

No de l'étude : <b>200242-05A</b>	Type : <input type="checkbox"/> Bio. <input checked="" type="checkbox"/> Phase 1	Version : <b>02</b>				
Médicament: NS101		Compensation : <b>4800\$</b>				
<b>Dose donnée:</b> 6.0 mg/kg poids corporel (solution par infusion 25mg/ml ou placebo)	<b>Thérapie/Description :</b> Médicament en développement pour le traitement des maladies neurodégénératives ( <i>affections du cerveau et/ou de la moelle épinière, où une perte de cellules cérébrales</i> ), y compris la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique et les lésions de la moelle épinière.					
<p>Date de début screening : <b>21 -FEB-2022</b> (28 jours)</p> <p>Tests particuliers SCR : test S-STS, Signes vitaux orthostatiques, cholestérol total et triglycérides.</p> <p>Temps de jeûne requis : <b>12h</b> au screening, <b>12h</b> au jour – 1 et <b>4h</b> au check-in</p>						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #cccccc;"> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Population</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Description de l'étude clinique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">           Participants et Réserves : <b>2 + 3 (Sentinelles)</b>            Sexe : <input checked="" type="checkbox"/> Hommes <input type="checkbox"/> Femmes  <b>Age :</b> entre <b>18</b> et <b>55 ans</b> inclusivement  <b>IMC :</b> entre <b>18.5</b> et <b>29.9 kg/m<sup>2</sup></b> inclusivement  <input type="checkbox"/> Fumeur <input checked="" type="checkbox"/> Non-Fumeur <b>(6 mois au moment du screening)</b> </td> <td style="padding: 5px;">           Nombre de Périodes : <b>1</b>            Nombre de visites de retours : <b>6</b>            Volume sanguin : <b>250 mL</b>            Prélèvements sanguins : <b>21</b> (11 par cathéter)            Prélèvements de nuit : <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non         </td> </tr> </tbody> </table>			Population	Description de l'étude clinique	Participants et Réserves : <b>2 + 3 (Sentinelles)</b> Sexe : <input checked="" type="checkbox"/> Hommes <input type="checkbox"/> Femmes <b>Age :</b> entre <b>18</b> et <b>55 ans</b> inclusivement <b>IMC :</b> entre <b>18.5</b> et <b>29.9 kg/m<sup>2</sup></b> inclusivement <input type="checkbox"/> Fumeur <input checked="" type="checkbox"/> Non-Fumeur <b>(6 mois au moment du screening)</b>	Nombre de Périodes : <b>1</b> Nombre de visites de retours : <b>6</b> Volume sanguin : <b>250 mL</b> Prélèvements sanguins : <b>21</b> (11 par cathéter) Prélèvements de nuit : <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
Population	Description de l'étude clinique					
Participants et Réserves : <b>2 + 3 (Sentinelles)</b> Sexe : <input checked="" type="checkbox"/> Hommes <input type="checkbox"/> Femmes <b>Age :</b> entre <b>18</b> et <b>55 ans</b> inclusivement <b>IMC :</b> entre <b>18.5</b> et <b>29.9 kg/m<sup>2</sup></b> inclusivement <input type="checkbox"/> Fumeur <input checked="" type="checkbox"/> Non-Fumeur <b>(6 mois au moment du screening)</b>	Nombre de Périodes : <b>1</b> Nombre de visites de retours : <b>6</b> Volume sanguin : <b>250 mL</b> Prélèvements sanguins : <b>21</b> (11 par cathéter) Prélèvements de nuit : <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #cccccc;"> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Procédures</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Restrictions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">           Signes vitaux : <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non            ECG : <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non            Déjeuner critique : <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non            Heure début du dosing : <b>07:00</b> </td> <td style="padding: 5px;">           Contraceptifs hormonaux : N/AP            Restrictions tabac : N/AP  <b>Restriction d'activités physiques :</b> Rester couché sur le dos et éviter de dormir environ 1 heure avant le début de la perfusion jusqu'à 4 heures après le début de la perfusion.   <i>*Attention ne pas oublier les effets secondaires</i> </td> </tr> </tbody> </table>			Procédures	Restrictions	Signes vitaux : <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ECG : <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Déjeuner critique : <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Heure début du dosing : <b>07:00</b>	Contraceptifs hormonaux : N/AP Restrictions tabac : N/AP <b>Restriction d'activités physiques :</b> Rester couché sur le dos et éviter de dormir environ 1 heure avant le début de la perfusion jusqu'à 4 heures après le début de la perfusion.  <i>*Attention ne pas oublier les effets secondaires</i>
Procédures	Restrictions					
Signes vitaux : <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ECG : <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Déjeuner critique : <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Heure début du dosing : <b>07:00</b>	Contraceptifs hormonaux : N/AP Restrictions tabac : N/AP <b>Restriction d'activités physiques :</b> Rester couché sur le dos et éviter de dormir environ 1 heure avant le début de la perfusion jusqu'à 4 heures après le début de la perfusion.  <i>*Attention ne pas oublier les effets secondaires</i>					
<b>Critères de sélection spécifique</b>						
<p><b>Critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avoir un poids minimum de 50 kg.</li> <li>- <b>CONTRACEPTION :</b> Les hommes sexuellement actifs avec une partenaire féminine en âge de procréer (<i>Les femmes en âge de procréer sont définies comme des femmes qui ne sont ni ménopausées ni chirurgicalement stérile</i>) doivent utiliser une <u>méthode de contraception à double barrière</u> pendant l'étude et acceptez de continuer à utiliser la contraception pendant au moins 90 jours après la dernière dose du médicament à l'étude.       <ul style="list-style-type: none"> <li>• Condom + Contraceptives hormonaux depuis 4 semaines avant le check-in</li> <li>• Condom + spermicide + diaphragme ou cap cervicale</li> <li>• Condom + Stérilet avec ou sans hormones</li> </ul> </li> <li>- Les hommes doivent accepter de ne pas donner de sperme jusqu'à 90 jours après la dernière étude administration de médicaments.</li> </ul>						

*Ce document est confidentiel.*

### Critères d'exclusion spécifiques :

-Les personnes qui suivent un régime spécial ou qui ont perdu plus de 5 kg dans le mois précédent la visite de screening dû à un régime pour perdre du poids ne sont pas admises. **Une trop grande différence entre le poids au screening et celui à l'accueil, pourrait entraîner le retrait du sujet au check-in.**

-Histoire de consommation régulière de caféine (+ de 3 tasses par jour) dans les 6 derniers mois avant l'examen médical.

-Histoire de dyscrasie sanguine, par exemple : thrombocytopénie, thrombocytémie ou complications thromboemboliques veineuses ou artérielles.

-Histoire de troubles lymphatiques

-Histoire d'hypertriglycéridémie

-Histoire ou antécédents de tumeur maligne Cancer).

-Antécédents importants de convulsions, traumatisme crânien antérieur, schizophrénie, trouble schizo-affectif ou trouble bipolaire.

### -Histoire d'asthme

### -Histoire d'urticaire

### -Histoire d'rhinite allergique

### Cohorte 5 et 6 : tous les sujets vont avoir une ponction lombaire sur étude

### Critères d'exclusion liés à la ponction lombaire:

- Conditions médicales dans lesquelles une ponction lombaire est contre-indiquée, y compris coagulopathie, thrombocytopénie, chirurgie antérieure de la colonne lombaire, ou tout autre facteur qui empêche une ponction lombaire sécuritaire de l'avis de l'Enquêteur.
- Hypersensibilité aux anesthésiques, tels que la lidocaïne, ou à l'un de ses composants.

Préparé à partir du protocole/FCÉ : 01-NOV-2021 Amendment I	Responsable d'études cliniques : Sébastien Couture
Préparé par (Initiales/date) :	Révisé par (Initiales/date) :
<b>Sommaire des révisions du document</b>	
Version	Changement par rapport à la version précédente
02	Nouvelle indemnité / Critère EEG enlevé.

