui joue un rôle crucial dans le développement des cellules de la prostate.

Le 29 avril et le 25 mai 2004, nous avons annoncé les résultats de deux études de phase 2 contre placebo portant sur la HBP. Seulement un mois après le début de la thérapie, les deux études ont

démontré une amélioration des symptômes cliniques, classés et évalués en fonction de l'IPSS, conjuguée à une augmentation du débit urinaire maximal chez les patients faisant partie du groupe traité au cetorelix comparativement au groupe placebo. Cet effet positif a été d'une durée de trois mois sans qu'on ait recours à une administration additionnelle du cetorelix. De plus, l'utilisation du cetorelix a contribué à une légère réduction du volume de la prostate et aucun effet négatif n'a été constaté sur l'activité sexuelle ou la libido.

Le 7 octobre 2004, nous avons dévoilé d'autres résultats concernant le cetorelix pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP); il s'agissait d'une étude de phase 2 randomisée à double insu contre placebo à laquelle ont participé des patients souffrant de HBP symptomatique et objectivement définie (débit urinaire réduit). Cette étude, réalisée en Europe, a été coordonnée par le professeur Frans MJ Debruyne du département d'urologie du University Medical Center de Nijmegen. Pendant une période de rodage, tous les patients ont reçu deux injections intramusculaires du placebo, à deux semaines d'intervalle. Par la suite, 250 patients souffrant de HBP symptomatique persistante ont été divisés en cinq groupes égaux, de façon randomisée, et ont reçu soit des injections du placebo, soit deux ou trois injections de quatre posologies différentes de la formulation dépôt de cetorelix, variant de 60 à 120 mg, sur une période de quatre semaines.

On a suivi les patients sur une période d'environ six mois après la dernière injection afin de mesurer l'efficacité et l'innocuité du traitement en plus de procéder à l'évaluation des niveaux de testostérone, de la qualité de vie et des fonctions sexuelles. Seulement un mois après le début du traitement initial, on a pu constater, de manière statistiquement significative et selon la dose de cetorelix utilisée, une amélioration marquée des signes et des symptômes cliniques incluant l'IPSS et le débit urinaire maximal, comparativement au groupe placebo. Fait important, la réponse thérapeutique à toutes les doses s'est étendue sur une période de 24 à 26 semaines après la fin du traitement au cetorelix.

Le 16 mars 2005, nous avons annoncé la décision de nos partenaires japonais, Shionogi et Nippon Kayaku, de poursuivre le développement du cetorelix en lançant la première étude de phase 2a sur le marché japonais en HBP. Cette étude servira à évaluer l'innocuité (tolérabilité systémique et locale) du cetorelix et à explorer son efficacité (effets sur des paramètres liés à la HBP, dont l'IPSS).

Le 30 janvier 2006, nous avons annoncé que nous recouvrons de notre partenaire Solvay les droits mondiaux exclusifs (sauf au Japon) pour le développement et la commercialisation éventuelle du cetorelix pour l'HBP et Solvay a poursuivi le développement du cetorelix en endométrie.

En 2006, à la fin de nos études de phase 2, nous avons eu une rencontre fructueuse avec la FDA à la suite de laquelle nous avons présenté une demande de drogue nouvelle de recherche (DNR), qui a été acceptée, de sorte que nous avons par la suite entrepris au début de 2007 notre programme d'études de phase 3 en HBP.

Ce programme de phase 3 comprendra 3 études visant à évaluer une posologie intermittente de cetorelix comme traitement potentiel sécuritaire et bien toléré procurant une amélioration soutenue des signes et symptômes de l'HBP.

Le 8 janvier 2007, nous avons annoncé le lancement de la première étude de phase 3. Il s'agit d'une étude randomisée contre placebo qui vise 600 patients et est réalisée partout aux États-Unis et au Canada sous la supervision de Herbert Lepor, MD, professeur à la NY University School of Medicine, à New York. L'objectif principal d'efficacité de cette première étude est la variation absolue de l'IPSS entre le début du traitement et la semaine 52; les objectifs d'innocuité comprennent des changements dans la fonction sexuelle et une progression des symptômes liés à l'HBP. On compte parmi les autres importants objectifs de l'étude les concentrations plasmatiques de testostérone et les modifications de la teneur minérale de l'os.

Le deuxième volet de ce programme de phase 3 sera une étude multicentrique randomisée contre placebo à laquelle participeront quelque 300 patients en Europe. Nous prévoyons actuellement commencer cette étude au cours du deuxième semestre de 2007.

La troisième étude de ce programme multicentrique de phase 3 sera une étude ouverte avec un seul régime de traitement visant environ 600 patients en Europe et en Amérique du Nord. Cette dernière étude devrait débiter pendant le deuxième semestre de 2007.

Le cetrorelix et l'endométriose

L'endométriose est une maladie imputable aux œstrogènes et caractérisée par le déplacement de tissus endométriaux (tissu provenant des muqueuses de l'utérus) vers d'autres organes à l'extérieur de l'utérus. Le tissu peut se former sur les trompes de Fallope et les ovaires, la vessie, les intestins, l'estomac, les poumons ou même les jambes. Les maladies dépendantes de l'œstrogène régressent souvent quand la production de cette hormone diminue (l'endométriose, comme la douleur pelvienne qui y est associée, s'améliore quand la production d'œstrogènes diminue). Cependant, la diminution de la production d'œstrogènes, si elle est excessive et de trop longue durée, s'accompagne souvent d'importants effets secondaires, comme des symptômes vasomoteurs et la perte osseuse.

On a découvert qu'une ovariectomie (ablation chirurgicale des ovaires) et qu'un traitement de longue durée avec un agoniste du LHRH pouvait produire un niveau d'œstrogènes tout aussi bas. Dans les deux cas, il faut un traitement additif à l'œstrogène pour réduire les effets hypo-œstrogéniques (perte osseuse, symptômes climatiques) associés à ces approches thérapeutiques. Au départ, l'administration d'agonistes du LHRH peut provoquer une détérioration des symptômes à cause de l'effet «flare-up», puis, en raison de la suppression complète de la production d'œstrogènes jusqu'aux valeurs caractéristiques de la castration pendant plusieurs mois, elle peut entraîner les symptômes précités associés au retrait hormonal. Plus le traitement aux agonistes du LHRH est prolongé, plus le risque de développer l'ostéoporose est élevé. Leur utilisation est donc limitée à six mois et ne peut être prolongée que si des œstrogènes et des progestérones sont administrés en même temps.

Nous croyons qu'avec un traitement au cetrorelix, un antagoniste du LHRH, ces effets secondaires peuvent être évités parce qu'il n'y a pas d'effet «flare-up» et parce qu'il est possible de ramener les niveaux d'œstrogène à des valeurs comparables à celles qui caractérisent le début du cycle mensuel régulier. Comme la suppression contrôlée des hormones se produit dans un très court laps de temps, les saignements mensuels diminuent et les lésions endométriosiques sont privées de leur base. Ainsi, nous croyons que le temps de traitement peut être réduit. Les premières expériences révèlent que l'effet de la thérapie dure plusieurs mois. Comme l'effet du cetrorelix est rapide et comme le risque d'ostéoporose est faible, nous croyons que la thérapie faisant appel au cetrorelix peut même être répétée pendant plusieurs cycles.

Études cliniques sur l'endométriose

Au cours d'études cliniques de phase 2 menées antérieurement, le cetrorelix a été administré à raison de 3 mg par semaine sur une période de huit semaines. Les patientes n'ont ressenti aucune douleur pendant toute la durée du traitement. Une deuxième laparoscopie a été effectuée après huit semaines et l'on a observé une amélioration dans 60 % des cas. L'efficacité est comparable à celle des agonistes, mais sans effets secondaires ou presque. Le cetrorelix permet un contrôle ciblé du niveau d'hormones, ce qui donne des effets rapides tout en prévenant les problèmes associés à la ménopause et les risques (ostéoporose) associés à un programme de suppression des hormones complet et à long terme. Nous croyons que sa rapidité d'action serait idéale pour des thérapies intermittentes et permettrait des intervalles sans traitement; on ajusterait le dosage au moment où l'on constaterait une diminution de l'effet thérapeutique.

Le 29 avril 2004, nous avons annoncé que les études de phase 2 contre placebo avaient démontré que l'utilisation du cetrorelix était associée à une réponse thérapeutique rapide et durable, notamment en ce qui a trait à l'amélioration des symptômes liés à l'endométriose, tel que des douleurs pelviennes. L'effet bénéfique était ressenti pendant plusieurs mois à la suite de seulement deux injections intramusculaires de cetrorelix, à un mois d'intervalle entre les injections.

Le 16 mars 2005, nous avons annoncé que Solvay, notre partenaire exclusif pour le développement et la commercialisation du cetrorelix dans le monde entier (sauf au Japon), avait entrepris un programme de développement complet sur le cetrorelix pour le traitement éventuel de l'endométriose. Le 5 mars 2007, nous avons annoncé que deux des études comprises dans ce programme étaient terminées et qu'elles étaient en cours d'analyse par notre partenaire Solvay.

Le cetrorelix et le myome utérin

Dans le cadre de notre vaste programme de sept études de phase 2, nous travaillons également au développement du cetrorelix pour le traitement du myome utérin. Le myome utérin est une tumeur bénigne du tissu musculaire de l'utérus. Quand le myome s'attaque à toute la paroi utérine, on parle d'utérus myomatosus. Selon la longueur et la direction, on parle soit d'un myome sous-séreux, situé sous le péritoine couvrant l'utérus et se développant en direction de la cavité intestinale, ou d'un myome sous-muqueux, situé sous la muqueuse et se développant en direction de la cavité utérine. Par contre, la forme la plus fréquente est le myome interstitiel, qui se loge dans la couche musculaire de l'utérus. Ces tumeurs causent des douleurs abdominales basses et dans certains cas, des saignements prolongés ou graves à l'extérieur du cycle normal. Il peut s'ensuivre des pertes sanguines importantes pouvant entraîner l'anémie. L'infertilité et les problèmes de grossesse comme une fausse couche ou l'accouchement prématuré sont d'autres conséquences fréquentes. De plus, dès que le myome exerce une pression sur l'intestin ou la vessie, il peut entraîner la constipation, des douleurs à la vessie ou le besoin d'uriner. Quand le myome exerce une pression sur les nerfs quittant la moelle épinière, il peut causer des maux de dos et des douleurs névralgiques dans les jambes.

Études cliniques sur le myome utérin

Le 29 avril 2004, nous avons dévoilé les résultats positifs d'une étude multicentrique de phase 2 à double insu contre placebo servant à évaluer la formulation sous-cutanée du cetrorelix, administrée chaque semaine pendant quatre semaines, à titre de traitement pré-opératoire, à 109 femmes souffrant de myomes utérins. L'étude a permis non seulement d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de différentes doses de la nouvelle formulation, mais aussi de déterminer si l'utilisation du cetrorelix pouvait provoquer une réduction du volume des myomes utérins dans un délai plus court que si l'on avait utilisé des agonistes du LHRH. Les études ont effectivement démontré que le cetrorelix permettait de réduire le volume des myomes utérins après un mois de traitement, alors que les agonistes du LHRH exigent un traitement de deux à six mois. On a obtenu les meilleurs résultats avec une dose de 10 mg de cetrorelix par semaine. L'utilisation du cetrorelix n'a pas entraîné de symptômes caractéristiques de la castration.

Notre partenaire Solvay n'a pas encore commencé ses autres études cliniques sur les myomes utérins; en effet, il a décidé de se concentrer d'abord sur l'endométriose.

Partenaires pour le cetrorelix

Solvay Pharmaceuticals détient une licence exclusive pour le cetrorelix dans le monde entier (sauf au Japon) pour toutes les indications, à l'exception de IVF/COS/ART, dont les droits appartiennent à Merck Serono. Les droits au Japon sont détenus par Nippon Kayaku et Shionogi. Dans le cas de l'HBP, pour laquelle nous avons recouvré les droits exclusifs pour le monde entier (sauf le Japon), les droits de commercialisation au Japon sont détenus par Shionogi.

Produits concurrents

Les chefs de file du marché pour l'indication de la HBP sont Pfizer, Astellas/Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis et Abbott avec leurs alpha-bloquants, et Merck Inc. et GlaxoSmithKline avec leurs inhibiteurs des alpha-réductases. À l'échelle mondiale, quatre agonistes du LHRH sont utilisés pour traiter l'endométriose; ils sont fabriqués par TAP Pharmaceutical Products (Abbott et Takeda), Astra Zeneca et Sanofi-Aventis.

Ozarelix

L'ozarelix est un antagoniste modifié du LHRH qui présente une séquence décapeptique linéaire. L'ozarelix est un antagoniste du LHRH de quatrième génération qui vise la suppression prolongée des niveaux de testostérone et qui n'exige pas d'être administré sous une forme de dépôt sophistiquée pour avoir des effets durables. L'objectif de ce projet consiste à mettre au point une substance active possédant des propriétés supérieures et se prêtant davantage au développement de formulations à action prolongée que nous croyons particulièrement efficaces pour le traitement des tumeurs.

L'administration de doses uniques d'ozarelix sous forme de dépôt a été évaluée chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé. Ozarelix a été bien tolérée et a permis d'obtenir une suppression des niveaux de testostérone proportionnelle à la dose. On a observé une diminution immédiate des concentrations plasmatiques de testostérone chez tous les groupes et pour toutes les doses, les niveaux atteignant moins de 1 ng/ml dans les douze premières heures après l'application. La durée de la suppression était proportionnelle à la dose et la dose la plus élevée (60 mg) a causé une suppression de la testostérone d'une durée d'un mois.

Le 12 août 2004, nous avons conclu une entente de licence et de collaboration avec Spectrum Pharmaceuticals pour l'ozarelix, un produit qui pourrait servir à traiter les cancers hormono-dépendants ainsi que les maladies prolifératives bénignes comme la HBP et l'endométriose. Selon les modalités de l'accord, nous avons octroyé à Spectrum une licence exclusive lui permettant de développer et commercialiser l'ozarelix pour toutes les indications en Amérique du Nord (y compris au Canada et au Mexique) et en Inde, tout en conservant les droits pour le reste du monde. De plus, Spectrum a le droit de recevoir cinquante pour cent des paiements à la signature, des paiements d'étapes et des redevances reçus de notre partenaire au Japon Nippon Kayaku, générés sur le marché japonais.

Études cliniques sur l'HBP

En octobre 2006, nous avons dévoilé des résultats très positifs et statistiquement significatifs d'une étude de phase 2 avec l'ozarelix en HBP. Cette étude de dosage randomisée à double insu contre placebo de phase 2, menée dans plusieurs centres hospitaliers, comprenait un total de 144 patients qui recevaient soit différentes posologies intramusculaires d'ozarelix, soit un placebo, afin d'évaluer son innocuité et son efficacité. L'ozarelix a été administré le jour 1 ou les jours 1 et 15. L'objectif d'efficacité principal de l'étude, soit l'amélioration des symptômes cliniques liés à l'HBP à la douzième semaine, évaluée en fonction des changements importants enregistrés à l'IPSS, a été atteint à toutes les doses. Toutefois, les meilleurs résultats en fonction des diminutions les plus marquées de l'IPSS ont été enregistrés avec la dose de 15 mg administrée aux jours 1 et 15. La baisse moyenne de l'IPSS se situait à moins 8,6 à la douzième semaine, atteignait un sommet de moins 9,4 à la vingtième semaine et était toujours à moins 8,7 à la vingt-huitième semaine. On a pu maintenir les niveaux de suppression de testostérone au-delà des niveaux de castration en tout temps. Des paramètres secondaires d'efficacité tels que le débit urinaire, le volume urinaire résiduel, la qualité de vie et les niveaux de testostérone en circulation ont également été mesurés et de bons résultats ont été obtenus. Les résultats de l'étude ont démontré un excellent profil d'innocuité avec l'ozarelix alors que les patients n'ont souffert d'aucun effet secondaire grave. Notamment, la fonction érectile n'a pas été affectée, peu importe la dose.