## Calendrier du participant Participant Calendar

Responsable de projet clinique : Sébastien Couture (418-688-5325) cell. 581-305-1385  
*/ Clinical Study Manager*

No d'étude : 200242-05A  
*/ Study No.*

Confinement et visite(s) de retour <i>/ Confinement and return visit(s)</i>	Mars / March 2022	Avril / April 2022	Mai / May 2022
Légende / Legend	D L M M J V S S M T W T F S	D L M M J V S S M T W T F S	D L M M J V S S M T W T F S
■ Durée du confinement / Confinement Duration	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
Admission: Entre 16:00 et 17:00. <i>Check-in: Between 16:00 &amp; 17:00</i>			
Sortie: entre 07:30 & 09:30 <i>Check-out: between 07:30 &amp; 09:30AM</i> for each period			

**Avertissement:** Vous devez vous présenter à chaque visite de retour dans un intervalle de 30 minutes avant ou après l'heure à laquelle vous avez pris le médicament de l'étude. Les heures du tableau suivant sont à titre indicatif seulement:

**Warning:** You must be present for all your return visits within 30 minutes before and after the time you received the study medication. The following table is for guidance only:

Période(s) / Period(s)	Test Covid/ Covid testing	Jour -1/ Day -1 Entre / Between (06:15 & 07:30)	Jour 5/ Day 5 Entre / Between (06:30 & 07:30)	Jour 8/ Day 8 Entre / Between (06:30 & 08:00)
1	19/Mar/2022	21/Mar/2022	26/Mar/2022	29/Mar/2022
	Jour 15/ Day 15 Entre / Between (06:30 & 08:00)	Jour 22/ Day 22 Entre / Between (06:30 & 08:00)	Jour 29/ Day 29 Entre / Between (06:30 & 08:00)	Jour 60/ Day 60 Entre / Between (06:30 & 08:00)
	05/Apr/2022	12/Apr/2022	19/Apr/2022	20/May/2022

### Restrictions

#### Légende / Legend

■ Durée de la restriction / Restriction Duration

Médicaments sous prescription <i>(14 jours avant la prise du médicament jusqu'à la fin de l'étude)</i>	Mars / March 2022	Avril / April 2022	Mai / May 2022
Prescription medication <i>(from 14 days prior to dosing until the end of study)</i>	D L M M J V S S M T W T F S	D L M M J V S S M T W T F S	D L M M J V S S M T W T F S
■ Tout vaccin, incluant le vaccin COVID-19 <i>(14 jours avant la prise du médicament jusqu'à la fin de l'étude)</i>	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
■ Any vaccination, including COVID-19 vaccine <i>(from 14 days prior to dosing until the end of study)</i>	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
■ Médicaments en vente libre <i>(7 jours avant la prise du médicament jusqu'à la fin de l'étude)</i>	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
■ Over-the-counter products <i>(from 7 days prior to dosing until the end of study)</i>	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
■ Produits de santé naturels (incluant les plantes médicinales tel le millepertuis, les produits homéopathiques, remèdes traditionnels, probiotiques, suppléments alimentaires tels que les vitamines, minéraux, acides aminés, acides gras essentiels, suppléments d'ail, omega-3, suppléments de protéines utilisés dans les sports, pastilles pour la gorge) <i>(7 jours avant la prise du médicament jusqu'à la fin de l'étude)</i>	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
■ Natural products (including herbal remedies such as St. John's wort, homeopathic products, traditional medicines, probiotics, food supplements such as vitamins, minerals, amino acids, essential fatty acids, garlic supplements, omega-3, protein supplements used in sports, throat lozenges) <i>(from 7 days prior to dosing until the end of study)</i>	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

**Restrictions**

**Légende / Legend**

**█** Durée de la restriction / Restriction Duration

**Produits à base d'alcool (ex.: alcool, rince-bouche)**  
 (24 heures avant l'admission, et 24 heures avant chaque visite de retour)

**Alcohol-based products (e.g. alcohol, mouthwash)**  
 (from 24 hours prior to check-in, and 24 hours prior to any study assessment visit.)

**Mars / March 2022**

D	L	M	M	J	V	S
S	M	T	W	T	F	S

01 02 03 04 05

06 07 08 09 10 11 12

13 14 15 16 17 18 19

20 21 22 23 24 25 26

27 28 29 30 31

**Avril / April 2022**

D	L	M	M	J	V	S
S	M	T	W	T	F	S

01 02

03 04 05 06 07 08 09

10 11 12 13 14 15 16

17 18 19 20 21 22 23

24 25 26 27 28 29 30

**Mai / May 2022**

D	L	M	M	J	V	S
S	M	T	W	T	F	S

01 02 03 04 05 06 07

08 09 10 11 12 13 14

15 16 17 18 19 20 21

22 23 24 25 26 27 28

29 30 31

**Aliments ou boissons contenant de la caféine et xantine (comme du café, du thé, du chocolat, des boissons au cola ou des produits décaféinés) ou des boissons énergétiques**  
 (48 heures avant la prise du médicament jusqu'à la fin du séjour en clinique)

**Products or drinks containing caffeine and xanthine (e.g. coffee, tea, chocolate, cola drinks or decaffeinated products) or energy drinks.**  
 (from 48 hours prior to dosing until the end of study clinic stay)

**Mars / March 2022**

D	L	M	M	J	V	S
S	M	T	W	T	F	S

01 02 03 04 05

06 07 08 09 10 11 12

13 14 15 16 17 18 19

20 21 22 23 24 25 26

27 28 29 30 31

**Avril / April 2022**

D	L	M	M	J	V	S
S	M	T	W	T	F	S

01 02

03 04 05 06 07 08 09

10 11 12 13 14 15 16

17 18 19 20 21 22 23

24 25 26 27 28 29 30

**Mai / May 2022**

D	L	M	M	J	V	S
S	M	T	W	T	F	S

01 02 03 04 05 06 07

08 09 10 11 12 13 14

15 16 17 18 19 20 21

22 23 24 25 26 27 28

29 30 31

**Nourriture contenant des graines de pavot (muffins, bagels et gâteaux)**  
 (24 heures avant l'admission)

**Food containing poppy seeds (muffins, bagels and cakes)**  
 (from 24 hours prior to check-in)

**Mars / March 2022**

D	L	M	M	J	V	S
S	M	T	W	T	F	S

01 02 03 04 05

06 07 08 09 10 11 12

13 14 15 16 17 18 19

20 21 22 23 24 25 26

27 28 29 30 31

**Avril / April 2022**

D	L	M	M	J	V	S
S	M	T	W	T	F	S

01 02

03 04 05 06 07 08 09

10 11 12 13 14 15 16

17 18 19 20 21 22 23

24 25 26 27 28 29 30

**Mai / May 2022**

D	L	M	M	J	V	S
S	M	T	W	T	F	S

01 02 03 04 05 06 07

08 09 10 11 12 13 14

15 16 17 18 19 20 21

22 23 24 25 26 27 28

29 30 31

**Notes supplémentaires/ Additional Notes :**

2 participants/ participants, et/ and 3 stand-by

Début du screening/ Start of screening : 21-FEB-2022

Heure du dosing/ Time of dosing : 07:00 (Approx. pour sujet 01 for subject 01)

Montant PK1/ Amount for PK1 : 60\$ remis le/ given on 24-MAR-2022 AM

Montant Jour 15/ Amount for Day 15 : 500\$ remis le/ given on 05-APR-2022 AM

Montant Jour 29/ Amount for Day 29 : 500\$ remis le/ given on 19-APR-2022 AM

Montant Jour 60/ Amount for Day 60 : 3740\$ remis le/ given on 20-MAY-2022 AM

Compensation totale/ Total compensation : 4800\$

La compensation en lien avec les tests COVID sera ajouté à ce montant sur le chèque final, ou en espèces selon la visite/ Compensation related to COVID testing will be added on the final check, or given in cash depending on the visit.

Vous devriez éviter les repas à haute teneur en gras lors des journées d'admission à la clinique. / You should avoid eating high fat meals on check-in days at the clinic.

**Vous devez être à jeun depuis au moins 12H avant la visite jour -1 AM et 4H avant l'entrée sur l'étude / You must be fasting for at least 12 hours before Day -1 AM and 4 hours before the study check-in.**

**Vous devez être à jeun depuis au moins 12H avant les visites des jours 8, 15, 29 et 60 (17 et 24 Janvier 2022, 07 Février 2022 et 10 Mars 2022) / You must be fasting for at least 12 hours before the visits on days 8, 15, 29 and 60 (17 and 24 January 2022, 07 February 2022 and 07 March 2022)**

Veuillez prendre note qu'il est possible que votre étude soit jumelée à un autre projet dans la même unité clinique. / Please take note that there is a possibility that your study will be co-housed with another study in the same clinical unit.

Préparé par/ Prepared by /Date : JOFB 27-JAN-2021

Révisé par/ Reviewed by /Date : JETR 27-JAN-2022

Préparé à partir du protocole (date de version)/ Prepared with protocol (version date) : 01-NOV-2021 Amendment I

Notes au dossier (date de version)/ Notes to file (version date) : protocol administrative letter 03-Dec-2021