Le 3 janvier 2007, Spectrum a annoncé que la FDA avait accepté un protocole de phase 2b pour l'ozarelix en HBP. Spectrum a commencé l'étude en janvier 2007 auprès d'environ 70 patients. Dr Claus Roehrborn, du UT Southwestern Medical Center à Dallas, département d'urologie, agira comme principal investigateur. L'étude de phase 2b est un essai randomisé contre placebo. Les patients recevront 15 mg d'ozarelix ou d'un placebo aux jours 1 et 15 et seront suivis durant six mois. L'objectif d'efficacité principal de l'étude sera l'amélioration des symptômes cliniques à l'HBP, tels que mesurés par l'IPSS. L'étude mesurera également le débit urinaire, le volume urinaire résiduel et la qualité de vie.

Études cliniques sur le cancer de la prostate

En août 2006, nous avons dévoilé les résultats positifs d'une étude de phase 2 sur l'ozarelix en cancer de la prostate hormono-dépendant inopérable. Cette étude de phase 2 ouverte, randomisée et contrôlée portait sur 64 patients à qui l'on administrait différentes posologies intramusculaires d'ozarelix afin d'évaluer son innocuité et son efficacité. L'étude a atteint l'objectif principal, soit de déterminer la posologie d'ozarelix la plus tolérable qui permettrait la suppression soutenue de la testostérone au niveau de castration pour une période de traitement de trois mois. L'étude a également atteint un objectif secondaire d'efficacité qui consistait à évaluer la réponse tumorale définie comme une réduction de 50 % ou plus des niveaux sanguins de PSA comparativement à la valeur de base en début d'étude. Les meilleurs résultats relatifs à l'objectif principal, soit la suppression soutenue de la testostérone, ont été obtenus avec une dose de 130 mg par cycle où l'on a constaté une suppression soutenue au niveau de castration chez tous les patients, au moins jusqu'au jour 85. De plus, chez les patients où l'on a observé une suppression soutenue de la testostérone sous le niveau de castration, la réponse tumorale mesurée selon les niveaux de PSA, a été de 97 %. Après l'annonce de ces résultats, la Société, en collaboration avec son partenaire Spectrum, a entrepris un autre étude de phase 2 dans des centres européens afin de vérifier et d'optimiser les données obtenues de la cohorte de patients ayant reçu 130 mg d'ozarelix par cycle.

Le 3 août 2006, nous avons annoncé la signature d'une entente de licence et de collaboration avec Nippon Kayaku pour l'ozarelix. Selon les termes de l'entente, nous avons octroyé à Nippon Kayaku une licence exclusive lui permettant de développer et de commercialiser l'ozarelix dans toutes les indications potentielles en oncologie au Japon. En retour, la Société a reçu un paiement à la signature et est également admissible à des paiements liés à l'atteinte de divers niveaux de développement du produit ainsi qu'à des redevances à double chiffre sur les ventes nettes potentielles. Spectrum a le droit de recevoir cinquante pour cent des paiements à la signature, des paiements d'étapes et des redevances reçus de Nippon Kayaku.

ZEN-019, un antagoniste du LHRH non peptidique

Comme nous l'avons dit précédemment, le récepteur du LHRH joue un rôle important dans un certain nombre de tumeurs bénignes et malignes. Notre service de la découverte de médicaments recherche de petites molécules non peptidiques pouvant avoir le même effet sur le récepteur. Celles-ci auraient l'avantage de pouvoir être administrées oralement.

ZEN-019 est un nouvel antagoniste du LHRH oralement biodisponible utile pour l'hormonothérapie qui est parvenu à un stade préclinique où l'activité *in vivo* a été confirmée.

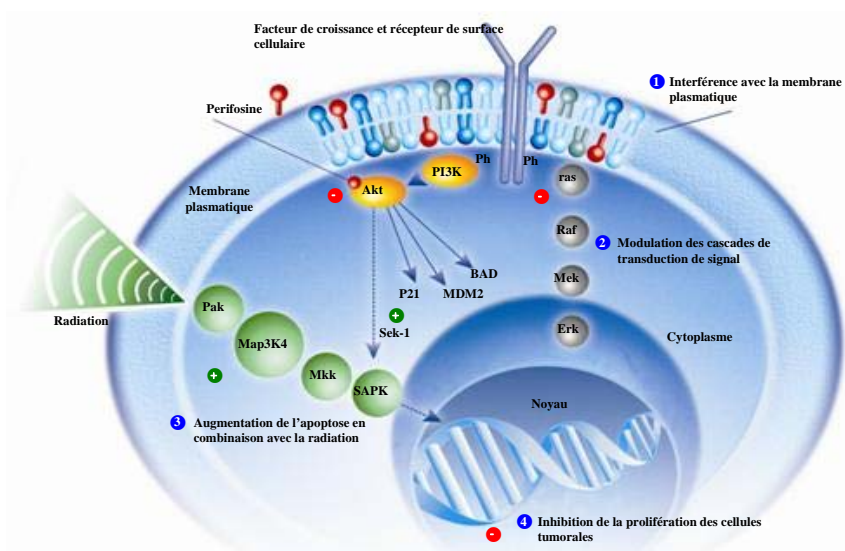
Nous détenons les droits mondiaux exclusifs pour toutes les indications thérapeutiques de ZEN-019.

3.4.3 Inhibiteurs de transduction du signal

Perifosine

La perifosine est un alkylphosphocholine qui possède une structure similaire à celle des phospholipides, les principales constituantes des membranes cellulaires; c'est un ingrédient actif possédant des propriétés antitumorales. Dans les cellules tumorales, la perifosine a démontré qu'elle pouvait interagir avec des mécanismes vitaux de transduction du signal et provoquer la mort programmée des cellules (apoptose).

Mécanismes d'action de la perifosine



La perifosine a un effet cytotoxique marqué sur les lignées de cellules tumorales animales et humaines. Les lignées cellulaires les plus sensibles étaient celles du carcinome du larynx, du cancer du sein, du cancer du poumon à petites cellules, du cancer de la prostate et du cancer du côlon. Selon des études *in vitro*, le mode d'action de la perifosine semble fondamentalement différent de celui des agents cytotoxiques actuellement disponibles. Des données pharmacodynamiques démontrent que la perifosine possède une importante activité antitumorale et qu'elle agit aussi sur des modèles de tumeurs qui résistent aux agents thérapeutiques actuellement disponibles. Cette activité est basée sur une action directe et relativement précise sur les tumeurs. Il a aussi été démontré que la réponse était proportionnelle à la dose.

Dans des études précliniques et des études cliniques de phase 1 (tumeurs solides), cet agent de chimiothérapie orale a été bien toléré. Cinq études de phase 1 ont été réalisées sur la perifosine, y compris celle dont les résultats ont été présentés à la rencontre de l'ASCO en juin 2004 et dans le cadre de laquelle le produit a été utilisé en combinaison avec la radiothérapie.

Lors de quatre études auxquelles avaient participé 94 patients, l'utilisation de la perifosine à titre d'agent unique avait donné des signes encourageants d'activité antitumorale. Les investigateurs avaient notamment noté deux cas de réponse partielle (réduction supérieure à 50 %) chez des patients atteints de sarcome et seize cas de stabilisation de la maladie chez des personnes souffrant d'un cancer du sein, de la prostate, du pancréas ou autre.

À la suite des résultats obtenus avec différents modèles de tumeurs, le National Cancer Institute des États-Unis (NCI), en collaboration avec Keryx, notre partenaire en Amérique du Nord, a étudié d'autres schémas posologiques de la perifosine chez des patients en oncologie. Un certain nombre d'études exploratoires de phase 2 visent à analyser la perifosine comme traitement unique pour plusieurs formes de tumeurs, y compris les cancers de la prostate, du sein, du pancréas et de la tête et du cou, les sarcomes et les mélanomes. Les études portant sur les sarcomes des tissus mous, le cancer du sein et le cancer de la prostate ont donné des résultats encourageants menant à la poursuite du développement de la perifosine dans ces indications.

Une étude de validation de principe de phase 1 visant à évaluer la perifosine combinée à la radiothérapie a été réalisée par le NCI des Pays-Bas en 2004. Les résultats de cette étude ont été présentés dans le cadre de l'assemblée annuelle 2004 de l'ASCO. En tout, 21 patients n'ayant pas reçu de radiothérapie au préalable, dont 17 étaient atteints du cancer du poumon non à petites cellules avancé et 14 étaient devenus réfractaires à la chimiothérapie reçue préalablement, ont été traités avec une dose orale de perifosine variant de 50 à 200 mg/jour, en combinaison avec des doses standard de radiothérapie. On a pu démontrer une innocuité et une tolérance convenables et l'on a fixé à 150 mg/jour la dose recommandée pour des études cliniques subséquentes. On a aussi constaté les indices préliminaires d'une activité antitumorale à toutes les doses, dont des réponses complètes ou partielles (disparition totale de la tumeur et réduction de la taille de la tumeur, respectivement), ou la stabilisation de la maladie. De plus, la médiane du temps de suivi des patients ayant démontré une réponse était de huit mois. Fait important à souligner, dans une cohorte de 10 patients ayant reçu 150 mg/jour, soit la dose recommandée pour les études subséquentes, on a constaté trois réponses complètes, trois réponses partielles et quatre patients dont la maladie s'est stabilisée.

Le 22 septembre 2005, nous avons annoncé le début d'une étude clinique de phase 2 sur la perifosine en combinaison avec la radiothérapie chez des patients souffrant de cancer du poumon non à petites cellules. Il s'agit d'une étude randomisée à double insu contre placebo servant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une dose quotidienne de 150 mg de perifosine lorsque combinée à la radiothérapie. Visant un total de 160 patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules inopérable de stade III, l'étude est réalisée en collaboration avec le Netherlands Cancer Institute. L'investigateur principal est Marcel Verheij, M.D. Ph. D., du département de radio-oncologie/division de la biochimie cellulaire du Netherlands Cancer Institute, à Amsterdam.

Le 2 mars 2006, Keryx, notre partenaire en Amérique du Nord, a annoncé le début d'un programme d'études cliniques de phase 2 parrainé par l'entreprise et portant sur de nombreuses formes de cancer afin d'évaluer l'efficacité de la perifosine pour le traitement de la leucémie. D^r Frank Giles, professeur, département de la leucémie au MD Anderson Cancer Center à Houston, au Texas, en est le principal investigateur. Cette étude de phase 2 servira à évaluer le taux de réponse objectif ainsi que la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité de la perifosine en tant qu'agent unique dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë en récurrence ou réfractaire (AML), de la leucémie lymphocytaire aiguë (ALL), de la leucémie lymphocytaire chronique (CLM), du syndrome myélodysplasique à haut risque (MDS) et de la leucémie myéloïde chronique au stade blastique.

En juin 2006, nous avons dévoilé des données positives sur la perifosine chez des patients atteints d'un carcinome du rein avancé. Keryx a annoncé les résultats d'une analyse intérimaire menée à la fin de la première année de recrutement, et les résultats du groupe de patients répondaient aux exigences du protocole pour l'augmentation de cette cohorte d'une étude multicentrique de phase 2 sur la perifosine portant sur de nombreux types de tumeurs. On a pu évaluer une réponse chez sept des treize patients atteints d'un carcinome du rein avancé. On a observé une réponse partielle chez trois (43 %) d'entre eux et une stabilisation de la maladie à long terme chez deux autres (29 %). La maladie a progressé chez deux patients (29 %). D'autres patients seront recrutés pour cette étude.

En novembre 2006, Keryx a présenté les résultats intermédiaires d'une étude de phase 2 sur l'utilisation de l'imatinib et de la perifosine chez des patients souffrant de tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) résistantes à l'imatinib. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la toxicité de la combinaison imatinib-perifosine chez les patients souffrant de tumeurs GIST résistantes à l'imatinib. Jusqu'à maintenant, 16 patients ont été recrutés pour cette étude. Des 12 patients atteints d'une maladie évaluable, on a observé 2 réponses partielles selon les critères Choi (taux de réponse objectif de 17 %) et 1 réponse partielle selon les critères RECIST (taux de 8 %). On a noté de rares événements indésirables de grades 3 et 4, incluant de la fatigue, des myalgies, de la toxicité oculaire et des nausées/vomissements. Les premières données de l'étude en cours laissent croire que l'addition de perifosine à l'imatinib est bien tolérée et qu'elle pourrait être efficace pour le traitement des patients souffrant de tumeurs GIST résistantes à l'imatinib.

En décembre 2006, nous avons annoncé des résultats intérimaires positifs de phase 2 sur la perifosine chez des patients atteints d'un myélome multiple en récurrence et réfractaire. Les investigateurs ont conclu que la perifosine utilisée en monothérapie ou combinée à la dexaméthasone induit une activité chez des patients atteints d'un myélome multiple avancé en récurrence et réfractaire, atteignant une réponse ou la stabilisation de la maladie chez 69 % des patients pouvant être évalués à ce jour. Dans le cadre de cette étude de phase 2, on administre à des patients atteints d'un myélome multiple en récurrence/réfractaire une dose orale quotidienne de 150 mg de perifosine afin d'évaluer l'activité de ce composé en monothérapie chez ces patients. Si l'on constate une progression de la maladie chez un patient traité uniquement avec perifosine, on ajoute alors 20 mg de dexaméthasone deux fois par semaine à la posologie de perifosine.

Voici un survol des études en cours qui sont commanditées par Keryx :

Catégorie thérapeutique	Description de l'étude
Rein	Étude de phase 1 sur la perifosine + sorafenib pour des patients souffrant de cancers évolués
	Étude de phase 1 sur la perifosine + sunitinib pour des patients souffrant de cancers évolués
Sarcome	Étude de phase 2 sur la perifosine pour des patients souffrant de sarcomes réfractaires à la chimiothérapie
	Étude de phase 2 sur l'imatinib plus perifosine pour des patients souffrant de tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) résistantes à l'imatinib
Sang	Étude de phase 2 sur l'efficacité de la perifosine utilisée seule ou en combinaison avec le dexaméthasone pour des patients souffrant de myélome multiple
	Étude de phase 1/2 sur l'innocuité et l'efficacité de la perifosine et de bortezomib +/- dexaméthasone pour des patients souffrant de myélome
	Étude de phase 2 sur la perifosine pour des patients souffrant de leucémie en récurrence et réfractaire
	Étude de phase 1 sur la perifosine + lénalidomide et dexaméthasone pour des patients souffrant de myélome multiple
	Étude de phase 2 sur la perifosine pour des patients souffrant de macroglobulinémie de Waldenström en récurrence et réfractaire
	Étude de phase 1 sur l'UCN-01 en combinaison avec la perifosine pour des patients souffrant de leucémie aiguë en récurrence et réfractaire (essai commandité par le NCI)
Poumon	Étude de phase 1/2 sur la perifosine pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules
Sein	Étude de phase 2 sur la perifosine plus trastuzumab pour des patientes souffrant de cancer du sein
	Étude de phase 2 sur la perifosine en combinaison avec l'endocrinothérapie pour le cancer du sein
Prostate	Étude de phase 2 sur la perifosine en combinaison avec la chimiothérapie
Gliome	Étude clinique de phase 2 sur la perifosine pour les gliomes malins récurrents/progressifs
Études exploratoires	Étude de phase 2 sur la perifosine portant sur des patients pour lesquels il n'existe aucun traitement standard
	Étude contre placebo de phase 2 sur la perifosine en combinaison avec un agent de chimiothérapie unique pour des patients souffrant de cancer métastatique

Partenaires pour la perifosine

Une entente coopérative de recherche et de développement (CRADA) a été conclue avec le NIH/NCI en mai 2000. Une entente de coopération et de licence a été signée en septembre 2002 avec la société américaine Access Oncology, Inc. (AOI) pour l'utilisation de la perifosine comme agent anticancer; cette entente couvre les États-Unis, le Canada et le Mexique. En janvier 2004, AOI a été acquise par Keryx, qui poursuit le développement clinique de la perifosine selon les mêmes conditions. L'entente prévoit notamment que nous pourrions avoir accès à l'ensemble des données découlant des études de Keryx et de ses partenaires, sans frais, et que nous aurons droit à des paiements d'étape et à des redevances progressives sur les ventes nettes futures de perifosine en Amérique du Nord. Nous détenons le reste des droits mondiaux sur la perifosine.

ZEN-027(érucylphosphocholine)

Le 6 janvier 2005, nous avons annoncé que nous avons entrepris le développement préclinique de l'érucylphosphocholine (ZEN-027), un analogue de la perifosine pouvant être administré par voie intraveineuse. À l'instar de la perifosine, ZEN-027 appartient à une nouvelle classe de composés basés sur les alkylphosphocholines. ZEN-027 possède une activité hémolytique réduite distinctive, de sorte qu'il se prête aux injections intraveineuses.

Également le 6 janvier 2005, nous avons cédé à Keryx, notre partenaire actuel en Amérique du Nord pour la perifosine, certains droits relatifs au développement et à la commercialisation de ZEN-027 en Amérique du Nord, en Afrique du Sud, en Israël, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Nous avons conservé les droits pour le reste du monde. Conformément à l'entente conclue avec Keryx, les coûts associés au développement préclinique de ZEN-027 sont partagés par Keryx et Æterna Zentaris.

Les études de toxicité sur l'érucylphosphocholine se sont poursuivies en 2006. On a achevé des études de toxicité aiguë et de toxicité sur 4 semaines avec des rats et entrepris une étude de toxicité sur 4 semaines avec des chiens. Ces données précliniques serviront de base à une étude clinique de phase 1 actuellement prévue pour 2007. Les dépenses associées au développement préclinique de l'érucylphosphocholine sont partagées par Keryx et Æterna Zentaris.

Autres inhibiteurs de transduction du signal

Pendant que nous poursuivons nos travaux sur les alkylphosphocholines, nous sommes à la recherche de petites molécules ayant des propriétés agonistes ou antagonistes au niveau des interactions lipides-protéines, soit des cibles thérapeutiques nouvelles et potentiellement importantes.

Nous concentrons nos efforts sur les inhibiteurs simples ou doubles des voies Ras-Raf-Mek-Erk et PI3K-Akt. Les voies Ras-Raf-Mek-Erk et PI3K-Akt sont activées de façon constitutive dans de nombreuses formes de cancer, et elles influencent le développement et la progression des tumeurs.

Les deux voies de signalisation constituent des cibles thérapeutiques prometteuses pour le traitement des tumeurs. Nous avons déjà identifié une nouvelle classe de composés qui inhibe à la fois les kinases Erk et PI3K. Ces petites molécules inhibent les kinases à des concentrations nanomolaires et ce, en fonction de la dose, en entrant directement en concurrence au site de liaison ATP. Dans un large panel de kinases, les molécules sont très sélectives contre d'autres kinases. Pendant des expériences cellulaires, les composés inhibent l'activation des cibles en aval Akt et Rsk1, et ils peuvent freiner la prolifération de diverses lignées cellulaires humaines. Nous réalisons actuellement les premières études *in vivo* avec les composés prioritaires. L'optimisation des paramètres pharmacocinétiques de la principale classe de composés se poursuit, l'objectif étant de choisir un produit candidat dès que possible.

Miltefosine

La miltefosine, commercialisée sous la marque de commerce Impavido[®], est le seul médicament oral servant au traitement de la leishmaniose viscérale et de la leishmaniose cutanée. La leishmaniose est une infection parasitaire que l'on retrouve surtout dans les régions tropicales, mais que l'on observe de plus en plus souvent dans les pays industrialisés chez les gens atteints du VIH. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 12 millions de personnes sont affectées dans le monde. On estime à 1-1,5 million le nombre de nouveaux cas chaque année. La leishmaniose sévit dans plus de 88 pays. Les régions les plus affectées sont le sous-continent indien, l'Amérique du Sud, le Moyen-Orient, l'Afrique du Nord et certaines régions de l'Afrique centrale.

Selon l'espèce de leishmania, transmise par un moucheron (phlébotome), la maladie peut prendre les formes suivantes :

Leishmaniose cutanée (LC) : Sous sa forme cutanée, la maladie se retrouve en Afrique du Nord, en Afrique centrale, au Moyen-Orient et en Amérique du Sud. Elle se caractérise par des protubérances sur la peau (lésions cutanées) autour de la piqûre qui peuvent former des ulcères après quelques semaines ou quelques mois. Bien que cette forme de leishmaniose ne soit pas mortelle et qu'elle n'exige pas nécessairement l'administration d'un médicament, un traitement peut accélérer la guérison et contribuer à prévenir la formation de cicatrices. Par contre, chez environ 10 % des personnes atteintes, l'infection devient chronique et exige une thérapie.

Leishmaniose viscérale (LV) : Cette maladie prend normalement une forme subaiguë ou chronique et affecte particulièrement le foie, la rate, la moelle épinière et les ganglions lymphatiques. En conséquence, le malade peut ressentir divers symptômes généraux, dont une fièvre anarchique pendant plusieurs semaines, une importante augmentation du volume de la rate et du foie, des désordres du système hématopoïétique et de la coagulation du sang, de même qu'un important amaigrissement (cachexie). C'est la forme de leishmaniose la plus dangereuse qui, si elle demeure non traitée, cause la mort dans un délai allant de six mois à deux ans après l'apparition de la maladie. On trouve des cas de leishmaniose viscérale en Asie, surtout en Inde, au Bangladesh et au Népal, de même qu'au Brésil et en Afrique centrale. La co-infection avec le VIH est un problème croissant en Inde, en Afrique et au Brésil. On enregistre de plus en plus de cas dans les pays méditerranéens, où la maladie accompagne habituellement le VIH. De plus, dans un rapport récent, les spécialistes en recherche climatologique font état d'un déplacement vers l'Europe centrale à cause du bouleversement climatique.

Dans les pays où les soins médicaux ne sont pas optimaux, surtout dans les pays en voie de développement, la miltefosine peut réduire les coûts qu'entraînerait un traitement en milieu hospitalier. Comme c'est un médicament administré par voie orale, les risques d'infection secondaire (co-infection par le VIH) associés à l'utilisation répétée d'aiguilles à injection peuvent être éliminés. La miltefosine est susceptible d'être incluse dans un programme d'élimination de l'OMS.

Homologation

Impavido[®] est le premier médicament oral et il doit être administré durant 28 jours. La Société a obtenu une approbation pour la commercialisation du produit pour le traitement de la leishmaniose viscérale en Inde en 2002 et en Allemagne en 2004. De plus, en 2005 et 2006, nous avons reçu l'approbation pour la commercialisation du produit pour les deux formes de la maladie dans plusieurs pays d'Amérique latine et dans le sous-continent indien. Le statut de drogue orpheline a été obtenu pour la leishmaniose viscérale de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) en 2002. En 2006, la miltefosine s'est aussi fait accorder le statut de drogue orpheline par la FDA.

Partenaires pour l'Impavido® (miltefosine)

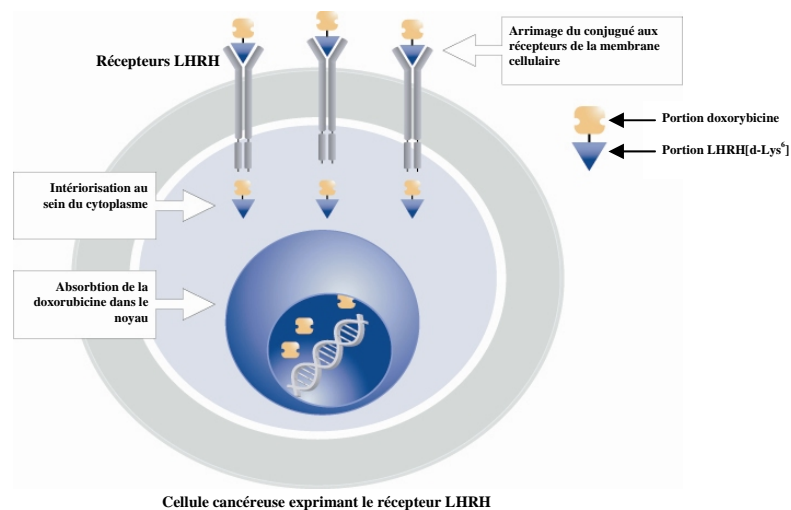
Impavido® est commercialisé en partenariat avec German Remedies en Inde et au Bangladesh. Il y a aussi une entente avec Roche pour la distribution d'Impavido® au Brésil, et avec Nimrall pour le Pakistan et l'Afghanistan. Une entente a été signée avec la société Tecnofarma pour l'Amérique du Sud (à l'exclusion du Brésil). En Allemagne, le produit homologué sera distribué par notre partenaire Paesel + Lorei. B.A. Shiraz sera notre partenaire sur le territoire de l'Iran.

3.4.4 Conjugés cytotoxiques et agents cytotoxiques ciblant les tumeurs

Conjugés cytotoxiques

Compte tenu de la toxicité non spécifique de la plupart des agents de chimiothérapie pour les cellules normales, le fait de cibler efficacement les tissus cancéreux avec des médicaments de chimiothérapie offre des avantages aux patients atteints de tumeurs avancées ou métastatiques. Les conjugés de peptides cytotoxiques ciblés sont des molécules hybrides composées d'un groupement cytotoxique lié à un porteur de peptides qui se fixe aux récepteurs sur les tumeurs. Les conjugés cytotoxiques sont conçus de façon à ce que l'agent cytotoxique cible les cellules cancéreuses et non les cellules normales.

ABSORPTION DU AN-152 MÉDIÉE PAR LE RÉCEPTEUR DU LHRH



Nos conjugés cytotoxiques représentent pour le domaine de l'oncologie une stratégie innovatrice qui vise à contrôler et réduire la toxicité et améliorer l'efficacité des médicaments cytotoxiques. La stratégie de développement consistait à mettre au point des conjugés ciblés possédant d'importantes propriétés cytotoxiques basées sur la doxorubicine (DOX), un produit approuvé et commercialisé, ou la 2-pyrrolino-DOX, qui est de 500 à 1000 fois plus active que le composé d'origine. Nous sommes en train de développer plusieurs candidats dans lesquels la doxorubicine ou la 2-pyrrolino-DOX ont été respectivement combinées aux transporteurs de peptides qui ciblent les récepteurs du LHRH (AN-152 et AN-207), de la somatostatine (AN-238) ou de la bombésine (AN-215). Ces conjugés sont moins toxiques et plus efficaces *in vivo* que les radicaux respectifs pour ce qui est d'inhiber la croissance des tumeurs dans les modèles exprimant des récepteurs du LHRH de cancer des ovaires, des glandes mammaires ou de la prostate.

Dans AN-152, le plus avancé des conjugués cytotoxiques, la doxorubicine est chimiquement liée à un agoniste du LHRH, une hormone naturelle modifiée ayant des affinités pour le récepteur du LHRH. AN-152 est donc conçu de telle sorte que l'agent cytotoxique atteigne spécifiquement les tumeurs exprimant des récepteurs du LHRH. Parmi les nombreux bienfaits potentiels de cette approche ciblée, notons un meilleur profil d'innocuité associé à des effets secondaires moins fréquents et moins sévères, puisque les tissus normaux sont épargnés des effets toxiques de la doxorubicine. De plus, l'approche ciblée pourrait permettre de traiter des formes de cancer exprimant un récepteur du LHRH devenues réfractaires à la doxorubicine administrée seule.

Lors d'études précliniques sur plusieurs modèles animaux de lignées cellulaires de cancer humain exprimant un récepteur du LHRH, AN-152 a démontré une activité antitumorale et une tolérabilité supérieures à celles de la doxorubicine. Comme prévu, l'activité du produit AN-152 était nulle ou encore beaucoup moins marquée que celle de la doxorubicine pour des lignées cellulaires cancéreuses négatives n'exprimant pas de récepteur du LHRH. Le 18 janvier 2005, nous avons annoncé le lancement d'une étude de dosage de phase 1 sur le nouvel agent anticancer AN-152. Nous finançons nous-mêmes cette étude et nous prévoyons en dévoiler les résultats détaillés en 2007.

En juin 2006, nous avons dévoilé des résultats positifs de phase 1 sur AN-152 chez des patientes atteintes de divers cancers gynécologiques et du cancer du sein. Les résultats démontraient que ce produit possède un bon profil d'innocuité et ne cause aucune toxicité limitant la dose. Huit patientes ont reçu AN-152 par perfusion. La perfusion a été bien tolérée à toutes les doses, sans traitement d'appoint. Les analyses pharmacocinétiques ont démontré des niveaux plasmatiques d'AN-152 proportionnels à la dose ainsi qu'une libération mineure (10 à 20 %) de doxorubicine. Le recrutement se poursuit. On a constaté la stabilisation de la maladie chez une des huit patientes participant à cette étude de phase 1, toujours en cours.

Le 27 novembre 2006, nous avons dévoilé d'autres résultats positifs de phase 1 sur AN-152 chez des patientes atteintes de divers cancers gynécologiques et du cancer du sein. Les résultats additionnels ont permis de démontrer le bon profil d'innocuité du composé et d'établir à 267 mg/m² la dose maximale tolérée, soit une équimolarité par rapport à une dose de 77 mg/m² de doxorubicine; cette concentration sera la dose recommandée pour une étude de phase 2. Cette étude ouverte de phase 1 à dose progressive, qui vise à analyser l'innocuité et le comportement pharmacocinétique du produit, est menée dans plusieurs centres en Europe et porte sur 17 patientes atteintes du cancer du sein, de l'endomètre ou des ovaires, chez lesquelles on a confirmé la présence du récepteur du LHRH. Dans le groupe de sept patientes à qui l'on administrait une dose de 267 mg/m², on a pu observer une réponse partielle et trois cas de stabilisation de la maladie. La dose de 267 mg/m² sera utilisée dans les études de phase 2 pour lesquelles les indications ciblées sont le cancer des ovaires et de l'endomètre, deux formes de cancer où l'on retrouve une forte expression de récepteurs du LHRH.

Lobaplatin

Le lobaplatin est un dérivé du platine. Des études précliniques ont démontré qu'il était moins toxique que le cisplatine, notamment sur le plan de la toxicité rénale, et qu'il avait une résistance croisée incomplète avec d'autres dérivés du platine, ce qui laisse croire qu'il pourrait avoir un usage thérapeutique même pour les tumeurs qui ne sont pas normalement traitées avec des dérivés du platine.