### 3. Synopsis of Protocol

<b>Project No.:</b>	200242
<b>Sponsor Protocol No.:</b>	NS101_P1_01
<b>Study Title:</b>	A phase 1, randomized, placebo-controlled, double-blind, single ascending dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous NS101 infusion in healthy volunteers
<b>Study Drug:</b>	NS101 solution for infusion
<b>Study Phase and Type:</b>	Phase 1 – First-in-Human (FIH) Single Ascending Dose (SAD)
<b>Objectives:</b>	<p><b><u>Primary objective:</u></b></p> <p>To assess the safety and tolerability of NS101 following intravenous (IV) administration of single ascending doses in healthy subjects.</p> <p><b><u>Secondary objectives:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To characterize the pharmacokinetic (PK) profile of NS101 in serum and NS101 concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) following single IV infusion doses in healthy subjects.</li> <li>• To characterize the pharmacodynamic (PD) profile of NS101 through FAM19A5 in plasma and FAM19A5 concentrations in CSF following single IV infusion doses in healthy subjects.</li> <li>• To evaluate the immunogenicity profile of NS101.</li> </ul>
<b>Study Endpoints</b>	<p><b><u>Primary endpoints:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence, nature, relatedness, and severity of adverse events (AEs).</li> <li>• Changes in vital signs measurements, physical examination, clinical laboratory test findings, and 12-lead-ECG results.</li> </ul> <p><b><u>Secondary endpoints:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum PK parameters for NS101 will include: AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>inf</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>½ el</sub>, K<sub>el</sub>, Cl, and V<sub>z</sub>.</li> <li>• Concentrations of NS101 in CSF.</li> <li>• Serum to CSF ratio of NS101 concentrations.</li> <li>• Immunogenicity of NS101, measured as the number and percentage of subjects who develop detectable Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb).</li> </ul> <p><b><u>Exploratory endpoints:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose-response profile of NS101 on quantitative electroencephalogram (qEEG) parameters.</li> <li>• Effect (E): variation of level of FAM19A5 (<math>\Delta</math> FAM19A5) following administration of NS101: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PD: Change in baseline of FAM19A5 levels</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ PD parameters in plasma: AUEC<sub>0-t</sub>, E<sub>max</sub>, TE<sub>max</sub>.</li> <li>○ Concentrations of FAM19A5 in CSF.</li> </ul>
<b>Study Design:</b>	<p>This will be a single center, Phase 1, double-blind, randomized, placebo-controlled, sequential SAD study, consisting of 6 cohorts (Cohorts 1 to 6).</p>
<b>Subjects:</b>	<p>Up to 60 healthy adult males, <math>\geq 18</math> and <math>\leq 55</math> years of age, are planned to be enrolled in the study.</p> <p>The study will consist of 6 cohorts (Cohorts 1 to 6, 1 cohort per dose level). Each cohort will include 8 subjects (6 subjects receiving a single dose of the study drug NS101 and 2 subjects receiving a single dose of a matching placebo), for a total of 48 subjects planned for evaluation. All cohorts will receive the study drug under fasting conditions.</p> <p>For all cohorts, a staggered dosing schedule will be used and will include 2 sentinel subjects (1 active and 1 placebo) dosed initially (a minimum of 1 hour apart between end of infusion of first sentinel and start of infusion for second sentinel), and the remaining subjects dosed no sooner than 48 hours after the start of sentinel dosing.</p> <p>Cohorts will be dosed sequentially in an ascending design, with at least 14 days between sentinel dosing of each dose level. When safety/tolerability results from the Day 8 visit for the last subject in a cohort (e.g., Cohort 1), as well as available PK data up to 48 hours post-start of infusion, are available, safety parameters will be evaluated by a Safety Review Committee (SRC) to determine the overall safety of that dose level before proceeding to the next dose level.</p> <p>The SRC (composed of at least the Investigator, one medically qualified Sponsor representative and an independent medical monitor) will review the safety, tolerability, and available PK data in order to make decisions regarding continuation of the study at the next prescribed dose level, decreasing the next dose level, repeating a dose level, or not evaluating any additional dose level, based on consideration of the clinical significance of several safety and tolerability parameters.</p> <p>The SRC meeting will be held after at least 7 subjects from the same cohort have been dosed and followed up until the safety and tolerability data have been collected up to <math>7\pm 1</math> days post-infusion for non-sentinels (approximately <math>9\pm 1</math> days for sentinels) are available.</p> <p>Subjects who withdraw or are withdrawn from the study after dosing, for reasons other than safety and tolerability, may be replaced after consultation between the SRC members. The total number of subjects dosed (including potential replacement subjects) will remain within a maximum of 10 subjects per cohort.</p> <p>Based on the results of this SAD study, more cohorts and/or additional parts, such as multiple ascending dose evaluations, may be performed. These evaluations would occur only following a protocol amendment.</p>
<b>Inclusion/Exclusion Criteria:</b>	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Male, non-smokers (no use of tobacco or nicotine products within 6 months prior to screening), <math>\geq 18</math> and <math>\leq 55</math> years of age, with BMI <math>&gt;18.5</math> and <math>&lt;30.0 \text{ kg/m}^2</math> and body weight <math>\geq 50.0 \text{ kg}</math> for males.</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"><li>2) Healthy as defined by:<ol style="list-style-type: none"><li>a) the absence of clinically significant illness and surgery within 4 weeks prior to dosing.</li><li>b) the absence of clinically significant history of neurological, endocrine, cardiovascular, respiratory, hematological, immunological, psychiatric, gastrointestinal, renal, hepatic, and metabolic disease.</li></ol></li><li>3) Subject's score on the Sheehan Suicidality Tracking Scale (S-STS) at screening must be 0.</li><li>4) Male subjects who are not vasectomized for at least 3 months prior to dosing, and who are sexually active with a female partner of childbearing potential (childbearing potential females are defined as women that are neither post-menopausal nor surgically sterile) must be willing to use one of the following acceptable contraceptive methods from the study treatment infusion and for 90 days after.<ol style="list-style-type: none"><li>a) simultaneous use of condom and hormonal contraceptive used for at least 4 weeks or intrauterine contraceptive device placed for at least 4 weeks for the female partner;</li><li>b) simultaneous use of condom with spermicide and a diaphragm or cervical cap for the female partner.</li></ol></li><li>5) Male subjects (including men who have had a vasectomy) with a pregnant partner must agree to use a condom from the study treatment infusion and for 90 days after.</li><li>6) Male subjects must be willing not to donate sperm for 90 days after study treatment infusion.</li><li>7) Capable of consent.</li></ol>
--	--

**Exclusion Criteria:**

- 1) Any clinically significant abnormality at physical examination, clinically significant abnormal laboratory test results or positive test for human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B, or hepatitis C found during medical screening.
- 2) Positive urine drug screen or alcohol breath test at screening or admission.
- 3) History of asthma, allergic rhinitis or urticaria, anaphylactic reactions, or any other clinically significant allergic reactions to any medication, including biologics, or food, or allergy to any excipient in the formulation.
- 4) Clinically significant electrocardiogram (ECG) abnormalities ( $QTcF > 450$  ms) or vital sign abnormalities (systolic blood pressure [BP] lower than 90 or over 140 mmHg, diastolic BP lower than 50 or over 90 mmHg, heart rate [HR] less than 50 or over 100 bpm, decrease in systolic BP of 20 mmHg or higher, decrease in diastolic BP of 10 mmHg or higher, or increase in HR of 30 bpm or higher within 2 to 3 minutes after passing from a supine to a standing position) at screening.
- 5) History of alcohol abuse within 1 year prior to screening or regular use of alcohol within 6 months prior to screening that exceeds 14 units of alcohol

	<p>per week (1 unit = 150 mL of wine, 360 mL of beer, or 45 mL of 40% alcohol) or 3 to 4 units per day.</p> <p>6) History of drug abuse within 1 year prior to screening or recreational use of soft drugs (such as marijuana) within 1 month or hard drugs (such as cocaine, phencyclidine [PCP], crack, opioid derivatives including heroin, and amphetamine derivatives) within 3 months prior to screening.</p> <p>7) History of regular caffeine use (more than 3 cups of coffee per day) within 6 months prior to screening.</p> <p>8) Participation in a clinical research study involving the administration of an investigational or marketed drug or device within 30 days prior to study treatment infusion, administration of a biological product in the context of a clinical research study within 90 days prior to study treatment infusion, or concomitant participation in an investigational study involving no drug or device administration.</p> <p>9) Use of medications for the timeframes specified below, with the exception of medications exempted by the Investigator on a case-by-case basis because they are judged unlikely to affect the PK profile of the study drug or subject safety (e.g., topical drug products without significant systemic absorption):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) prescription medications within 14 days prior to study treatment infusion;</li><li>b) any vaccination, including COVID-19 vaccine, within 14 days prior to study treatment infusion;</li><li>c) over-the-counter products and natural health products (including herbal remedies such as St. John's wort, homeopathic and traditional medicines, probiotics, food supplements such as vitamins, minerals, amino acids, essential fatty acids, and protein supplements used in sports) within 7 days prior to study treatment infusion, with the exception of the occasional use of acetaminophen (up to 2 g daily);</li><li>d) depot injection or implant of any drug within 3 months prior to study treatment infusion.</li></ul> <p>10) Receiving treatment or participation in an organized weight loss program that may cause significant weight gain or loss within 1 month before dosing.</p> <p>11) Donation of plasma or serum within 7 days prior to dosing. Donation or loss of blood (excluding volume drawn at screening) of 50 mL to 499 mL of blood within 30 days, or more than 499 mL within 56 days prior to study treatment infusion.</p> <p>12) History of blood dyscrasias, including, but not limited to, thrombocytopenia, thrombocythaemia, or arterial/venous thromboembolic complications.</p> <p>13) History of lymphatic disorders.</p> <p>14) History of hypertriglyceridemia.</p> <p>15) Current or history of malignancy.</p>
--	---