Dans les études cliniques, le lobaplatin a été bien toléré aux doses recommandées et le traitement n'a occasionné aucun des effets secondaires souvent associés au cisplatine, comme la néphrotoxicité (détérioration des fonctions rénales), l'otoxicité (perte d'acuité auditive) ou la neurotoxicité (effets sur les fonctions sensorielles). De plus, on a constaté une diminution des vomissements par rapport aux traitements au cisplatine ou au carboplatine. La toxicité caractéristique du lobaplatin est une diminution réversible spontanée et de courte durée du nombre de thrombocytes (plaquettes sanguines).

Dans une étude de phase 2 réalisée en Chine et à laquelle ont participé 284 patients souffrant de divers types de tumeurs solides ou non solides, on a observé un bon profil d'innocuité et une efficacité thérapeutique particulièrement bonne chez des patients atteints du cancer du sein, du cancer du poumon à petites cellules et de la leucémie myéloïde chronique (LMC, un cancer du système hématopoïétique). Le principal effet recherché chez les patients souffrant de tumeurs solides était le taux de rémission selon les critères de l'OMS, tandis que la réponse des patients atteints de LMC a été évaluée en fonction des critères spécifiques de Talpaz. Les résultats favorables obtenus dans le cadre de cette étude ont facilité l'obtention de l'approbation de ce produit en Chine pour les trois indications : le cancer du sein, le cancer du poumon à petites cellules et la LMC.

En Chine, le lobaplatin a été approuvé par les organismes de réglementation du pays pour le traitement du cancer du sein évolué inopérable, du cancer du poumon à petites cellules et de la LMC. En décembre 2002, nous avons signé un contrat avec Hainan Chang An Pharmaceutical Ltd., de Chine, pour les droits exclusifs de commercialisation et de fabrication du lobaplatin en Chine. L'entente de transfert de technologie prévoyait que nous recevions un montant initial à la signature, puis un paiement lié à la fabrication du produit.

Nous avons l'intention de céder nos droits pour le lobaplatin en vertu d'une licence.

3.4.5 Inhibiteurs de la tubuline / Agents ciblant la vascularisation

Développement d'un inhibiteur de la tubuline à faible poids moléculaire

La tubuline est une protéine présente dans toutes les cellules qui joue un rôle important pendant la division cellulaire en favorisant la transmission de l'information génétique aux cellules filles. L'inhibition de ce processus cause la mort de la cellule affectée. Les agents antitumoraux taxol et vincristine, utilisés couramment et avec succès comme agents thérapeutiques contre le cancer, sont basés sur ce principe. Ces deux composés sont des substances naturelles coûteuses qui entraînent des effets secondaires lorsqu'elles sont utilisées chez l'homme.

Nous sommes en train d'isoler et de développer de nouveaux inhibiteurs de la tubuline qui, comparativement aux produits utilisés actuellement, ont une meilleure efficacité sur des modèles animaux, entraînent des effets secondaires plus acceptables, présentent une résistance croisée incomplète ou nulle et sont administrés par voie orale.

ZEN-012 et ZEN-017 sont des produits candidats qui possèdent un excellent profil de tolérabilité et présentent une puissante activité *in vivo* dans divers modèles de tumeurs, notamment les cancers des glandes mammaires et du colon, les mélanomes et la leucémie lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Le composé agit selon différents mécanismes d'action. Sa forte activité anticancer s'accompagne de propriétés pro-apoptotiques et antiangiogéniques. Il inhibe la polymérisation de la tubuline par opposition à la tubuline extraite du cerveau des bovins, et il détruit le fuseau mitotique des cellules cancéreuses. ZEN-012/017 freine la progression des cellules cancéreuses en phase G₂M à des concentrations nanomolaires et il provoque l'apoptose. Le produit n'a pas de résistance croisée avec le cisplatine, la vincristine et la doxorubicine dans les lignées cellulaires réfractaires à ces médicaments. Avec ce profil d'activité, ZEN-012/017 s'avère un composé prometteur pour la poursuite des études précliniques.

En avril 2006, nous avons présenté des résultats précliniques sur ZEN-017/ZEN-012 à l'assemblée de l'AACR. Les données présentées résumaient les résultats d'une étude préclinique sur ZEN-012/ZEN-017. On y a étudié les effets antiprolifératifs du métabolite actif ZEN-012 sur un panel de 35 lignées cellulaires tumorales humaines dont des phénotypes réfractaires à plusieurs traitements. Administré oralement une fois par semaine, ZEN-017 s'est avéré un inhibiteur efficace de la croissance *in vivo* de tumeurs associées au cancer du sein, au cancer du côlon, aux mélanomes et à la leucémie, à des doses acceptables et très bien tolérées. Le promédicament ZEN-017 est scindé en présence de conditions physiologiques pour devenir la composante active ZEN-012. Des études sur les mécanismes d'action de ZEN-012 ont démontré qu'il inhibe efficacement la polymérisation de la tubuline (IC₅₀ = 1490 nM) et induit

l'apoptose chez les cellules U937. De plus, on a démontré que ZEN-012 inhibe l'activité de la topoisomérase II.

Le 8 janvier 2007, nous avons annoncé le lancement d'une étude de phase 1 avec ZEN-012 chez des patients atteints de tumeurs solides et de lymphomes. L'investigateur principal de cette étude de Phase 1 ouverte à dose progressive sur une base de traitement intermittent menée dans plusieurs centres au États-Unis est D^r Daniel Von Hoff, investigateur principal du Translational Genomics Research Institute de Phoenix, en Arizona. L'étude comportera un maximum de 50 patients qui n'ont pas répondu aux traitements standard ou pour lesquels il n'existe aucun traitement. Les objectifs principaux de cette étude de phase 1 consisteront surtout à vérifier l'innocuité et la tolérabilité de ZEN-012, tout en permettant d'établir la dose et le schéma d'administration du produit pour des études de phase 2. Les objectifs secondaires sont de réaliser les analyses pharmacocinétiques et de déterminer l'efficacité de ZEN-012 selon des critères de réponse standard.

Æ-941 (Neovastat[®])

Æ-941 (Neovastat[®]) est un produit antiangiogénique oral qui possède de multiples mécanismes d'action. Une étude de phase 3 sur ce composé combiné à la chimiothérapie d'induction et à un traitement concomitant de chimioradiothérapie pour le cancer du poumon non à petites cellules de stade 3 était menée par le National Cancer Institute (NCI) des États-Unis (NCI T99-0046, RTOG 02-70, MDA 99-303). Le 5 mars 2007, nous avons annoncé notre décision de mettre fin à ce programme de développement à la suite des résultats intérimaires de l'étude d'enregistrement de phase 3 en cancer du poumon non à petites cellules qui ont démontré que Neovastat, en combinaison avec un traitement de chimiothérapie d'induction suivi d'un traitement concomitant de chimioradiothérapie, quoique non toxique, n'avait pas atteint l'objectif principal, soit l'amélioration de 25 % du temps de survie des patients comparativement au groupe contrôle ayant reçu un placebo.

RC-3095

RC-3095 est un antagoniste d'un facteur de croissance, la bombésine, présent dans une variété de tumeurs, en particulier celles du cancer du poumon à petites cellules, mais aussi dans celles du carcinome du pancréas, du cancer du sein et des tumeurs du tube digestif. Elle semble jouer un rôle important dans la régulation du facteur de croissance épidermique (FCE) et dans l'expression du récepteur de la gastrine. Le fait de bloquer le récepteur de la bombésine pourrait donc être une façon efficace de contrôler la croissance de certaines tumeurs. RC-3095 est un peptide hormonoïde destiné au traitement de nombreux types de cancers. Le composé est un facteur de relâche de la gastrine dont les propriétés antiangiogéniques ont été éprouvées *in vivo* et qui provoque une régulation négative du récepteur HER-2. RC-3095 a été soumis à des essais avec plusieurs lignées de cellules cancéreuses, notamment le cancer du poumon à petites cellules, le cancer du pancréas, le cancer colorectal, le cancer du sein et le cancer de la prostate.

Dans le cadre d'une étude de phase 1, des patients atteints de diverses tumeurs solides ont reçu une injection sous-cutanée de RC-3095 et, jusqu'aux doses les plus élevées, le produit a été toléré sans effets secondaires cliniquement significatifs; la tolérabilité systémique de RC-3095 était très bonne. Même si la réponse tumorale n'était pas le critère principal de cette étude de phase 1, on a observé une réponse clinique chez des patients souffrant de divers types de tumeurs. D'autres études s'appuient sur ces données de phase 1 et explorent l'activité de RC-3095 comme agent de monothérapie dans le cancer du poumon à petites cellules et le cancer de la prostate. Nous avons décidé de mettre un terme au développement clinique de RC-3095 à la fin de 2006.

3.4.6 Modulateurs du GH-RH

Développement d'un sécrétagogue de l'hormone de croissance

Les sécrétagogues de l'hormone de croissance (SHC) représentent une nouvelle classe d'agents pharmacologiques qui stimulent la sécrétion d'hormone de croissance (HC) en agissant directement sur l'hypophyse sans impliquer l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GH-RH) ou la somatostatine. Nous croyons qu'aucun SHC n'est encore commercialisé. Comme l'hormone de croissance est un puissant modulateur du métabolisme des glucides, lipides et protéines, ses applications thérapeutiques sont diversifiées. Elles incluent les retards de croissance chez l'enfant et l'état cachectique des sujets atteints de sida, qui représentent les seules indications actuellement approuvées pour l'hormone de croissance. L'administration de l'hormone de croissance, qui doit être injectée chaque jour, est contraignante. Par conséquent, nous sommes d'avis qu'il pourrait y avoir une demande pour de nouveaux médicaments actifs par voie orale comme les SHC.

Dans le cadre de notre collaboration universitaire, nous avons accès à de nouvelles substances peptidomimétiques possédant des propriétés sécrétagogues de l'hormone de croissance. Le principal produit candidat, EP-1572, est un sécrétagogue peptidomimétique innovateur de l'hormone de croissance (SHC) qui possède une puissante activité sélective de libération des HC chez l'humain. EP-1572 a subi des tests de pharmacologie clinique qui ont montré sa capacité à stimuler fortement la sécrétion de l'hormone de croissance après administration par voie orale à des volontaires humains. La licence relative à ce produit a été cédée à Ardana Bioscience (« Ardana »), qui a entrepris en avril 2004 une étude ouverte de dosage de phase 1 randomisée contre placebo. Trente-six (36) sujets en bonne santé ont été inclus dans cette étude et ont reçu soit l'hormone de référence GH-RH par voie intraveineuse, soit une des doses suivantes de EP-1572 : 0,005; 0,05 ou 0,5 mg/kg par voie orale. EP-1572 administré oralement selon une dose de 0,5 mg/kg a causé une augmentation de la libération de l'hormone de croissance équivalente à celle que provoquent les injections intraveineuses de GH-RH. Le composé a été bien toléré et aucune autre hormone n'a subi de modification significative après l'administration de EP-1572, sans égard à la dose.

En juin 2006, Ardana a présenté des résultats concernant EP-1572 au congrès ENDO 2006. Ces résultats d'une étude de phase I portaient sur les effets stimulants d'EP-1572 sur l'hormone de croissance après l'administration par voies orale et intraduodénale chez des hommes en santé. L'étude a démontré qu'EP-1572 était bien toléré par les 36 sujets et qu'aucun événement indésirable n'a été signalé. L'administration d'EP-1572 par voie orale ou par perfusion intraduodénale provoque une augmentation des niveaux de l'hormone de croissance dans le sang. Cette stimulation de l'hormone de croissance semble se faire de manière sélective; en effet, aucune autre hormone ni analyte mesuré (cortisol, ghréline, prolactine, insuline, glucose et hormone adrénocorticotrope) n'a été affecté d'une façon proportionnelle à la dose ou statistiquement significative par l'administration d'EP-1572 par voie orale ou par perfusion intraduodénale.

Ligands du récepteur de la ghréline

La ghréline est un peptide surtout produit par l'estomac. En plus de stimuler la libération de l'hormone de croissance (HC), la ghréline possède d'autres propriétés : elle stimule le fonctionnement des lactotrophes et des corticotrophes, influence l'axe gonadique hypophysaire, stimule l'appétit, contrôle l'équilibre énergétique, influence le sommeil et le comportement, contrôle la motilité gastrique et la sécrétion des acides et influence les fonctions exocrine et endocrine du pancréas ainsi que le métabolisme du glucose. La découverte récente de la ghréline et de ses récepteurs ouvre de nouvelles possibilités pour la mise au point de médicaments capables de traiter les troubles métaboliques. Il semble en effet que les analogues de la ghréline, en agissant comme des agonistes ou comme des antagonistes, pourraient avoir un impact clinique sans affecter le niveau de HC. L'utilisation des antagonistes de la ghréline comme coupe-faim ou comme inhibiteurs de la lipogenèse pourrait ouvrir de nouvelles possibilités pour le traitement de l'obésité et des maladies connexes (comme le diabète et les maladies cardiovasculaires). Les agonistes de la

ghréline pourraient avoir des usages thérapeutiques pour les patients souffrant de cachexie ou d'anorexie.

En 2004, nous avons conclu un accord de recherche, de licence et de collaboration avec le Centre national de recherche scientifique et l'Université Montpellier I et II (France), agissant en leur propre nom ainsi qu'au nom du Laboratoire des aminoacides, peptides et protéines (LAPP) (UMR 5810), dirigé par D' Jean Martinez, pour la synthèse et la caractérisation de nouvelles entités chimiques agissant comme des ligands du récepteur de la ghréline. Selon cette entente, nous détenons les droits mondiaux pour développer et exploiter les nouveaux composés pour toutes les indications. Les composés ayant le plus d'affinité pour le récepteur de la ghréline feront l'objet d'une recherche plus poussée grâce à un réseau international d'investigateurs universitaires possédant un savoir-faire dans le domaine de l'endocrinologie, qui chercheront à identifier des produits candidats pour des études cliniques.

Nous avons aussi établi un contrat de recherche avec le Département de médecine expérimentale et environnementale de l'Université de Milan, en Italie, sous la direction du professeur Vittorio Locatelli, pour la caractérisation pharmacologique des ligands du récepteur de la ghréline.

En août 2005, nous avons déposé une première demande de brevet afin de protéger une série de nouvelles entités chimiques caractérisées comme des ligands du récepteur de la ghréline.

En mai 2006, nous avons annoncé la signature d'une entente avec l'Université de Montréal pour entreprendre un projet de recherche sur la caractérisation des ligands du récepteur de la ghréline sur les tissus adipeux. Ce projet est réalisé sous la direction de Huy Ong, professeur à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

En août 2006, nous avons aussi entrepris un programme de recherche en collaboration avec l'Hôpital Laval (Québec) sous la direction de D' Denis Richard. Ce programme se concentrera sur la caractérisation pharmacologique des ligands du récepteur de la ghréline *in vivo* (sur les effets sur des modèles d'obésité attribuable au régime alimentaire).

En octobre 2006, nous avons présenté nos premières données *in vivo* sur la capacité des antagonistes de ghréline d'inhiber la prise alimentaire de manière sélective. Cette étude, qui portait sur des rats, a décrit la capacité des antagonistes de la ghréline d'inhiber l'appétit sans affecter la sécrétion de l'hormone de croissance et a démontré que les antagonistes de la ghréline peuvent réduire l'apport alimentaire. Ces résultats laissent présager que les antagonistes de la ghréline pourraient être utilisés comme traitement pour l'obésité.