	<ol style="list-style-type: none"><li>16) Significant history of seizures, prior traumatic brain injury, schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder.</li><li>17) Any reason which, in the opinion of the Investigator, would prevent the subject from participating in the study.</li><li>18) For subjects in cohorts that will include a lumbar puncture (Cohorts 5 and 6): Medical conditions in which a lumbar puncture is contraindicated, including coagulopathy, thrombocytopenia, prior lumbar spinal surgery, or other factor that precludes safe lumbar puncture in the opinion of the Investigator.</li><li>19) For subjects in cohorts that will include a lumbar puncture (Cohorts 5 and 6): hypersensitivity to anesthetics, such as lidocaine, or any of its components.</li><li>20) For subjects in cohorts that will include EEG (Cohorts 5 and 6): Unable to commit to 1 week of consistent bed- and rise-time before dosing (ex. working night shifts).</li></ol>
<b>Screening Procedures:</b>	Demographic data (age, gender, handedness), medical and medication histories, complete physical examination, body measurements (height, weight, and BMI), vital signs (BP, HR, respiratory rate [RR], and oral temperature [OT]), orthostatic BP, ECG, S-STS, hematology, biochemistry, coagulation, serology (HIV, hepatitis B and C tests), urinalysis, alcohol breath test, and urine drug screen.
<b>Confinement and Visits:</b>	For Cohorts #1 to 4, subjects will be confined from the day before dosing (Day -1) until after the 48-hour post-start of infusion blood draw. For Cohorts #5 and 6, subjects will be confined from Day -2 until after the 48-hour post-start of infusion blood draw. Subjects will come back to the clinical site for all subsequent study assessments on Days 5±1, 8±1, 15±1, 22±2, 29±2, and 60±3 (study exit or early termination [ET]).
<b>Study Treatment and Dosage Form:</b>	NS101 solution for injection in glass vial developed in 400 mg/16 mL (25 mg/mL) strength, supplied in 20 mL glass injection vials (Neuracle Science Co., LTD., Republic of Korea).  Matching placebo solution: Solution without the active component, composed of the same ingredients as NS101 solution for IV injection. To be supplied in 20 mL glass injection vials. Manufactured by <b>BINEX Co., Ltd.</b> , Republic of Korea.
<b>Study Drug Administration:</b>	For each dose level, the dose to be administered to each subject for a single infusion will be calculated based on subject's body weight, measured on Day -1.  In each cohort, subjects will receive a single infusion of NS101 or matching placebo under fasting conditions over a period of approximately 60 minutes at the following target dose levels:

	Cohort	Dose levels of NS101*	
	1	1 x 0.25 mg/kg	
	2	1 x 0.75 mg/kg	
	3	1 x 1.50 mg/kg	
	4	1 x 3.0 mg/kg	
	5	1 x 6.0 mg/kg	
	6	1 x 12.0 mg/kg	
<p>*Volume of matching placebo will be also determined based on subject weight and NS101 concentration.</p> <p>As an example, for a human weighing 60 kg assigned to the first dose level of 0.25 mg/kg, the administered dose would be equal to 15 mg.</p> <p>At the end of the infusion, 3 mL of saline solution will be injected to flush the remaining drug into the IV catheter. The end of infusion will be set to the end of the 3 mL flush.</p> <p>For standardization purposes, no food will be allowed from at least 8 hours prior to start of infusion until at least 2 hours after the start of infusion. A light meal will be served more than 2 hours after the start of study drug infusion. Water will be provided <i>ad libitum</i> at all times.</p>			
<b>Study Restrictions:</b>	<p>Subjects will be asked to refrain from using products that may potentially affect their safety and/or the PK profile of the study drug. Main study restrictions include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescription medication from 14 days prior to dosing and throughout the study;</li> <li>• Any vaccination, including COVID-19 vaccine, from 14 days prior to dosing and throughout the study;</li> <li>• Over-the-counter products from 7 days prior to dosing and throughout the study;</li> <li>• Natural health products from 7 days pre-dose and throughout the study;</li> <li>• Food containing poppy seeds within 24 hours prior to admission;</li> <li>• Food or beverages containing xanthine derivatives or xanthine-related compounds or energy drinks from 48 hours before dosing and during confinement;</li> <li>• Alcohol-based products from 24 hours prior to admission, and 24 hours prior to any study assessment visit.</li> </ul> <p>For safety reasons, subjects will be required to remain supine and avoid sleeping from approximately 1 hour before the start of the infusion until after the first 4 hours after start of study treatment infusion.</p>		
<b>Blood Sample Collection for PK Analysis:</b>	<p>A total of 21 blood samples will be collected in each cohort for PK analysis: pre-start of infusion and 0.25 (<math>\pm 3</math> min), 0.5 (<math>\pm 3</math> min), 0.75 (<math>\pm 3</math> min), 1 (<math>\pm 3</math> min), 1.25 (<math>\pm 3</math> min), 1.5 (<math>\pm 3</math> min), 2 (<math>\pm 3</math> min), 4 (<math>\pm 3</math> min), 6 (<math>\pm 3</math> min), 8 (<math>\pm 3</math> min), 12 (<math>\pm 15</math> min), 24 (<math>\pm 15</math> min) (Day 2), 36 (<math>\pm 15</math> min) (Day 2), 48 (<math>\pm 15</math> min)</p>		

	(Day 3), 96 (Day 5±1), 168 (Day 8±1), 336 (Day 15±1), 504 (Day 22±2), 672 (Day 29±2), and 1416 (Day 60±3) hours post-start of infusion.
<b>Blood Sample Collection for PD Analysis:</b>	A total of 14 blood samples will be collected in each cohort for PD analysis: pre-infusion and 1, 4, 6, 12, 24 (Day 2), 36 (Day 2), 48 (Day 3), 96 (Day 5±1), 168 (Day 8±1), 336 (Day 15±1), 504 (Day 22±2), 672 (Day 29±2), and 1416 (Day 60±3) hours post-start of infusion.
<b>Blood Samples for ADA Assessment:</b>	A total of 6 immunogenicity blood samples will be collected for ADA and NAbs: pre-start of infusion and at 96 (Day 5±1), 336 (Day 15±1), 504 (Day 22±2), 672 (Day 29±2), and 1416 (Day 60±3) hours post-start of infusion.
<b>CSF Sample Collection:</b>	Cohorts 5 and 6 only: For each subject, one single CSF sample will be collected via lumbar puncture over the study, for PK and PD analysis.  Subjects in each cohort will be randomized to have their CSF sample collected at one of the following timepoints, so as to have 2 subjects assigned to each timepoint: 24 ( $\pm 3$ hours; Day 2), 36 ( $\pm 3$ hours; Day 2), 168 (Day 8±1), or 336 (Day 15±1) hours post-start of infusion, according to the randomization scheme. Sentinel subjects will be randomized to the same timepoint. Placebo subjects will serve to evaluate change from placebo.  Cumulative safety/tolerability data from early cohorts will inform on whether lumbar puncture will be started at Cohort 5.
<b>Subject Monitoring:</b>	Body weight: Day -1.  Brief physical examination: Day -1, Day 3 (approximately 48 hours post-start of infusion), Day 8±1, Day 15±1, and as symptoms directed.  BP, HR, RR, and OT: Day -1. BP, HR, and OT: Day 1 pre-infusion and 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 (Day 2), and 48 (Day 3) hours post-start of infusion; Days 5±1, 8±1, 15±1, 22±2, and 29±2.  Orthostatic BP: pre-infusion and 4, 8, 12 and 24 hours post-start of infusion.  ECG: Day 1 pre-infusion and 1.5, 4, 8, 12, 24 (Day 2), and 48 (Day 3) hours post-start of infusion; Days 5±1, 8±1, 15±1, 22±2, and 29±2.  Hematology, biochemistry, coagulation, and urinalysis: Day -1, Day 3 (approximately 48 hours post-start of infusion), and Days 8±1, 15±1, and 29±2.  Alcohol breath test and urine drug screen: Day -1.  Injection site evaluation: pre-infusion and approximately 0.5, 1, 24, 48, 96 (Day 5±1), and 168 (Day 8±1) hours post-start of infusion.  For Cohorts 5 and 6 only: EEG will be collected from Day -1 and until approximately 48 hours after the start of infusion. During this approximately 72-hour period, EEG relaxation epochs will demarcate the timeframe whereby qEEG endpoints will be derived. On Day 1, epochs will be pre-dose (-1 hour) and at 0.25, 0.75, 1.25, 1.75, 9, 23, and 47 hours post-start of infusion. On Day -1, baseline recordings time matched to post-dose epochs will be performed, in order to account for the influence of circadian rhythms: -23.75, -23.25, -22.75, -22.25 and -15 hours. Timepoints for relaxation epochs may be adjusted based on accumulating safety/tolerability, PK, PD, and immunogenicity data from previous cohorts.