Antagonistes du GH-RH

La GH-RH est une hormone sécrétée dans le cerveau par l'hypothalamus qui agit sur l'hypophyse afin de stimuler la synthèse et la libération de l'hormone de croissance. Plusieurs types de tumeurs dépendent potentiellement des niveaux d'hormone de croissance et de facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF-I et IGF-II), qui stimulent la prolifération cellulaire tout en inhibant la mort programmée des cellules (apoptose).

Les antagonistes du GH-RH représentent une nouvelle classe d'agents anticancer prometteurs qui pourraient offrir des avantages marqués comparativement aux autres catégories d'agents antitumoraux et qui pourraient peut-être être utilisés comme traitement contre divers types de tumeurs. Ils ont un effet antiproliférateur direct (en bloquant les récepteurs du GH-RH sur les cellules tumorales) et indirect (en bloquant la sécrétion de l'hormone de croissance par l'hypophyse et par le fait même en supprimant la production de IGF-I dans le foie). Les premières preuves de l'activité antitumorale des antagonistes du GH-RH découlent de la recherche menée à l'Université Tulane, qui a démontré que les antagonistes du GH-RH inhibent la croissance d'une vaste gamme de lignées cellulaires cancéreuses, incluant celles du pancréas, du côlon, de la prostate, du sein, du rein, du poumon à petites et non petites cellules, de l'ostéosarcome et du glioblastome. Fait à noter, lors d'études *in vitro*, les antagonistes du GH-RH ont

démontré qu'ils avaient un effet antiprolifératif direct sur certains types de cellules cancéreuses, une activité que l'on croit stimulée par la présence localisée de GH-RH, qui peut agir comme un facteur de croissance autocrine, et par ses récepteurs dans ces mêmes lignées cellulaires cancéreuses. Les antagonistes du GH-RH inhibent également, de façon indirecte, la production de IGF-I et IGF-II dans les tumeurs.

En 2006, certains antagonistes du GH-RH ont été fournis à plusieurs partenaires du milieu universitaire qui en poursuivront l'évaluation préclinique.

3.4.7 Immunothérapie / vaccins

Les protéines cellulaires exprimées par des oncogènes sont reconnues pour le rôle important qu'elles jouent dans le développement des tumeurs. Parmi les principales oncoprotéines impliquées dans la progression du cancer, on compte les protéines de la famille Raf. C'est à partir de ces protéines qu'on a élaboré de nouvelles stratégies thérapeutiques uniques, de nouveaux modèles animaux prédictifs et de nouveaux produits pour combattre le cancer de façon efficace. Il s'agit de bactéries atténuées et génétiquement modifiées qui expriment des antigènes tumoraux comme des oncoprotéines ou des enzymes. Ces bactéries, utilisées pour la vaccination, servent aussi à cibler les tumeurs et à transporter des composés antitumoraux vers les tissus affectés. En utilisant le vaccin comme approche thérapeutique, on vise à exploiter la capacité de certaines bactéries à induire des réponses immunitaires efficaces et à diriger ces réponses contre des tumeurs malignes. L'immunogénicité du vaccin est davantage amplifiée par la capacité des bactéries à s'implanter dans les tissus tumoraux. Cette propriété des bactéries sera utilisée également pour le transport de substances, par exemple, des protéines, à l'intérieur des tissus tumoraux, qui ont la capacité de convertir des promédicaments non toxiques en médicaments actifs. L'utilisation de transporteurs bactériens comme vaccination thérapeutique antitumorale et le concept du ciblage tumoral par des bactéries feront l'objet d'un développement plus poussé grâce à l'entente de collaboration avec l'Université Julius-Maximilians, de Würzburg, et de chercheurs renommés comme D^r Ulf R. Rapp, membre de notre conseil scientifique, et D^r Werner Goebel. D^r Rapp est un expert reconnu dans le secteur de la biologie cellulaire et tumorale, et D^r Goebel est un pionnier dans le domaine des vaccins basés sur des bactéries recombinantes.

Le projet a déjà permis d'établir la preuve de principe préclinique sur un modèle animal transgénique et est appuyé par plusieurs demandes de brevets. Les produits les plus avancés sont des vaccins bactériens préparés à partir de la souche approuvée *Salmonella typhi* Ty21a. Le principe de ces souches de vaccins recombinants est la sécrétion de l'antigène tumoral au moyen d'un système de sécrétion de type I dérivé d'*Escherichia coli*. Jusqu'à maintenant, deux souches différentes de vaccins ont été préparées conformément aux bonnes pratiques de fabrication – un vaccin contre les mélanomes faisant intervenir une forme génétiquement modifiée de l'oncogène B-Raf, présent dans plus de 65 % des mélanomes, et une souche de vaccin contre le cancer de la prostate qui exprime et sécrète l'antigène prostatique spécifique (PSA). Dans le cas des deux vaccins, la preuve de principe préclinique a été démontrée dans des modèles animaux distincts et l'immunogénicité pourrait être supérieure à celle des souches que nous avons déjà publiées (demande de brevet déposée en novembre 2006). La production d'une de ces souches conformément aux bonnes pratiques de fabrication est prévue pour 2007. Dès que le matériel conforme sera disponible, nous commencerons une étude de phase I.

3.4.8 Découverte de médicaments

Sur le marché mondial, on assiste actuellement à une augmentation de la demande de substances actives. Notre service de découverte de médicaments travaille à la mise au point de nouvelles substances actives brevetées que nous pouvons ensuite développer ou céder à des tiers en vertu de licences.

Le service de la découverte de médicaments se concentre sur la recherche de substances actives visant des cibles novatrices afin de mettre au point de nouvelles approches thérapeutiques. En outre, ce service est à la recherche de nouvelles substances actives possédant des propriétés améliorées visant des cibles cliniques pour lesquelles des médicaments sont déjà administrés aux humains, mais qui se sont avérées

inefficaces, causent d'importants effets secondaires, coûtent cher ou ne sont pas disponibles sous une forme pratique pour les patients.

À cette fin, nous disposons d'une banque de substances originales servant à la découverte de composés actifs et comprenant tout un éventail de substances naturelles prometteuses pouvant servir de modèles pour la construction de molécules synthétiques. Au départ, 120 000 échantillons provenant de notre banque de substances ont été soumis à un criblage à haut débit. Les premiers composés actifs qui sont trouvés subissent de nouveaux essais qui visent à en faire des composés prototypes. L'analyse de deux ou trois structures prototypes permet de passer à l'étape suivante : les produits candidats.

Dans la même veine, notre acquisition de la société Echelon nous donne accès à de nouvelles cibles biologiques dans les voies de signalisation des lipides. De plus, Echelon a mis au point de nombreuses méthodes de diagnostic biologique grâce auxquelles nous pourrions soumettre les composés de notre banque à des essais complémentaires et synergiques.

3.5 ALLIANCES STRATÉGIQUES

Cetrorelix

Merck Serono détient une licence exclusive à l'échelle mondiale (sauf au Japon) pour la commercialisation de Cetrotide[®] (cetrorelix dans l'indication IVF/COS/ART). Cette entente prévoit entre autres que la Société générera des revenus liés à la fabrication, des redevances sur les ventes nettes mondiales (sauf au Japon) et des redevances annuelles fixes jusqu'en 2010. Après 2010, les paiements annuels fixes deviendront des redevances d'un pourcentage élevé à deux chiffres sur les ventes nettes mondiales (sauf au Japon) de Cetrotide[®] et les autres modalités de l'entente demeureront inchangées.

Solvay Pharmaceuticals Bv., Weesp, Pays-Bas : Depuis septembre 2002, Solvay détient une licence exclusive pour développer, utiliser, commercialiser et fabriquer le cetrorelix partout dans le monde (sauf au Japon) et pour toutes les indications sauf l'indication IVF/COS/ART et, conformément à l'annonce faite en janvier 2006, l'HBP. Solvay est dans l'obligation de prendre à ses frais toutes les dispositions requises pour obtenir l'approbation des organismes de réglementation et faire approuver la commercialisation du cetrorelix en endométriose. De plus, l'entente prévoit des paiements d'étapes ainsi que des redevances d'un peu plus de 10 % sur les ventes nettes futures mondiales de cetrorelix (sauf au Japon et excluant les indications IVF/COS/ART et HBP).

Nippon Kayaku Co. Ltd., du Japon, a le droit de fabriquer et **Shionogi & Co., Ltd., du Japon**, a le droit de commercialiser Cetrotide[®] au Japon. Nous avons aussi octroyé à Shionogi les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation, au Japon, du cetrorelix chez l'humain.

Ozarelix

Spectrum Pharmaceuticals Inc., Irvine, CA, É.-U. : Le 12 août 2004, nous avons conclu une entente de licence et de collaboration avec Spectrum pour l'antagoniste du LHRH ozarelix. Selon les modalités de l'accord, nous avons octroyé à Spectrum une licence exclusive lui permettant de développer et commercialiser l'ozarelix pour toutes les indications en Amérique du Nord (y compris au Canada et au Mexique) et en Inde. Au moment de la signature, nous avons reçu un paiement comprenant des liquidités et des actions de Spectrum et nous pourrions avoir droit à des paiements liés à l'atteinte de divers niveaux de développement et à l'obtention de l'approbation des organismes de réglementation. Nous recevrons également des redevances (redevances progressives pouvant atteindre 10 % et plus) sur les ventes futures du produit.

Le 3 août 2006, nous avons signé une entente de licence et de collaboration avec **Nippon Kayaku Co. Ltd., du Japon**. Selon les termes de l'entente, nous avons octroyé à Nippon Kayaku une licence exclusive lui permettant de développer et de commercialiser l'ozarelix dans toutes les indications potentielles en oncologie au Japon. En retour, nous avons reçu un paiement à la signature et nous sommes également admissibles à des paiements liés à l'atteinte de divers niveaux de développement du

produit et à l'obtention de l'approbation des organismes de réglementation, ainsi qu'à des redevances à double chiffre sur les ventes nettes potentielles. Spectrum a le droit de recevoir cinquante pour cent des paiements à la signature, des paiements d'étapes et des redevances reçus de Nippon Kayaku.

Teverelix

Ardana Bioscience Ltd., Édimbourg, Écosse : En 2002, Zentaris a octroyé une licence exclusive à Ardana pour le développement et la commercialisation du teverelix pour toutes les utilisations thérapeutiques et dans le monde entier à l'exception du Japon, de la Corée et Taïwan. Le 2 avril 2004, Ardana a acquis tous les droits à l'échelle mondiale et s'est vu accorder la propriété intellectuelle ainsi que la technologie de suspension microcristalline liées au teverelix et aux antagonistes du LHRH. Cette entente prévoit, entre autres, un paiement à la signature, des paiements annuels garantis jusqu'en décembre 2006 et des redevances (d'un faible pourcentage à un seul chiffre) sur les ventes nettes mondiales futures.

Perifosine

À la suite de l'acquisition d'AOI Pharma, Inc. en janvier 2004 par **Keryx Biopharmaceuticals, New York, États-Unis**, Keryx a pris en charge le contrat de licence ainsi que l'accord de coopération signé avec **AOI Pharma, Inc., New York, É.-U.** Keryx assumera tous les coûts associés au développement clinique afin d'obtenir les approbations des autorités réglementaires permettant la commercialisation de la perifosine pour toutes les utilisations aux États-Unis, au Canada et au Mexique. Cette entente prévoit, entre autres, que toutes les données cliniques générées par chacune des parties seront disponibles sans frais et que des paiements d'étapes et des redevances progressives (d'un pourcentage pouvant atteindre 10 % et plus) sur les ventes nettes futures aux États-Unis, au Canada et au Mexique seront versés.

Miltefosine (Impavido®)

Impavido® est commercialisé en partenariat avec **German Remedies** en Inde et au Bangladesh. Il y a aussi une entente avec **Roche** pour la distribution d'Impavido® au Brésil, et avec **Nimrall** au Pakistan et en Afghanistan. Une entente a été signée avec la société **Tecnofarma** pour l'Amérique du Sud à l'exclusion du Brésil. Une entente a été signée pour l'Iran avec la société **B.A. Shiraz** et pour l'Iraq avec la société **Pioneer Pharmaceuticals**. En Allemagne, le produit homologué sera distribué par notre partenaire **Paesel + Lorei**. Une entente de collaboration avec Action Medeor, un organisme allemand favorisant l'accès aux médicaments, assure la disponibilité d'Impavido® pour usage public par des organisations non gouvernementales (ONG) partout dans le monde. Nous sommes en train de négocier d'autres partenariats afin d'accélérer l'homologation et la commercialisation de ce produit novateur.

ZEN-027(érucylphosphocholine)

Le 26 août 2004, nous avons cédé à **Keryx Biopharmaceuticals, de New York, aux États-Unis**, certains droits relatifs au développement et à la commercialisation de ZEN-027 en Amérique du Nord, en Afrique du Sud, en Israël, en Australie et en Nouvelle-Zélande, mais nous avons conservé les droits pour le reste du monde. L'entente prévoit notamment que toutes les données cliniques générées par chacune des parties seront disponibles sans frais et que des paiements d'étapes et des redevances progressives (d'un pourcentage pouvant atteindre 10 % et plus) sur les ventes nettes futures aux États-Unis, au Canada, en Israël, en Nouvelle-Zélande, en Australie et en Afrique du Sud seront versés.

Sécrétagogue d'hormone de croissance (GHS)

Ardana Bioscience Ltd., Édimbourg, Écosse : En 2002, une licence exclusive a été octroyée à Ardana pour le développement et la commercialisation du sécrétagogue d'hormone de croissance EP-1572. Ardana assume tous les coûts associés aux activités nécessaires à l'obtention des approbations réglementaires permettant la commercialisation du produit. De plus, cette entente prévoit, entre autres, des paiements d'étapes ainsi que des redevances (d'un peu plus de 10 %) sur les ventes nettes mondiales futures du composé EP-1572.

De plus, nous avons conclu les accords de collaboration suivants :

Nous avons signé des contrats de licence datés du 17 septembre 2002 avec le Tulane Educational Fund (Tulane University, Nouvelle-Orléans, Louisiane, É.-U.) relativement aux substances AN-152, AN-201, AN-238 et AN-215, ainsi qu'aux antagonistes de la bombésine. Selon ces contrats, Zentaris a reçu des licences mondiales exclusives lui permettant d'utiliser les brevets de Tulane pour développer, fabriquer, commercialiser et distribuer ces substances.

Le 27 octobre 2004, nous avons annoncé la signature d'une entente de licence et de collaboration avec la Tulane University, Nouvelle-Orléans, afin de développer des antagonistes du facteur de libération de l'hormone de croissance (GH-RH), une nouvelle classe d'agents anticancer potentiels. Selon l'entente, nous avons obtenu les droits mondiaux exclusifs pour développer et commercialiser des antagonistes du GH-RH pour toutes les indications potentielles, incluant le cancer et les troubles endocriniens.

Le 21 avril 2005, nous avons annoncé la signature d'une nouvelle entente de recherche avec l'université Julius-Maximilians de Würzburg, en Allemagne, pour le développement de vaccins antitumoraux issus de transporteurs bactériens atténués. Selon l'entente, nous avons également acquis les droits de brevet de l'université et des inventeurs couvrant plusieurs aspects en matière d'approches immunothérapeutiques contre le cancer et le ciblage tumoral par des bactéries. L'objectif de cette collaboration est le développement de vaccins contre le cancer de la prostate et les mélanomes.

Deux ententes, une avec le Laboratoire des aminoacides, peptides et protéines de l'Université de Montpellier, en France, et l'autre avec le Département de médecine expérimentale et environnementale de l'Université de Milan, en Italie, portent sur le développement d'antagonistes de la ghréline. Deux autres ententes concernant le développement préclinique d'antagonistes de la ghréline et le rôle de la ghréline dans le développement de l'obésité ont été signées en 2006, la première avec l'Université de Montréal et l'autre avec l'Hôpital Laval à Québec.

Selon une autre entente signée dans le domaine de l'oncologie avec l'Institut de biotechnologie moléculaire de Jena, en Allemagne, et avec un groupe de recherche à l'Université de Münster, également en Allemagne, nous avons maintenant accès à certaines connaissances scientifiques de l'Université et à des technologies de criblage dans le domaine des protéines du cytosquelette.

En vertu de toutes ces ententes, nous devons assumer une partie des frais de recherche engagés par les laboratoires universitaires et verser des redevances sur les ventes futures des produits. En contrepartie, nous conservons les droits exclusifs pour l'exploitation à l'échelle mondiale des résultats obtenus dans le cadre des accords de collaboration.

3.6 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE - BREVETS

À notre avis, nous bénéficions d'un vaste portefeuille en matière de propriété intellectuelle qui englobe le composé, le processus de fabrication, la composition et les méthodes d'utilisation médicale de nos principaux médicaments. Notre portefeuille comprend environ 80 familles de brevets (émis, délivrés ou en instance aux États-Unis, en Europe et sur d'autres territoires).

Parmi les brevets émis ou délivrés, les sept brevets ci-dessous forment la pierre angulaire de notre portefeuille en ce qui concerne nos principaux médicaments :

- Le brevet américain 5,198,533 offre une protection aux États-Unis pour le composé cetrorelix et d'autres antagonistes (LHRH) de même que pour leur utilisation. Ce brevet américain expirera en juillet 2007. Une demande de prolongation de la durée du brevet pour une période allant jusqu'à cinq ans a été déposée.
- Le brevet américain 6,828,415 protège le processus de fabrication et l'utilisation médicale de différentes formulations de cetrorelix. Il protège également le processus de lyophilisation qui sert à fabriquer le cetrorelix, le lyophilisat qui résulte de ce procédé et l'utilisation de ce médicament pour la fécondation *in vitro*. Ce brevet américain expirera en février 2014.

- Le brevet américain 5,773,032 protège une formulation à action prolongée de cetorelix contenant des particules peu solubles de 5 à 200 nm de grosseur. Non seulement le brevet protège le pamoate de cetorelix comme formulation à action prolongée, mais il empêche aussi le développement d'autres antagonistes du LHRH basés sur ce système d'administration de médicaments. Ce brevet américain expirera en novembre 2014. Il est possible que la durée du brevet soit prolongée d'une période allant jusqu'à cinq ans; une demande en ce sens sera présentée quand la commercialisation du pamoate de cetorelix aura été approuvée.
- Le brevet américain 6,054,432 est un important brevet sur une méthode d'utilisation qui protège un schéma thérapeutique pour le traitement de l'HBP, selon lequel le cetorelix est administré à une dose d'environ 0,5 mg par jour sur une période illimitée sans provoquer la castration. Ce brevet américain expirera en août 2017.
- Le brevet américain 7,005,418 est un important brevet sur une méthode d'utilisation qui protège la gestion thérapeutique de la prolifération extra-utérine de tissu endométrial (endométriose), les douleurs pelviennes chroniques et/ou l'obstruction des trompes de Fallope par l'administration d'un antagoniste du LHRH sous la forme d'un traitement par induction à court terme durant une période d'environ 4 à 12 semaines. Ce brevet américain expirera en septembre 2020.
- Le brevet américain 6,172,050 offre une protection aux États-Unis pour le composé perifosine et d'autres dérivés des alkylphospholipides de même que pour leur utilisation médicale, comme pour le traitement du cancer. Ce brevet américain expirera en juillet 2013 et une demande de prolongation de la durée du brevet pour une période allant jusqu'à cinq ans sera présentée quand la commercialisation de la perifosine aura été approuvée.
- Le brevet américain 6,627,609 offre une protection aux États-Unis pour le composé ozarelix et pour des antagonistes du LHRH de troisième génération connexes, de même que pour leur utilisation médicale. Ce brevet américain expirera en mars 2020. Une demande de prolongation de la durée du brevet pour une période allant jusqu'à cinq ans sera présentée quand la commercialisation de l'ozarelix aura été approuvée.

Le tableau ci-dessous énumère quelques-uns de nos brevets émis ou délivrés aux États-Unis ou en Europe :

Brevet n°	Titre	Pays	Date d'expiration
Cetorelix			
EP 0 299 402	Antagonistes du LHRH	Allemagne, Grande-Bretagne, France, Suisse et autres	2008-07-11
US 5,198,533	Antagonistes du LHRH	É.-U.	2007/07/17
EP 0 611 572	Méthode de préparation d'une composition lyophilisée de cetorelix	Allemagne, Grande-Bretagne, France, Suisse et autres	2014/ 02/04
US 6,828,415	Méthode de préparation d'une composition lyophilisée de cetorelix	É.-U.	2014-02-22
US 6,716,817	Méthode de préparation d'une composition lyophilisée de cetorelix	É.-U.	2014/02/22
US 6,863,891	Méthode de préparation d'une composition lyophilisée de cetorelix	É.-U.	2014/02/22
US 6,867,191	Méthode de préparation d'une composition lyophilisée de cetorelix	É.-U.	2014-02-22
EP 1 150 717	Sels à libération lente de peptides pharmaceutiquement actifs et méthode de production	Allemagne, Grande-Bretagne, France, Suisse et autres	2020-01-29
EP 1 309 607	Méthode de synthèse de sels à base de peptides, leur utilisation et les préparations pharmaceutiques	Allemagne, Grande-Bretagne, France, Suisse et autres	2021-08-09

Brevet n°	Titre	Pays	Date d'expiration
US 6,780,972	Méthode de synthèse de sels à base de peptides, leur utilisation et les préparations pharmaceutiques	É.-U.	2021-08-24
CH 638592	Composition pour la libération lente et contrôlée de substances médicamenteuses	Suisse	2012-07-15
FR 2680109	Composition pour la libération lente et contrôlée de substances médicamenteuses	France	2012-07-21
GB 2257973	Composition pour la libération lente et contrôlée de substances médicamenteuses	Grande-Bretagne	2012-07-21
US 5,637,568	Composition pour la libération lente et contrôlée de substances médicamenteuses	É.-U.	2014-06-10
US 5,773,032	Suspensions pour injection à action prolongée et méthode de préparation	É.-U.	2014-11-25
EP 0 732 941	Suspensions pour injection à action prolongée et méthode de préparation	Allemagne, Grande-Bretagne, France, Suisse et autres	2014-11-25
EP 6 571 70	Produits pour l'administration d'un forte dose initiale de cetorelix et la production d'un paquet multiple	Allemagne, Grande-Bretagne, France, Suisse et autres	2014-11-24
US 5,663,145	Produits pour l'administration d'un forte dose initiale de cetorelix et la production d'un paquet multiple	É.-U.	2014-12-08
US 6,054,432	Moyen de traiter l'hypertrophie de la prostate et le cancer de la prostate	É.-U.	2017-08-07
US 5,998,377	Moyen de traiter l'hypertrophie de la prostate et le cancer de la prostate	É.-U.	2017-08-07
US 6,071,882	Moyen de traiter l'hypertrophie de la prostate et le cancer de la prostate	É.-U.	2017-08-07
US 6,300,313	Moyen de traiter l'hypertrophie de la prostate et le cancer de la prostate	É.-U.	2017-08-07
US 7,005,418	Méthode de gestion thérapeutique de la prolifération extra-utérine de tissu endométrial, des douleurs pelviennes chroniques et de l'obstruction des trompes de Fallope	É.-U.	2020-09-21
Perifosine			
EP 0 579 939	Méthodes d'utilisation des dérivés des phospholipides thérapeutiques	Allemagne, Grande-Bretagne, France, Suisse et autres	2013-06-03
US 6,172,050	Méthodes d'utilisation des dérivés des phospholipides thérapeutiques	É.-U.	2013-07-07
US 6,479,472	Méthodes d'utilisation des dérivés des phospholipides thérapeutiques	É.-U.	2013-07-07
US 6,903,080	Méthodes d'utilisation des dérivés des phospholipides thérapeutiques	É.-U.	2013-07-07
Ozarelix			
EP 1 163 264	Antagonistes du LHRH ayant des propriétés de solubilité améliorées	Allemagne, Grande-Bretagne, France, Suisse et autres	2020-03-11
US 6,627,609	Antagonistes du LHRH ayant des propriétés de solubilité améliorées	É.-U.	2020-03-14

Les titres en gras représentent les principaux brevets.

3.7 FACTEURS DE RISQUE

Notre secteur d'activité comporte des risques importants. En plus des risques normalement associés au monde des affaires, on trouvera aux pages 18 à 20 de l'analyse par la direction datée du 5 mars 2007 pour l'exercice terminé le 31 décembre 2006 une description générale de certains facteurs de risque importants qui s'appliquent à notre secteur d'activité, ces pages étant intégrées à la présente notice annuelle par renvoi.

4 DIVIDENDES

4.1 DIVIDENDES

Depuis notre constitution, nous n'avons pas versé de dividendes et nous ne prévoyons pas en verser dans un avenir prévisible.

5 DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA STRUCTURE DU CAPITAL

5.1 DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA STRUCTURE DU CAPITAL

Notre capital-actions autorisé consiste en un nombre illimité d'actions des catégories suivantes :

- *Actions ordinaires* : Les détenteurs des actions ordinaires ont droit à une (1) voix par action ordinaire qu'ils détiennent à toutes les assemblées des actionnaires, sauf les assemblées auxquelles seuls les actionnaires d'une catégorie d'actions déterminée ont le droit de voter. De plus, les détenteurs des actions ordinaires ont le droit de recevoir les dividendes qui sont déclarés par le conseil d'administration de la Société sur les actions ordinaires. Enfin, les détenteurs des actions ordinaires ont le droit de recevoir le reliquat des biens de la Société advenant la liquidation ou la dissolution, volontaire ou involontaire, des affaires de la Société.
- *Actions privilégiées* : Les actions privilégiées de premier et de deuxième rang peuvent être émises en séries et comportent des droits et privilèges spécifiques à chaque catégorie. Les détenteurs des actions privilégiées n'ont pas le droit de recevoir l'avis de convocation ni d'assister ou de voter à l'assemblée des actionnaires.

Toutes les catégories d'actions sont sans valeur nominale. Au 1^{er} mars 2007, il y avait 53 179 470 actions ordinaires et aucune action privilégiée émises et en circulation.

6 MARCHÉ POUR LA NÉGOCIATION DE TITRES

6.1 COURS ET VOLUME DES OPÉRATIONS

Nos actions ordinaires sont inscrites et négociées à la Bourse de Toronto (TSX) ainsi qu'à la bourse NASDAQ Global Market (NASDAQ).

Le tableau qui suit présente les cours extrêmes et de clôture affichés (en dollars canadiens), ainsi que le volume des opérations de nos actions ordinaires à la Bourse de Toronto pour les périodes indiquées :

TSX				
(en dollars canadiens)				
Mois	Haut	Bas	Clôture	Volume
Janvier 2006	7,61	5,85	6,88	2 646 212
Février 2006	7,72	6,80	6,92	2 070 682
Mars 2006	7,80	6,67	7,80	2 749 435
Avril 2006	8,79	7,71	7,94	2 981 808
Mai 2006	8,23	6,76	7,44	3 048 662
Juin 2006	7,79	6,01	6,43	2 478 469
Juillet 2006	6,60	5,52	6,20	1 689 565
Août 2006	6,41	5,76	6,00	1 773 728
Septembre 2006	6,67	5,58	5,72	2 302 584
Octobre 2006	6,14	5,41	5,73	3 787 777
Novembre 2006	6,17	5,52	6,03	1 795 256
Décembre 2006*	7,11	4,51	4,72	3 729 266

Le tableau qui suit présente les cours extrêmes et de clôture affichés (en dollars américains), ainsi que le volume des opérations de nos actions ordinaires au NASDAQ pour les périodes indiquées :

NASDAQ				
(en dollars américains)				
Mois	Haut	Bas	Clôture	Volume
Janvier 2006	6,55	5,05	6,03	1 090 817
Février 2006	6,69	5,86	6,08	812 897
Mars 2006	6,67	5,82	6,63	1 425 056
Avril 2006	7,55	6,60	7,08	1 066 792
Mai 2006	7,45	6,01	6,75	1 055 170
Juin 2006	7,10	5,40	6,00	827 786
Juillet 2006	6,09	4,90	5,47	453 410
Août 2006	5,74	4,91	5,45	297 290
Septembre 2006	6,02	5,00	5,13	587 310
Octobre 2006	5,47	4,78	5,10	555 140
Novembre 2006	5,65	4,88	5,30	791 643
Décembre 2006*	6,18	3,93	4,05	1 756 349

- * Le 2 janvier 2007, nous avons procédé à une distribution spéciale en nature de la totalité de nos 11 152 996 actions à droit de vote subalterne d'Atrium à nos actionnaires au prorata. La date « ex-distribution » de cette distribution spéciale a été le 27 décembre 2006.

7 ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

7.1 ADMINISTRATEURS

Notre conseil d'administration se compose actuellement de onze administrateurs. Chaque administrateur demeure en poste jusqu'à la prochaine assemblée annuelle des actionnaires ou jusqu'à l'élection de son successeur, à moins qu'il ne démissionne ou que son poste ne devienne vacant par suite de son décès, de sa destitution ou de toute autre cause.

Le tableau qui suit présente, pour chaque administrateur, le nom, le poste, le lieu de résidence, les fonctions principales, le nombre de titres détenus et l'année depuis laquelle il exerce la fonction d'administrateur :

Nom et lieu de résidence	Occupation principale	Administrateur depuis	Nombre et pourcentage d'actions ordinaires détenues dans la Société	
Marcel Aubut Québec, Canada	Associé directeur Heenan Blaikie Aubut (cabinet d'avocats)	1996	57 500	0,11 %
Stormy Byorum ⁽¹⁾ New York, É.-U.	Directrice principale Stephens Cori Capital Advisors, une division de Stephens Inc. (société privée d'investissement)	2001	12 000	-----
José P. Dorais ⁽³⁾ Québec, Canada	Associé Miller Thomson Pouliot s.r.l. (cabinet d'avocats)	2006	-----	-----
Éric Dupont, Ph. D. ⁽²⁾ Québec, Canada	Président exécutif du conseil Æterna Zentaris Inc.	1991	3 767 413	7,1 %
Prof. D ^r Jürgen Engel Francfort, Allemagne	Vice-président exécutif, recherche et développement, et chef de l'exploitation Æterna Zentaris Inc.	2003	31,279	0,06 %
Jürgen Ernst ⁽²⁾ Bruxelles, Belgique	Vice-président du conseil Æterna Zentaris Inc. Ancien directeur principal Division pharmaceutique de Solvay S.A. (groupe international de chimie et de pharmaceutique)	2005	8 850	-----
Gilles Gagnon Québec, Canada	Président et chef de la direction Æterna Zentaris Inc.	2002	70 617	0,13 %
Pierre Laurin, Ph. D. ⁽²⁾ Québec, Canada	Administrateur invité HEC Montréal (école d'administration de l'université)	1998	11 200	-----
Gérard Limoges, FCA ⁽¹⁾ Québec, Canada	Administrateur de sociétés	2004	5 000	-----
Pierre MacDonald ^{(1) (2)} Québec, Canada	Président du conseil Eurocopter Canada Limitée (fabricant d'hélicoptères)	2000	11 500	-----

Nom et lieu de résidence	Occupation principale	Administrateur depuis	Nombre et pourcentage d'actions ordinaires détenues dans la Société	
Gerald J. Martin Californie, États-Unis	Administrateur de sociétés Ancien vice-président, Octroi de licences et alliances technologiques, Abbott Laboratories Inc.	2006	-----	-----

⁽¹⁾ Membre du comité de vérification

⁽²⁾ Membre du comité de régie d'entreprise, de nominations et des ressources humaines

⁽³⁾ M. Dorais a été nommé administrateur le 3 mai 2006 à titre de candidat proposé par SGF Santé Inc.