	<p>When timepoints for ECGs, vital signs, orthostatic BP, blood draws, and qEEG epochs coincide, procedures will be carried out in the said order.</p> <p>Medical surveillance: Subjects will be monitored throughout the study by the clinical staff for AEs. In each cohort, the Investigator or designee will be on site one hour prior to the start of the treatment infusion and until 5 hours post-start of infusion, and available on call for the remainder of the study.</p>
<b>Study Exit Procedures or ET:</b>	On the last study visit (Day 60 ±3): complete physical examination, hematology, biochemistry, coagulation, urinalysis, vital signs, orthostatic BP, ECG, S-STS, and AEs monitoring.
<b>Analytical Methods:</b>	NS101 in serum and in CSF, and samples of FAM19A5 in CSF and in plasma will be analyzed using validated methods. Immunogenicity (ADAs status and NAb) will be assessed using a validated method. NAb will be analyzed only for subjects with ADA positive results.
<b>Pharmacokinetics:</b>	<p><u>Serum PK:</u> AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>, Residual area, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>½ el</sub>, K<sub>el</sub>, Cl, and V<sub>z</sub> for NS101.</p> <p><u>CSF PK:</u> A listing of all NS101 concentration in CSF will be presented. The ratio of NS101 in serum to NS101 in CSF will be also listed.</p>
<b>Pharmacodynamics:</b>	<p><u>Plasma PD (variation of level of FAM19A5 in plasma: Δ FAM19A5):</u> AUEC<sub>0-t</sub>, E<sub>max</sub>, TE<sub>max</sub> for FAM19A5.</p> <p><u>CSF PD:</u> A listing of all FAM19A5 concentrations in CSF will be presented.</p> <p><u>qEEG</u> The qEEG PD data will be analyzed and reported as detailed in a separate statistical analysis plan. The international 10-20 system for EEG collection will be used to capture resting data in the eyes open and closed states to be used for regional analyses of spectral power and coherence.</p>
<b>Statistical Analyses:</b>	<p>A complete description of the statistical analyses to be performed on safety, tolerability, PK, PD, and immunogenicity data will be presented in a Statistical Analysis Plan (SAP).</p> <p><u>Safety and Tolerability:</u> Demographic parameters will be summarized descriptively. Safety and tolerability to NS101 will be evaluated through the assessment of AEs (i.e., seriousness, severity, relationship to the study drug, outcome, duration, and management), vital signs, 12-lead ECG, clinical laboratory parameters, weight, and physical examination. treatment-emergent AE (TEAEs) will be tabulated by study treatment. Changes from baseline values in vital signs, ECG, and clinical laboratory parameters tabulated by study treatment will be evaluated. Safety and tolerability data will be reported using descriptive statistics. No inferential statistical analysis of safety data is planned.</p>

Toutefois, le médecin de l'étude peut obtenir ces informations pendant l'étude en cas d'urgence.

Dans chaque cohorte, le médicament d'étude sera administré en deux phases. Dans la première phase, 1 sujet recevra le médicament d'étude et 1 sujet recevra le placebo en premier; ces sujets sont appelés « sentinelles ». Dans la deuxième phase, qui aura lieu au moins 48 heures plus tard s'il n'y a pas de problème relatif à la sécurité des 2 sujets, les sujets restants recevront le médicament d'étude ou le placebo. Les sujets désignés comme sentinelles recevront le médicament d'étude le matin du Jour 1. Le médecin de l'étude évaluera les données de sécurité recueillies pendant plus de 48 heures après l'administration du médicament d'étude chez les 2 sujets sentinelles avant d'administrer le médicament d'étude aux 6 sujets restants.

Une fois complétée l'administration du médicament d'étude dans chaque cohorte (niveau de dose), un Comité de révision de la sécurité (composé d'au moins le médecin de l'étude, un moniteur médical indépendant et le promoteur) examinera les informations sur la sécurité et le niveau de dose du médicament d'étude recueillies auprès de la cohorte précédente pour décider s'il est sécuritaire de poursuivre l'étude avec la prochaine cohorte prévue (niveau de dose). Si le Comité de révision de la sécurité juge qu'il n'est pas sécuritaire d'administrer le prochain niveau de dose prévu, le niveau de dose suivant peut être diminué, le niveau de dose précédent peut être répété ou l'étude peut être arrêtée. Si l'étude est arrêtée, votre participation pourrait être annulée. Par conséquent, l'administration du médicament d'étude dans une nouvelle cohorte (niveau de dose) n'aura pas lieu tant que les données appropriées n'auront pas été examinées par le Comité de révision de la sécurité et que ce dernier ne permettra pas de passer au niveau de dose suivant.

Votre participation à cette étude devrait durer environ 2 mois, excluant la période de sélection. Elle comporte un séjour chez Syneos d'une durée approximative de 4 jours (incluant 3 nuits) pour les Cohortes 1 à 4, et d'une durée approximative de 5 jours (incluant 4 nuits) pour les Cohortes 5 et 6, pendant lequel vous ne pourrez pas quitter le site ni recevoir de visiteurs. Vous partagerez les installations cliniques, incluant les chambres, avec d'autres volontaires, ce qui pourrait réduire votre intimité. De plus, il y aura 6 visites de retour (chaque visite généralement d'une durée d'environ 1 heure). Pour les sujets des Cohortes 5 et 6, la visite de retour au Jour 8 ou au Jour 11 pourrait durer jusqu'à 6 heures.

## PARTIE 2

### RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

#### (1) Risques d'effets secondaires

La participation à une étude de recherche clinique comporte certains risques imprévisibles d'effets secondaires qui pourraient survenir. Les effets secondaires mentionnés ci-dessous ne sont pas une prévision de ce qui pourrait se produire pendant l'étude. Ils résultent d'un

nombre limité d'études, conduites chez des humains avec d'autres médicaments d'une classe similaire à celle du NS101. Veuillez noter que d'autres effets secondaires n'étant pas indiqués ci-dessous pourraient aussi survenir. Certains effets secondaires peuvent être temporaires, mais certains d'autres peuvent être permanents.

## **(2) Risques liés à la formulation du médicament d'étude**

Études chez des animaux :

Le NS101 a été testé chez des rats et des singes à des niveaux de dose répétés. Certains des principaux résultats de ces études chez des animaux sont énumérés ci-dessous :

- Augmentation du nombre de cellules normales (appelées lymphocytes) présentes dans les ganglions lymphatiques
- Augmentation des globules blancs
- Diminution des globules rouges
- Diminution de l'hémoglobine (protéine transportant l'oxygène dans les globules rouges)
- Augmentation des nouveaux globules rouges
- Taux de cholestérol plus faible
- Taux plus élevé de graisse dans le sang
- Augmentation du taux de fibrinogène (une protéine du plasma sanguin fabriquée dans le foie)
- Augmentation du nombre de cellules plus grosses que d'habitude observée lors d'un test sanguin de routine

Bien qu'il n'y ait aucune preuve que le NS101 déclencherait la libération de cytokines (production de composés inflammatoires par le corps), il s'agit d'une réaction rencontrée avec d'autres composés similaires. Vous devez immédiatement contacter le médecin de l'étude si vous avez des symptômes tels que fièvre, nausée, frissons, hypotension (pression sanguine anormalement basse), tachycardie (battements rapides du cœur), asthénie (manque ou perte de force), maux de tête, rash, gorge irritée, et dyspnée (difficulté à respirer).

La plupart de ces résultats se sont avérés presque entièrement réversibles. Aucun décès lié au NS101 n'a été signalé. Les effets secondaires observés dans ces études chez des animaux n'ont pas été considérés comme nocifs. Pendant cette étude, des tests sanguins seront faits pour évaluer votre état de santé général.

Le médicament d'étude NS101 n'a jamais été testé chez des humains. Compte tenu du profil de sécurité connu de ce type de médicament d'étude, les effets secondaires liés aux **réactions immunitaires** seront étroitement surveillés. Ils peuvent inclure :

- réactions cutanées au site d'injection;
- fièvre;
- une maladie similaire à la grippe;

- anaphylaxie aiguë (une réaction allergique grave pouvant provoquer un état de choc, une chute soudaine de la pression sanguine et de la difficulté à respirer);
- syndrome de réponse inflammatoire systémique (une maladie grave caractérisée par une inflammation dans tout le corps).

Vous serez surveillé en continu par le personnel exercé de l'étude (par exemple, des infirmières et des médecins) pour la sécurité et la tolérabilité pendant toute l'étude. Cette surveillance de la sécurité comprend l'évaluation de vos signes vitaux, l'activité électrique du cœur et du cerveau (pour les Cohortes 5 et 6), l'évaluation des réactions cutanées, des examens physiques et des tests sanguins et urinaires). Nous vous demanderons également comment vous vous sentez et si vous avez des effets secondaires pendant toute l'étude. Tout résultat anormal sera évalué par le médecin de l'étude ou l'équipe médicale.

En cas d'urgence, un chariot ou un sac d'urgence contenant les outils de secours nécessaires et des médicaments appropriés sera disponible sur le site clinique pour permettre le traitement d'urgence immédiat.

Dans certains cas, des étourdissements et/ou des évanouissements peuvent survenir lorsque vous êtes assis ou couché et que vous vous levez. Vous devriez donc éviter de vous lever trop rapidement.