Notes :

M. Marcel Aubut a été administrateur de la société Albums DF Ltée, une société fermée de Longueuil (Québec) du 5 septembre 1997 au 16 septembre 2003. Cette société a fait faillite le 6 décembre 2003.

M. Pierre Laurin a été administrateur de Microcell Télécommunications Inc. (« Microcell ») de mai 1999 à mai 2003. Microcell a conclu un plan de restructuration, de compromis et d'arrangement avec ses créanciers et ses actionnaires qui est entré en vigueur le 1^{er} mai 2003 en vertu de la *Loi sur les arrangements avec les créanciers des compagnies* (Canada). M. Laurin a été membre du comité spécial du conseil d'administration de Microcell créé dans le cadre de la restructuration susmentionnée.

M. Pierre MacDonald a été administrateur de Slater Steel Inc. (SSI), un fabricant de produits spéciaux en acier, entre février 1998 et août 2004. Le 2 juin 2003, SSI et ses filiales sont entrées sous la protection des créanciers en vertu de la *Loi sur les arrangements avec les créanciers des compagnies* (Canada) et du chapitre 11 du *U.S. Bankruptcy Code*, et elles ont procédé à la réduction progressive de leurs opérations.

7.2 DIRIGEANTS

Le tableau ci-dessous présente le nom, le lieu de résidence ainsi que le poste occupé par chaque membre de la haute direction d'Æterna Zentaris en date des présentes.

Nom et lieu de résidence	Poste
Éric Dupont, Ph. D. Québec, Canada	Président exécutif du conseil
Gilles Gagnon Québec, Canada	Président et chef de la direction
Prof. D ^r Jürgen Engel Francfort, Allemagne	Vice-président exécutif, recherche et développement, et chef de l'exploitation
D ^r Eckhard Günther Francfort, Allemagne	Vice-président, recherche fondamentale et préclinique
Mario Paradis, CA Québec, Canada	Vice-président, finances et administration et secrétaire corporatif
D ^r Matthias Rischer Francfort, Allemagne	Vice-président, développement pharmaceutique
D ^r Manfred Peukert Francfort, Allemagne	Vice-président, affaires médicales
Dennis Turpin, CA Québec, Canada	Vice-président et chef de la direction financière

Au cours des cinq dernières années, tous les administrateurs et dirigeants mentionnés ci-dessus ont exercé leur occupation principale, à l'exception de ce qui suit :

Avant décembre 2002, Prof. D^r Jürgen Engel était chef de la direction de Zentaris AG après avoir été chef de la recherche et du développement, y compris la découverte de médicaments, à Asta Media AG, à Francfort, en Allemagne.

Avant décembre 2002, D^r Eckhard Günther était chef de la découverte de médicaments à Zentaris AG après avoir travaillé pendant plusieurs années pour Asta Medica AG, à Francfort, en Allemagne, en tant que chercheur et gestionnaire.

Mario Paradis a été nommé vice-président, finances et administration le 2 mai 2006 et secrétaire corporatif le 27 février 2004. Il s'est joint à la Société à titre de directeur des finances en juin 1999, puis il a été nommé directeur senior finances en 2001.

Avant décembre 2002, D^r Manfred Peukert était chef des affaires médicales à Zentaris AG après avoir occupé le poste de responsable de la recherche médicale à Asta Medica AG, à Francfort, en Allemagne. Il possède une vaste expérience de nombreux domaines thérapeutiques et s'est intéressé particulièrement à la gestion des projets de recherche médicale en oncologie et en endocrinologie.

Avant décembre 2002, D^r Matthias Rischer était chef du développement pharmaceutique à Zentaris AG après avoir occupé plusieurs postes de gestion dans le domaine du développement pharmaceutique à Asta Medica AG, à Francfort, en Allemagne.

Au 1^{er} mars 2007, nos administrateurs et hauts dirigeants, en tant que groupe, étaient véritables propriétaires, directement ou indirectement, d'environ 3 983 329 actions ordinaires, ou 7,5 % de nos actions ordinaires émises et en circulation, ou ils exerçaient un contrôle sur celles-ci.

8 POURSUITES

8.1 POURSUITES

Nous ne sommes partie à aucune poursuite et, à notre connaissance, aucune telle poursuite n'est envisagée.

9 MEMBRES DE LA DIRECTION ET AUTRES PERSONNES INTÉRESSÉES DANS DES OPÉRATIONS IMPORTANTES

À notre connaissance, au 1^{er} mars 2007, i) aucun de nos administrateurs ou dirigeants, ii) aucune personne ou société étant propriétaire réel, directement ou indirectement, de plus de 10 % de nos actions ordinaires, ou qui exerçaient un contrôle sur celles-ci, et iii) aucune partie associée ou affiliée des personnes ou sociétés auxquelles il est fait référence aux alinéas i) et ii) ci-dessus n'a eu un intérêt important, direct ou indirect, dans une opération au cours des trois derniers exercices terminés ou au cours de l'exercice en cours, qui a eu ou aura une incidence importante sur nous, à l'exception de ce qui suit :

En février 2006, le Fonds de Solidarité FTQ et SGF Santé Inc., qui tous deux détenaient plus de 10 % des actions ordinaires en circulation de la Société, ont exercé leur droit de convertir une partie de leur prêt à terme convertible en vertu d'une convention de prêt intervenue en 2003 entre la Société, le Fonds de Solidarité FTQ et SGF Santé Inc., selon laquelle chacun des actionnaires susmentionnés ont consenti à la Société un prêt d'un capital de 12,5 M\$ CAN. Au moment où le Fonds de Solidarité FTQ et SGF Santé Inc. ont converti le capital et l'intérêt dus en vertu de la convention de prêt convertible, la Société a émis à chacun 3 477 544 actions ordinaires conformément aux dispositions de la convention et d'ententes additionnelles. À la suite de la conversion et de l'émission d'actions décrites ci-dessus, il ne reste aucune dette payée en vertu de la convention de prêt.

10 AGENT DES TRANSFERTS ET AGENT CHARGÉ DE LA TENUE DES REGISTRES

10.1 AGENT DES TRANSFERTS ET AGENT CHARGÉ DE LA TENUE DES REGISTRES

Le nom et l'adresse de l'agent des transferts et l'agent chargé de la tenue des registres pour les actions ordinaires, la seule catégorie d'actions cotées en bourse, sont les suivants :

Société de fiducie Computershare du Canada
1500, rue University, 7^e étage
Montréal (Québec)
Canada H3A 3S8

11 CONTRATS IMPORTANTS

11.1 CONTRATS IMPORTANTS

À l'exception des contrats intervenus dans le cours normal des affaires, le seul contrat important conclu par nous pendant l'exercice terminé le 31 décembre 2006 est l'entente datée du 22 septembre 2006, selon laquelle la Société, Atrium et un certain nombre d'autres actionnaires vendeurs ont conclu une convention de prise ferme avec un syndicat de preneurs fermes dirigé par RBC Dominion valeurs mobilières Inc. prévoyant la vente par la Société et par ces autres actionnaires vendeurs aux preneurs fermes d'un total de 3 930 000 actions à droit de vote subalterne d'Atrium à un prix de 15,80 \$ CA l'action (la « convention de prise ferme »), et la Société a accepté de vendre aux preneurs fermes 3 485 000 actions à droit de vote subalterne d'Atrium. La clôture du placement secondaire prévu par la convention de prise ferme a eu lieu le 18 octobre 2006. On trouvera un exemplaire complet de la convention de prise ferme sur le site Internet de SEDAR à l'adresse www.sedar.com dans le profil de la Société.

12 INTÉRÊT DES EXPERTS ET INFORMATION SUR LE COMITÉ DE VÉRIFICATION

12.1 INTÉRÊT DES EXPERTS ET INFORMATION SUR LE COMITÉ DE VÉRIFICATION

Les vérificateurs de la Société, PricewaterhouseCoopers s.r.l./s.e.n.c.r.l., comptables agréés, ont préparé un rapport des vérificateurs en date du 2 mars 2007 relativement aux états financiers consolidés de la Société aux 31 décembre 2006 et 2005 et aux notes afférentes pour chacun des exercices compris dans la période de trois ans terminée le 31 décembre 2006. PricewaterhouseCoopers s.r.l./s.e.n.c.r.l. a confirmé son indépendance par rapport à la Société conformément aux règles de déontologie de l'Ordre des comptables agréés du Québec et aux règles de la Securities and Exchange Commission des États-Unis.

12.2 INFORMATIONS SUR LE COMITÉ DE VÉRIFICATION

Le *Règlement 52-110 sur le comité de vérification* (« Règlement 52-110 ») exige que les émetteurs fournissent dans leurs notices annuelles certaines informations relativement à l'existence, la charte et la composition de leur comité de vérification ainsi que la formation et l'expérience de ses membres. Les émetteurs sont aussi tenus de divulguer les honoraires versés aux vérificateurs externes. La charte du comité de vérification est présentée à l'annexe A de la présente notice annuelle et elle est également disponible sur le site Internet de la Société à l'adresse suivante : www.aeternazentaris.com.

COMPOSITION DU COMITÉ DE VÉRIFICATION

M^{me} Stormy Byorum, M. Gérard Limoges, FCA, qui est président du comité, et M. Pierre MacDonald sont les membres du comité de vérification de la Société. Chacun d'entre eux est indépendant et possède des compétences financières au sens du Règlement 52-110.

FORMATION ET EXPÉRIENCE PERTINENTE

La formation et l'expérience pertinente de chacun des membres du comité de vérification sont présentées ci-dessous :

Stormy Byorum – M^{me} Byorum agit à titre de Directrice générale principale chez Stephens Cori Capital Advisors, une société de services consultatifs stratégiques et financiers. Avant 1996, M^{me} Byorum a occupé différents postes chez Citicorp. M^{me} Byorum est titulaire d'une maîtrise en administration des affaires (MBA) de la University of Pennsylvania.

Gérard Limoges, FCA – M. Limoges a été vice-président du conseil et président adjoint d'Ernst & Young s.r.l. Canada jusqu'à sa retraite en septembre 1999. Après une carrière de 37 ans auprès de cette firme, M. Limoges agit maintenant à titre d'administrateur de diverses sociétés. M. Limoges a commencé sa carrière chez Ernst & Young à Montréal en 1962. Diplômé des Hautes Études Commerciales (HEC) de Montréal (Université de Montréal) en 1966, il obtient le titre de CA et devient ensuite associé d'Ernst & Young en 1971.

Pierre MacDonald – M. MacDonald était vice-président de la Société d'énergie de la Baie James. À ce titre, il était responsable des systèmes liés à l'administration, aux finances, au contrôle interne et à l'information. Puis, il a agi à titre de premier vice-président de la Banque de Montréal chargé de l'Est du Canada, où notamment il avait à revoir et à évaluer les états financiers et la solvabilité des emprunteurs issus d'un large éventail de secteurs. Il est devenu ensuite vice-président du conseil du Trésor du gouvernement du Québec. M. MacDonald a agi à titre de président du comité de vérification de Téléglobe Inc. pendant six ans. Il a récemment terminé un mandat de six ans en qualité de président du comité de gestion du risque et de membre du comité de vérification pour la société Exportation et développement Canada. M. MacDonald est titulaire d'un baccalauréat ès arts, d'un baccalauréat en commerce et d'une maîtrise en commerce décernés par l'Université Laval à Québec.

POLITIQUES ET PROCÉDURES D'APPROBATION PRÉALABLE

En vertu de l'annexe 52-110A1, la Société doit indiquer si son comité de vérification a adopté des politiques et procédures particulières pour l'attribution de contrats relatifs aux services non liés à la vérification et de préparer un sommaire de ces politiques et procédures. Le mandat du comité de vérification (voir l'annexe A de la présente notice) prévoit qu'il incombe à ce comité d'approuver tous les honoraires et toutes les modalités de la mission de vérification et également de réviser les politiques en ce qui a trait aux services non liés à la vérification fournis par les vérificateurs externes et, le cas échéant, le cadre de l'approbation préalable de ces services. Le comité de vérification délègue cette approbation préalable des honoraires pour les services non liés à la vérification au président du comité de vérification.

HONORAIRES POUR LES SERVICES DES VÉRIFICATEURS EXTERNES

En plus de s'occuper de la vérification des états financiers consolidés de la Société et de ses filiales, PricewaterhouseCoopers s.r.l./s.e.n.c.r.l. a fourni d'autres services à la Société et à ses filiales et leur a facturé les honoraires suivants pour chacun des deux derniers exercices. Les honoraires facturés pour l'exercice terminé le 31 décembre 2006 excluent les montants facturés par PricewaterhouseCoopers s.r.l./s.e.n.c.r.l. à l'ancienne filiale de la Société, Atrium, puisque le 18 octobre 2006, la Société a commencé à se départir de sa participation dans Atrium dans le cadre de la clôture d'un placement secondaire. Le 2 janvier 2007, elle a achevé la cession des actions en distribuant le reste de sa participation dans Atrium à l'ensemble de ses actionnaires.

HONORAIRES	EXERCICE TERMINÉ LE 31 DÉCEMBRE 2006 \$	EXERCICE TERMINÉ LE 31 DÉCEMBRE 2005 \$
Honoraires de vérification ¹	252 084	576 757
Honoraires pour services liés à la vérification ²	149 873	10 220
Honoraires pour services fiscaux ³	29 084	181 029
Autres honoraires ⁴	56 753	193 554 ⁵
TOTAL DES HONORAIRES :	487 794	961 560

1. Se rapporte au total des honoraires facturés par les vérificateurs externes de la Société pour les services de vérification.
2. Se rapporte au total des honoraires facturés pour les services de certification et services connexes rendus par les vérificateurs externes qui sont raisonnablement liés à l'exécution de la vérification ou de l'examen des états financiers de la Société et ne sont pas compris dans les honoraires visés en 1 ci-dessus, incluant les services professionnels fournis par les vérificateurs externes de la Société au titre de services-conseils en matière de comptabilité offerts dans le cadre d'opérations proposées ainsi que pour les normes de présentation comptables.
3. Se rapporte au total des honoraires facturés pour les services professionnels rendus par les vérificateurs externes de la Société en matière de conformité fiscale, conseils fiscaux et planification fiscale.
4. Se rapporte au total des honoraires facturés pour les produits et services fournis par les vérificateurs externes de la Société, autres que les services visés en 1, 2 et 3 ci-dessus.
5. Ces honoraires ont été principalement engagés en rapport avec la préparation d'un prospectus déposé en avril 2005 par Atrium, la filiale de la Société, dans le cadre de son premier appel public à l'épargne.

13 RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

13.1 RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

On trouvera des renseignements complémentaires, notamment la rémunération des administrateurs et des dirigeants, les prêts qui leur ont été consentis, le nom des principaux porteurs de nos titres et les titres pouvant être émis dans le cadre de régimes de rémunération en actions, dans notre circulaire de sollicitation de procurations par la direction datée du 9 mars 2007 et disponible sur le site de SEDAR à l'adresse www.sedar.com. Des renseignements financiers supplémentaires sont fournis dans nos états financiers et l'analyse par la direction pour l'exercice terminé le 31 décembre 2006.