Tout effet secondaire, rare ou non, peut s'aggraver et mettre la vie en danger. Si vous avez des effets secondaires **à tout moment** pendant votre participation à cette étude (incluant les visites de retour et les périodes pendant lesquelles vous n'êtes pas au site clinique), vous devez immédiatement contacter le médecin de l'étude de Syneos ou vous rendre au service d'urgences de l'hôpital le plus près.

Si vous avez des pensées suicidaires, vous devez appeler le médecin de l'étude au (418) 527-3476 (Québec) ou (514) 485-7555 (Montréal). Si vous vous sentez en crise, vous pouvez appeler au 1-888-913-7847, disponible 24 heures sur 24 avec une infirmière qualifiée et exercée de Syneos. Si vous vous sentez en crise, vous pouvez appeler le 911 et/ou une ligne nationale de prévention du suicide, disponible 24 heures sur 24 avec un conseiller qualifié et exercé. Un exemple est le Service canadien de prévention du suicide au 1-833-456-4566. Si vous contactez la ligne nationale de prévention du suicide, vous devez en informer le médecin ou le personnel de l'étude de Syneos, étant donné que cette information est importante pour cette étude.

### **(3) Réactions allergiques**

Avec tout médicament, il y a un risque faible, mais réel, de réactions allergiques pouvant causer la mort. Ces réactions se manifestent habituellement rapidement après la prise du médicament d'étude. Si vous avez une réaction allergique très grave, vous risquez la mort. Certains symptômes de réactions allergiques incluent :

- démangeaisons, rougeur à la peau, rash;
- difficulté à respirer;

- étourdissement et évanouissement;
- enflure autour de la bouche, de la gorge ou des yeux;
- pouls accéléré;
- transpiration.

Si vous avez une des réactions mentionnées ci-dessus, vous devez immédiatement en informer le personnel de Syneos ou vous rendre à l'urgence de l'hôpital le plus près.

#### **(4) Risques liés aux procédures d'étude**

##### Prises de sang et insertion de cathéters (i.v.)

Parmi les autres risques d'effets secondaires connus dans le cadre d'une étude de recherche clinique, il y a ceux liés à l'utilisation d'aiguilles pour les prises de sang et à l'insertion de cathéters : la douleur, un bleu et de l'enflure à l'endroit de la prise de sang, une brève perte de conscience et, très rarement, des dommages aux nerfs ou une infection au site d'insertion de l'aiguille.

Un autre risque que l'insertion intraveineuse pose aux vaisseaux sanguins est la phlébite, ou l'inflammation des veines, qui peut également survenir à partir d'un cathéter intraveineux mal inséré. La phlébite peut causer la formation des caillots sanguins, qui peuvent bloquer des vaisseaux sanguins importants, endommager les tissus ou même mettre la vie en danger.

Dans cette étude, nous insérerons deux cathéters intraveineux, l'un pour le prélèvement de sang et l'autre pour la perfusion du médicament d'étude et pour des raisons de sécurité. Vous pouvez ressentir une douleur ou une gêne dans votre bras ou votre main pendant et après la mise en place du cathéter dans la veine.

##### Ponction lombaire (Cohortes 5 et 6 seulement)

Une ponction lombaire sera effectuée seulement pour les Cohortes 5 et 6 pour mesurer la quantité de médicament d'étude dans votre liquide céphalo-rachidien (LCR) (un liquide corporel clair et incolore qui entoure le cerveau et la moelle épinière). Avant de prélever cet échantillon, de l'anesthésie locale sera administrée pour réduire toute sensation de douleur. Pour retirer le LCR, une aiguille sera insérée dans un espace du bas du dos. Les risques fréquents (plus de 5 %) liés à cette procédure incluent : douleur au dos, en particulier pendant la procédure, pouvant durer quelques jours et être transférée vers les jambes au moment de la procédure, mais disparaissant généralement lorsque l'aiguille est retirée. Des maux de tête pouvant durer jusqu'à plusieurs jours constituent également un effet secondaire fréquemment rapporté. Les effets secondaires rares (moins de 1 %) peuvent inclure : saignement au site d'insertion de l'aiguille et faiblesse ou engourdissement des extrémités inférieures pendant une courte période, infection, et vision double. Nous vous demanderons de rester au site clinique jusqu'à 6 heures après cette procédure pour des observations de sécurité. Le personnel de l'étude vous fournira des

instructions spécifiques (par exemple, limiter votre activité physique) à suivre après avoir terminé la procédure. Le médecin ou le personnel de l'étude peuvent vous indiquer de vous reposer pendant le reste de la journée.

Il y a des situations spécifiques où cette procédure ne peut pas être effectuée, car elle peut être nocive pour vous. Ces situations incluent :

- Peau infectée près du site de la ponction lombaire
- Chirurgie vertébrale antérieure
- Risque accru de saignement
- Traumatisme au bas du dos
- Possible pression croissante à l'intérieur de votre crâne

### Électrocardiogrammes

Un ou des électrocardiogrammes (enregistrement de l'activité électrique du cœur ou « ECG ») seront faits durant l'étude. Des électrodes (petits timbres autocollants) seront placées sur votre corps. Il n'y a pas de douleur ni de risque lié à l'ECG. Par contre, le retrait des électrodes pourrait causer de l'irritation de la peau. Dans certaines zones, il peut être nécessaire de raser une petite section de poils pour que les timbres autocollants puissent être correctement placés sur votre corps.

### Électroencéphalogrammes (Cohortes 5 et 6 seulement)

Un ou des électroencéphalogrammes (enregistrement de l'activité électrique du cerveau ou « EEG ») seront faits durant l'étude seulement pour les Cohortes 5 et 6. Votre activité cérébrale sera enregistrée pendant 72 heures à l'aide des électrodes (petits timbres autocollants) qui seront placées sur votre cuir chevelu. L'EEG est non invasif et il n'y a pas de douleur ou de risque lié à cette procédure. Toutefois, vous pouvez ressentir un inconfort physique lors de l'application des électrodes, et le retrait de ces derniers peut entraîner une irritation de la peau.

### Maladies contagieuses

Finalement, bien que nous essayions de nous assurer que tous les volontaires sont en bonne santé au moment de leur participation à l'étude, le risque d'attraper une maladie contagieuse (par exemple, VIH, tuberculose, COVID-19) est augmenté puisque vous serez en contact avec un certain nombre de personnes pendant votre séjour au site. Tout résultat de positif sera signalé aux autorités de santé publique, comme exigé par la loi.

### **(5) Risques liés à l'anesthésie locale (chlorhydrate de lidocaïne à 2 %) (Cohortes 5 et 6 seulement)**

Les effets secondaires associés à l'anesthésie locale sont énumérés ci-dessous. Ils sont de nature similaire à ceux observés avec d'autres produits anesthésiques locaux de ce type.

**Effets secondaires fréquents :**

Les effets secondaires suivants ont été fréquemment observés (plus de 1 % des patients).

**Troubles cardiaques**

- Ralentissement de la fréquence cardiaque

**Troubles gastro-intestinaux**

- Nausée
- Vomissement

**Troubles du système nerveux**

- Sensation de brûlure ou de picotements
- Étourdissement

**Troubles vasculaires**

- Baisse de la pression sanguine
- Pression sanguine élevée

**Effets secondaires rares :**

Les effets secondaires suivants sont rares (survenant chez plus de 0,1 % et moins de 1 % des patients) et incluent des signes et des symptômes associés au système nerveux.

**Troubles du système nerveux**

- Convulsions
- Engourdissement de la langue
- Sensibilité au son ou au bruit
- Troubles visuels
- Difficulté à parler
- Ralentissement des fonctions cérébrales du corps
- Sensation de brûlure de picotements ou de démangeaison autour de la bouche, sans raison physique apparente
- Tremblement
- Bourdonnement dans les oreilles

D'autres effets secondaires ont été déclarés, mais à une fréquence inférieure à 0,1 %. Tout effet secondaire, rare ou non, peut s'aggraver et mettre la vie en danger.

**(6) Risques liés à la grossesse**

Les risques de NS101 pour un fœtus en développement pendant la grossesse ou les effets sur la reproduction ne sont pas connus à ce moment. Par conséquent, seulement des sujets masculins sont inclus dans cette étude.

Les hommes doivent éviter les relations hétérosexuelles si les méthodes de contraception acceptables pour cette étude ne sont pas utilisées. Si vous êtes sexuellement actif avec une ou des partenaire(s) féminine(s) en âge de procréer, vous devez discuter des risques pour

elle(s) et pour le fœtus avec votre (vos) partenaire(s) et lui (leur) recommander fortement d'utiliser une méthode de contraception acceptable, comme mentionné ci-dessous.

Puisque le NS101 peut avoir un effet sur le sperme, votre partenaire féminine doit éviter de devenir enceinte pendant que vous participez à cette étude. Donc, si vous n'êtes pas vasectomisé depuis au moins 3 mois avant l'administration du médicament d'étude et si votre partenaire féminine n'est pas stérile par chirurgie ni ménopausée, vous devez utiliser une des méthodes de contraception suivantes pendant toute l'étude et pendant 90 jours suivant la dernière administration du médicament d'étude :

- Utilisation simultanée d'un condom masculin et, pour la partenaire, des contraceptifs hormonaux (par exemple, pilule, implant, timbre, injection sous forme de dépôt) utilisés depuis au moins 4 semaines avant la relation sexuelle.
- Utilisation simultanée d'un condom masculin et, pour la partenaire, un stérilet inséré au moins 4 semaines avant la relation sexuelle.
- Utilisation simultanée d'un condom masculin avec spermicide et, pour la partenaire, un diaphragme ou une cape cervicale.

De plus, vous ne devez pas donner de sperme pendant au moins 90 jours suivant la dernière administration du médicament d'étude.

Si votre partenaire est enceinte, vous devez utiliser un condom, même si vous avez eu une vasectomie, jusqu'au moins 90 jours après la dernière administration du médicament d'étude.

À part l'abstinence, aucune méthode de contraception n'est efficace à 100 %. Si votre partenaire féminine pense être devenue enceinte bien que vous ayez utilisé les moyens de contraception requis durant l'étude, vous devez immédiatement communiquer avec le gestionnaire de l'étude clinique (voir les coordonnées à la fin de ce formulaire). **Nous lui demanderons de signer et de dater un formulaire de consentement séparé** qui permettra la cueillette et la documentation des informations de suivi relatives à la grossesse et son issue.

## **(7) Risques imprévus**

Puisque le médicament d'étude NS101 est expérimental, il peut y avoir d'autres risques actuellement inconnus.

## **PARTIE 3**

### **SÉANCE DE SÉLECTION DES VOLONTAIRES**

Afin de participer à une étude de recherche clinique chez Syneos, il vous faut, au préalable : (1) subir un examen médical général, (2) une prise de sang, (3) fournir un échantillon d'urine, et (4) possiblement subir d'autres tests et examens pour déterminer votre

## **(2) Procédures de fin d'étude**

Les procédures suivantes seront faites le dernier jour de l'étude (Jour 60) afin de vérifier votre état de santé général :

- tests sanguins et urinaires;
- un examen physique complet;
- ECG;
- signes vitaux;
- échelle de suivi des tendances suicidaires de Sheehan.

Nous vous demanderons si vous avez ressenti des effets secondaires et si vous avez pris des médicaments.

Nous vous recommandons de rester dans nos locaux pendant 5 minutes suivant une prise de sang. S'il vous plaît, avisez un membre du personnel d'étude si vous vous sentez mal ou si vous croyez avoir des effets secondaires de quelque nature que ce soit.

Même une fois l'étude terminée, Syneos pourrait communiquer avec vous dans un délai de quelques semaines suivant le dernier jour de l'étude pour clarifier des informations ou pour vous demander de revenir passer des tests additionnels pour votre sécurité.

Reportez-vous à **l'annexe 1** à la fin de ce formulaire de consentement pour les principales procédures et évaluations qui seront faites dans cette étude.

## **PARTIE 5**

### **RESTRICTIONS DE L'ÉTUDE**

#### **(1) Aliments et liquides**

Pendant votre séjour chez Syneos, vous devrez respecter une alimentation déterminée :

- Aucune nourriture ne sera permise au moins 8 heures avant et au moins 2 heures après le début de la perfusion du médicament d'étude, pour un minimum de 10 heures au total. Un repas léger vous sera servi plus de 2 heures après le début de la perfusion du médicament d'étude.
- L'accès à l'eau sera disponible en tout temps.

#### **(2) Activité physique**

Pour votre sécurité, vous devez demeurer couché sur votre dos et éviter de dormir pendant environ 1 heure avant et jusqu'à 4 heures après le début de la perfusion du médicament d'étude. Pendant ces heures, vous pourrez vous lever et marcher seulement si c'est médicalement nécessaire, si les procédures de l'étude l'exigent, ou si vous devez aller à la

salle de bain. Vous devriez être accompagné par un membre du personnel de l'étude pendant vos déplacements. Il sera interdit de faire de l'activité physique intense pendant votre séjour.

Vous devez également vous engager, pendant 1 semaine, à vous coucher et à vous lever à des heures constantes avant l'administration du médicament d'étude si vous êtes dans les Cohortes 5 ou 6. Par exemple, le travail de nuit ne sera pas autorisé.

### **(3) Autres restrictions pour prévenir des interactions possibles avec le médicament d'étude**

Il est important que vous respectiez toutes les restrictions listées dans le tableau ci-dessous. Le fait de ne pas suivre ces restrictions pourrait avoir des conséquences sur votre santé ou sur les résultats de l'étude.

<b>Produit interdit</b>	<b>Restriction avant l'étude</b>	<b>Restriction pendant l'étude</b>
Médicaments obtenus sous ordonnance*	14 jours avant l'administration du médicament d'étude	Pendant toute l'étude
Produits en vente libre* excluant l'utilisation occasionnelle d'acétaminophène	7 jours avant l'administration du médicament d'étude	Pendant toute l'étude
Injection sous forme de dépôt ou implant de tout médicament	3 mois avant la visite de sélection	Pendant toute l'étude
Drogues fortes (par exemple, cocaïne, phencyclidine [PCP], crack, dérivés des opioïdes incluant l'héroïne, et dérivés des amphétamines)	1 an avant la visite de sélection	Pendant toute l'étude
Drogues douces (par exemple, marijuana)	3 mois avant la visite de sélection	Pendant toute l'étude
Nourriture contenant des graines de pavot (muffins, bagels et gâteaux)	24 heures avant l'admission et 24 heures avant toute visite de l'étude	Aucune
Produits de santé naturels (incluant les plantes médicinales comme le millepertuis, les produits homéopathiques, remèdes traditionnels, probiotiques, suppléments alimentaires tels que les vitamines, minéraux, acides aminés, acides gras essentiels, suppléments d'ail, oméga-3, suppléments de protéines utilisés dans les sports, pastilles pour la gorge)	7 jours avant l'administration du médicament d'étude	Pendant toute l'étude

Produits à base d'alcool	24 heures avant l'admission et 24 heures avant toute visite de l'étude	Aucune
Aliments ou boissons contenant de la caféine (comme du café, du thé, du chocolat, des boissons au cola ou des produits décaféinés) ou des boissons énergisantes	48 heures avant l'administration du médicament d'étude	Pendant toute la période de confinement
Produits du tabac ou contenant de la nicotine	6 mois avant la visite de sélection	Pendant toute l'étude
Vaccination, incluant le vaccin contre la COVID-19**	14 jours avant l'administration du médicament d'étude	Pendant toute l'étude

\* Pour certains médicaments, la période de restriction peut être plus longue que ce qui figure au tableau. Un médecin chez Syneos évaluera tous les médicaments que vous avez pris avant le début de l'étude pour s'assurer que les périodes de restriction sont appropriées.

\*\* Si la vaccination est nécessaire pour une raison quelconque, elle doit d'abord être discutée avec et autorisée par le médecin de l'étude au cas par cas afin de s'assurer qu'elle n'affecte pas votre sécurité ou les résultats de l'étude.

## PARTIE 6

### CONSIGNES DE SÉCURITÉ, COMPENSATION, CONFIDENTIALITÉ ET DROITS DU VOLONTAIRE

#### (1) Consignes de sécurité

Si vous ne respectez pas les restrictions de l'étude, vous devez en informer le personnel de l'étude aussitôt que possible.

Avant de prendre tout médicament (sur ordonnance ou en vente libre), vous devez d'abord vérifier avec le médecin ou le personnel de l'étude s'il est sécuritaire pour vous de prendre ce médicament. Dans le cas où un professionnel de la santé (par exemple, un médecin, pharmacien ou dentiste) vous recommande de prendre un médicament pour un problème de santé ou si vous devez subir une procédure médicale (par exemple, une chirurgie) pendant votre participation à l'étude, vous devriez informer ce professionnel de la santé que vous participez à une étude de recherche clinique portant sur un médicament appelé NS101.