Toute l'information intégrée par renvoi à la présente notice annuelle provient d'un des documents d'information continue que nous déposons auprès des autorités canadiennes en matière de valeurs mobilières et qui sont disponibles sur le site de SEDAR à l'adresse www.sedar.com. Quand un passage de la présente notice annuelle intègre par renvoi de l'information provenant d'un de nos autres documents d'information continue, ce passage inclut un renvoi spécifique au document d'où provient l'information, ainsi qu'une indication de la page ou de la section.

14 DÉCLARATIONS PROSPECTIVES

14.1 DÉCLARATIONS PROSPECTIVES

Certaines déclarations faites dans le présent document sont de nature prospective. On reconnaît généralement les déclarations prospectives à l'emploi de termes de nature prospective tels que « pouvoir », « s'attendre », « avoir l'intention », « estimer », « prévoir », « planifier », « croire » ou « continuer » ou à l'emploi de leur négation, de variantes de ces termes ou de termes similaires ainsi qu'à l'emploi du futur. Les déclarations prospectives comportent des risques et incertitudes connus ou non, susceptibles de faire en sorte que les résultats réels des prochains exercices diffèrent de façon importante

des résultats prévus. Ces risques incluent notamment la conjoncture de l'industrie pharmaceutique et des industries qui y sont liées, la situation générale de l'économie, les modifications à la réglementation gouvernementale, les changements dans le secteur des soins de santé, les facteurs concurrentiels dont ceux influençant les frais de recherche et développement ou l'accessibilité des marchés pour les produits de la Société. Les lecteurs sont avertis de ne pas trop se fier à ces énoncés prospectifs, qui ne reflètent l'analyse par la direction qu'à la date des présentes.

Rien ne garantit que les plans, les intentions ou les attentes qui sous-tendent ces énoncés prospectifs se matérialiseront. Bien que la Société s'attende à ce que des événements et faits nouveaux ultérieurs puissent donner lieu à des changements de position, la Société ne s'engage pas à mettre à jour les énoncés prospectifs. Tous les énoncés prospectifs qui figurent dans le présent document sont expressément visés par cet avertissement. Les énoncés prospectifs qui figurent dans le présent document sont faits à la date des présentes et la Société ne s'engage aucunement à mettre à jour publiquement ces énoncés prospectifs, que ce soit à la lumière de nouveaux renseignements, d'événements futurs ou de toute autre circonstance.

ANNEXE A

CHARTRE DU COMITÉ DE VÉRIFICATION

1. BUTS ET OBJECTIFS GENERAUX

Le comité de vérification (le « comité ») aidera le conseil à s'acquitter de ses responsabilités de supervision. Le comité examinera le processus de présentation de l'information financière, le système de contrôle interne, la gestion des risques financiers, le processus de vérification et les procédés appliqués par l'entreprise pour superviser le respect des lois et règlements et de son propre code de conduite. Dans l'exécution de ses fonctions, le comité entretiendra de bonnes relations avec le conseil d'administration, la direction ainsi qu'avec les vérificateurs externes. Pour remplir son rôle, chaque membre du comité devra parfaitement comprendre ses responsabilités ainsi que les activités, l'exploitation et les risques de l'entreprise.

Le comité joue un rôle de supervision et, même s'il a les responsabilités et les pouvoirs énoncés dans la présente charte, il n'est pas chargé de planifier ou de réaliser des vérifications, ni de déterminer si les états financiers de la Société sont complets, exacts et conformes aux principes comptables généralement reconnus, ni d'appliquer des systèmes de contrôles internes et de procédures. Ces responsabilités incombent à la direction et aux vérificateurs externes.

2. POUVOIRS

Le conseil autorise le comité de vérification, dans les limites de ses responsabilités, à :

- accomplir les activités qui entrent dans le cadre de sa charte;
- engager un avocat indépendant et d'autres conseillers au besoin pour l'aider à remplir ses tâches;
- fixer et payer la rémunération des conseillers qu'il emploie;
- assurer au besoin la présence de dirigeants de la Société aux réunions;
- avoir un accès complet aux membres de la direction, aux employés et à l'information pertinente;
- communiquer directement avec les vérificateurs externes.

3. COMPOSITION

- Le comité de vérification sera formé de trois membres, dont tous seront des administrateurs n'occupant aucune fonction de direction.

- Chaque membre devra être en mesure de fournir un apport utile au comité.
- Tous les membres devront être indépendants de la direction.
- Tous les membres devront posséder des compétences financières.
- Le président du comité de vérification sera nommé par le conseil de temps à autre.
- La durée du mandat des membres sera d'un an.
- Le quorum requis pour toute réunion sera de deux membres.
- Le secrétaire du comité de vérification sera le secrétaire de la Société ou toute autre personne nommée par le conseil.

4. RÉUNIONS

- S'il le juge nécessaire, le comité de vérification pourra inviter d'autres personnes (tels le vice-président exécutif et chef de l'exploitation et le vice-président et chef de la direction financière).
- Les vérificateurs externes seront invités, au besoin, à faire des exposés au comité de vérification.
- Le comité se réunira au moins quatre fois par année. Des réunions spéciales pourront être tenues au besoin. Les vérificateurs externes pourront convoquer les membres en réunion s'ils le jugent nécessaire.
- Le comité de vérification tiendra une réunion avec les vérificateurs externes au moins une fois par année sans la présence de la direction.
- Le procès-verbal de chaque réunion sera dressé.

5. RÔLES ET RESPONSABILITÉS

A. Information financière

- i) Analyser les principales questions de comptabilité et de présentation de l'information financière, incluant les plus récentes prises de position de nature professionnelle ou réglementaire, et comprendre leurs répercussions sur les états financiers.
- ii) S'enquérir, auprès de la direction et des vérificateurs externes, des principaux risques auxquels l'entreprise est exposée ainsi que des mesures visant à les contrer.
- iii) Examiner et réviser les états financiers intermédiaires non vérifiés, les états financiers annuels vérifiés ainsi que tout document relié à ces états financiers, dont le rapport des vérificateurs externes, avant qu'ils ne soient déposés ou diffusés. Déterminer s'ils sont complets et conformes aux renseignements dont disposent les membres du comité et juger s'ils reflètent des principes comptables appropriés et recommander leur approbation par le conseil d'administration.
- iv) Examiner, réviser et recommander leur approbation par le conseil d'administration, tout document de l'information financière vérifiée ou non qui doit être diffusée, y compris le rapport de gestion, toutes les sections du rapport annuel et les communiqués de presse concernant les résultats annuels et intermédiaires, et déterminer si les informations qu'ils renferment sont

compréhensibles et conformes à ce que les membres du comité connaissent de l'entreprise et de ses activités.

- v) Examiner et réviser la conformité des attestations par le président et chef de la direction et le chef de la direction financière, des contrôles et procédures de présentation d'information de la Société et l'attestation par la direction des rapports financiers.
- vi) Porter une attention particulière aux opérations complexes et/ou inhabituelles, telles celles donnant lieu à des charges de restructuration et les informations sur les instruments dérivés.
- vii) Se concentrer sur les questions qui font appel à la subjectivité, dont l'évaluation d'éléments d'actif et de passif, les garanties, la responsabilité en matière de produits ou d'environnement, les provisions constituées en raison de litiges et autres engagements et éventualités.
- viii) Rencontrer la direction et les vérificateurs externes afin de passer en revue les états financiers et les résultats de la vérification.
- ix) Considérer le traitement de la direction envers les ajustements proposés suite à la vérification par les vérificateurs.
- x) Veiller à ce que les vérificateurs externes communiquent certaines questions importantes au comité.
- xi) Être informé de la façon dont la direction prépare et résume l'information financière intermédiaire, de la mesure dans laquelle les vérificateurs externes analysent l'information financière intermédiaire et si cette analyse est effectuée avant ou après l'émission.
- xii) Rencontrer les membres de la direction et, si une analyse a été effectuée avant l'émission, les vérificateurs externes, soit au téléphone ou en personne, afin de passer en revue les états financiers intermédiaires et les résultats de l'analyse.
- xiii) Évaluer si les états financiers intermédiaires et les informations préliminaires présentent une image fidèle et demander à la direction de confirmer ce qui suit:
 - les résultats financiers réels de la période intermédiaire s'approchent des résultats budgétisés ou prévus;
 - les variations des ratios financiers des états financiers intermédiaires reflètent les changements survenus dans l'exploitation de l'entreprise et ses modes de financement;
 - les principes comptables généralement reconnus ont été appliqués de manière uniforme;
 - les pratiques de comptabilité ou de présentation de l'information financière ont été ou devraient être modifiées;
 - des événements ou opérations d'importance ou inhabituels ont eu lieu;
 - des contrôles exercés sur les finances ou l'exploitation fonctionnent efficacement;
 - la Société respecte les modalités des conventions de prêt ou des engagements contractuels à l'égard des titres;
 - les annonces des résultats préliminaires et les états financiers intermédiaires renferment des informations pertinentes et appropriées.
- xiv) Veiller à ce que les vérificateurs externes communiquent certaines questions importantes au comité.

B. Vérification externe

- i) Examiner la qualification professionnelle des vérificateurs (y compris la formation et l'expérience des associés et du personnel de vérification).

- ii) Évaluer l'indépendance du vérificateur externe et toute possibilité de conflit d'intérêts.
- iii) Analyser chaque année le rendement des vérificateurs externes et formuler des recommandations au conseil concernant leur rémunération, leur nomination, la prolongation et la résiliation de leur engagement.
- iv) Superviser le travail des vérificateurs externes, incluant toute résolution de désaccord entre la direction et les vérificateurs externes au sujet de l'information financière.
- v) S'assurer de recevoir des rapports périodiques des vérificateurs externes.
- vi) Examiner le plan de vérification et les méthodes proposées par les vérificateurs externes pour l'année en cours, compte tenu de la situation actuelle de la Société et des changements apportés à la réglementation et à d'autres exigences.
- vii) Tenir annuellement, ou plus fréquemment si requis, des séances privées avec les vérificateurs externes en l'absence de la direction afin de discuter de toute question relative au contrôle interne et à l'exactitude des états financiers, de toute lacune rencontrée dans l'exécution de leur mandat de vérification ou au niveau de l'accès à l'information requise, de la qualité du personnel financier, du niveau de collaboration obtenue de la direction, des divergences d'opinion ou autres différends importants non résolus.
- viii) Discuter avec le vérificateur externe de la pertinence des règles comptables appliquées dans les rapports financiers de la Société et voir si elles sont considérées comme équilibrées, trop poussées ou trop prudentes.
- ix) Approuver toutes les dépenses et modalités relatives à l'engagement de vérificateurs, et analyser les politiques concernant l'offre de services autres que la vérification par les vérificateurs externes ainsi que, au besoin, les règles régissant l'approbation préalable de ces services.
- x) S'assurer que la Société a une politique appropriée concernant l'engagement, à des postes cadres, de vérificateurs externes qui ont quitté leur cabinet.

C. Contrôle interne

- i) Évaluer si la direction inculque une « culture axée sur le contrôle » en faisant comprendre l'importance du contrôle interne et de la gestion des risques et en s'assurant que tous les employés connaissent leur rôle et leurs responsabilités en ce domaine.
- ii) Comprendre les contrôles et processus établis par la direction afin de s'assurer que l'information financière produite à partir des systèmes financiers en place soit conforme aux normes et exigences applicables et soit soumise à une analyse appropriée de la part de la direction.
- iii) Avoir la certitude que des procédures sont en place pour examiner la communication au public, par la Société, de tout autre information financière.
- iv) Connaître les secteurs qui comportent actuellement des risques financiers et la façon dont ces risques sont gérés par la direction.
- v) Déterminer comment la direction s'acquitte de ses responsabilités en matière de sécurité des systèmes et applications informatiques et quels sont les plans d'urgence en vue du traitement de l'information financière en cas de défaillance des systèmes.

- vi) Déterminer si la direction suit les recommandations faites par les vérificateurs externes relativement au contrôle interne.
- vii) Déterminer, avec l'aide des vérificateurs externes, si des fraudes ou des gestes illégaux ont été commis et si le contrôle interne comporte des lacunes et examiner toute question connexe.
- viii) Établir des procédures pour 1) recevoir, conserver et traiter des plaintes reçues par la Société au sujet de la comptabilité, des contrôles internes ou de la vérification et 2) permettre aux employés de la Société de soumettre de façon confidentielle et anonyme leurs préoccupations touchant des points discutables en matière de comptabilité ou de vérification.

D. Régie d'entreprise

- i) Évaluer l'efficacité du système utilisé pour assurer le respect des lois et règlements et analyser les résultats de toute enquête et les procédés qu'applique la direction (incluant les mesures disciplinaires) en cas d'actes frauduleux ou de non-conformité.
- ii) Obtenir régulièrement de la direction et des conseillers juridiques de la Société des rapports concernant les questions de conformité.
- iii) S'assurer que toutes les questions de conformité à la réglementation ont été prises en compte dans l'élaboration des états financiers.
- iv) Examiner les conclusions de tout examen mené par des organismes de réglementation.
- v) S'assurer qu'un code de conduite a été mis par écrit et que les employés en sont informés.
- vi) Réviser régulièrement le contenu du code de conduite et s'assurer que les employés soient informés des amendements.
- vii) Déterminer si la direction utilise un ton approprié en communiquant l'importance du code de conduite et les lignes directrices régissant les pratiques commerciales.
- viii) Passer en revue le programme de surveillance de la conformité au code de conduite.
- ix) Obtenir régulièrement des comptes rendus sur la conformité de la direction et de l'avocat général.

E. Autres responsabilités

- i) Rencontrer séparément les vérificateurs externes et les membres de la direction afin de discuter de toute question que le comité ou ces groupes estiment devrait faire l'objet de discussions privées.
- ii) S'assurer que les importantes observations ou recommandations faites par les vérificateurs externes sont reçues et discutées en temps voulu.
- iii) Avec l'avocat de la Société, passer en revue toute question juridique susceptible d'avoir une incidence importante sur les états financiers.
- iv) Analyser les politiques et procédures qui régissent le traitement des dépenses des dirigeants et de leurs avantages accessoires.

- v) Si les circonstances l'exigent, ouvrir des enquêtes spéciales et engager un avocat ou un expert au besoin.
- vi) Assumer des fonctions de surveillance sur demande de l'ensemble du conseil.
- vii) Informer régulièrement le conseil des activités du comité et faire des recommandations pertinentes.
- viii) S'assurer que le conseil est au courant de toute question pouvant avoir une incidence importante sur la situation financière de la Société ou sur ses activités.
- ix) Préparer tout rapport exigé par la législation ou par les règles de cotation à la Bourse, ou demandé par le conseil, par exemple un rapport sur les activités du comité de vérification ou les tâches à inclure dans la section concernant la gouvernance d'entreprise dans le rapport annuel.
- x) Préparer et réviser avec le conseil, de la manière que le comité juge appropriée, une évaluation du rendement annuel du comité et de ses membres qui compare son rendement avec les exigences énoncés dans la présente charte.
- xi) Analyser la charte du comité de vérification chaque année et la mettre à jour.
- xii) Discuter avec le conseil de tout changement à apporter à la charte et s'assurer que la charte et ses modifications sont approuvées par le conseil.

Révisée et approuvée le conseil d'administration le 28 février 2006.