**Si, à votre départ du site de Syneos, vous vous sentez étourdi ou endormi, vous ne devriez pas effectuer des tâches nécessitant la vigilance, le jugement ou la coordination des mouvements comme conduire ou opérer de la machinerie jusqu'à ce que vous vous sentiez capable de le faire en toute sécurité.**

#### 4. Schedule of Events

PROCEDURE	Screening D-28 to D-2	Cohorts 1 to 6 <sup>1</sup>									Study Exit (Day 60 ± 3) or E.T.
		D-1	D1	D2	D3	D5±1	D8±1	D15±1	D22±2	D29±2	
Informed Consent	X										
Demographic Data	X										
Medical and Medication Histories	X										
Review and Monitoring of AEs and Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical Examination <sup>2</sup>	X	X			X		X	X			X
Body Measurements <sup>3</sup>	X	X									
Vital Signs (BP, HR, RR, OT)	X	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X	X	X	X	X	X
Orthostatic BP	X		X <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>							X
ECG	X		X <sup>6</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>6</sup>	X	X	X	X	X	X
qEEG			X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>						
S-STS	X										X
Hematology	X	X <sup>8</sup>			X		X	X		X	X
Biochemistry	X	X <sup>8</sup>			X		X	X		X	X
Coagulation	X	X <sup>8</sup>			X		X	X		X	X
Serology (HIV and Hepatitis B and C)	X										
Urinalysis	X	X <sup>8</sup>			X		X	X		X	X
Urine Drug Screen	X	X									
Alcohol Breath Test	X	X									
Confinement		X <sup>9</sup>	X	X	X						
Randomization		X <sup>10</sup>									
Injection Site Evaluation			X <sup>11</sup>								
Study Treatment Administration			X <sup>12</sup>								
Blood PK Samples <sup>13</sup>			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood PD Samples <sup>14</sup>			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lumbar Puncture for CSF Samples <sup>15</sup>			X			X	X				

PROCEDURE	Screening D-28 to D-2	Cohorts 1 to 6 <sup>1</sup>									Study Exit (Day 60 ± 3) or E.T.
		D-1	D1	D2	D3	D5±1	D8±1	D15±1	D22±2	D29±2	
Blood Samples for ADA Assessment <sup>16</sup>			X			X		X	X	X	X

- 1 Dose escalation will not occur until safety and tolerability up to Day 8±1 and available PK data up to 48 hours post-start of infusion for at least 7 subjects are assessed in the preceding cohort, and the study drug is deemed safe by the SRC.
- 2 A complete physical examination will be performed at screening and study exit. A brief physical examination will be performed on Day -1, Day 3 (approximately 48 hours post-start of infusion), Day 8±1, and Day 15±1, and as symptoms directed.
- 3 Height, weight, and BMI will be collected at screening. Body weight will be collected on Day -1 to calculate the dose to be administered per subject.
- 4 BP, HR, RR, and OT: Day -1. BP, HR, and OT: Day 1 pre-start of infusion and 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 (Day 2), and 48 (Day 3) hours post-start of infusion.
- 5 Orthostatic BP: pre-infusion and 4, 8, 12 and 24 hours post-start of infusion.
- 6 ECG: Day 1 pre-infusion and 1.5, 4, 8, 12, 24 (Day 2), and 48 (Day 3) hours post-start of infusion.
- 7 For Cohorts 5 and 6 only: EEG will be collected from Day -1 and approximately 48 hours after the start of infusion. During this approximately 72-hour period, EEG relaxation epochs will demarcate the timeframe whereby qEEG endpoints will be derived. On Day 1, epochs will be pre-dose (-1 hour) and at 0.25, 0.75, 1.25, 1.75, 9, 23, and 47 hours post-start of infusion. On Day -1, baseline recordings time matched to post-dose epochs will be performed, in order to account for the influence of circadian rhythms: -23.75, -23.25, -22.75, -22.25 and -15 hours. Each pre-start of infusion qEEG relaxation epoch on Day -1 and Day 1 pre-dose has an allowable window of ±10 minutes. Each post-start of infusion qEEG relaxation epoch has an allowable window of ±5 minutes.
- 8 Hematology, biochemistry, coagulation, and urinalysis: Day -1. Laboratory assessments can be done at check-in or in the morning of Day -1.
- 9 Subjects planned to undergo qEEG assessment (Cohorts 5 and 6) will be confined from Day -2, in order to collect the required time-matched epochs on Day -1 to account for circadian rhythms.
- 10 Randomization will be done for treatment, sentinel, and lumbar puncture timepoints.
- 11 Injection site evaluation: before dosing and approximately 0.5, 1, 24 (Day 2), 48 (Day 3), 96 (Day 5±1) and 168 (Day 8±1) hours post-start of infusion.
- 12 Subjects will receive a single infusion of NS101 or matching placebo under fasting conditions over a period of approximately 1 hour. A staggered dosing schedule will be used and will include 2 sentinel subjects (1 active and 1 placebo) dosed initially, and the remaining subjects dosed no sooner than 48 hours after the start of sentinel dosing.
- 13 Blood samples for PK assessment: pre-start of infusion and 0.25 (±3 min), 0.5 (±3 min), 0.75 (±3 min), 1 (±3 min), 1.25 (±3 min), 1.5 (±3 min), 2 (±3 min), 4 (±3 min), 6 (±3 min), 8 (±3 min), 12 (±15 min), 24 (±15 min) (Day 2), 36 (±15 min) (Day 2), 48 (±15min) (Day 3), 96 (Day 5±1), 168 (Day 8±1), 336 (Day 15±1), 504 (Day 22±2), 672 (Day 29±2), and 1416 (Day 60±3) hours post-start of infusion.
- 14 Blood samples for PD assessment: pre-start of infusion and 1, 4, 6, 12, 24 (Day 2), 36 (Day 2), 48 (Day 3), 96 (Day 5±1), 168 (Day 8±1), 336 (Day 15±1), 504 (Day 22±2), 672 (Day 29±2), and 1416 (Day 60±3) hours post-start of infusion.
- 15 For Cohorts 5 and 6 only: Lumbar puncture for CSF samples: One single CSF sample via lumbar puncture for PK and PD analysis at 24 (±3 hours; Day 2), 36 (±3 hours; Day 2), 168 (Day 8±1), or 336 (Day 15±1) hours post-start of infusion, according to randomization scheme.
- 16 Blood samples for assessment of immunogenicity (ADAs and NAbs): pre-start of infusion and 96 (Day 5±1), 336 (Days 15±1), 504 (Day 22±2), 672 (Day 29±2), and 1416 (Day 60±3) hours post-start of infusion. NAbs will be analyzed only for subjects with ADA positive results.



## FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Projet: **200242**

### ÉTUDE DE PHASE 1 RANDOMISÉE, CONTRÔLÉE CONTRE PLACEBO, EN DOUBLE AVEUGLE, À DOSE UNIQUE ASCENDANTE POUÉ ÉVALUER LA SÉCURITÉ, LA TOLÉRABILITÉ, LA PHARMACOCINÉTIQUE ET LA PHARMACODYNAMIQUE DE LA PERfusion INTRAVEINEUSE DE NS101 CHEZ DES VOLONTAIRES EN BONNE SANTÉ

Réalisé par : Syneos Health Clinique Inc. (*ci-après désigné « Syneos »*)

Promoteur de l'étude : Neuracle Science Co., LTD.

Chercheur qualifié : Richard Larouche, B. Pharm., M.D.

## PARTIE 1

### INTRODUCTION, DESCRIPTION, DURÉE DE L'ÉTUDE

#### (1) Introduction

Vous êtes invité à participer en tant que volontaire à une étude de recherche clinique. Votre participation à cette étude est volontaire. Vous avez le droit de décider de ne pas y participer ou de vous en retirer en tout temps, sans pénalité ou perte de bénéfices auxquels vous avez autrement droit. Pendant l'étude, nous vous informerons dès que possible de toute nouvelle information sur le médicament d'étude qui pourrait influencer votre décision de continuer à participer à celle-ci. Les chercheurs ou un membre désigné du personnel d'étude peuvent aussi décider de vous retirer de l'étude, sans votre consentement, s'ils jugent que ce serait préférable pour votre santé, si vous ne suivez pas les instructions qui vous sont données, ou pour toute autre raison. Si vous êtes retiré de l'étude par le médecin ou le personnel d'étude, la raison de votre retrait vous sera expliquée.

Richard Larouche,  
B.Pharm., M.D.

Final 3.0

Version approuvée par Advarra IRB en      Initiales du sujet : \_\_\_\_\_  
date du 3 décembre 2021

Page 1 de 26



Au moment de votre retrait de l'étude, nous vous demanderons de passer des tests additionnels pour votre sécurité; un dernier échantillon de sang pourrait aussi être prélevé afin de mesurer la quantité de médicament d'étude dans votre corps. Si vous décidez de vous retirer de l'étude, ou si le médecin ou le personnel d'étude décide de vous retirer de l'étude, les données et échantillons recueillis jusqu'au moment de votre retrait pourront encore être utilisés.

En tout, environ jusqu'à 60 volontaires hommes non-fumeurs et en bonne santé participeront à cette étude. Ce Formulaire d'information et de consentement éclairé vous donne une vue d'ensemble de cette étude de recherche clinique et de ses implications. Il peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous prions de demander au médecin de l'étude ou à un membre du personnel de l'étude de vous expliquer tous les mots ou toute information que vous ne comprenez pas.

Cette étude de recherche est à des fins de recherche uniquement. La seule alternative est de ne pas participer à cette étude. Si vous décidez de participer à cette étude, vous devrez signer et dater ce Formulaire d'information et de consentement éclairé. Cela confirmera que vous avez été informé de la nature de cette étude et de ses implications, mais ne vous prive pas de vos droits reconnus par la loi.

Le promoteur, Neuracle Science Co., LTD., paie Syneos pour couvrir les coûts de réalisation de cette étude.

## **(2) Description générale de l'étude**

Cette étude concerne un médicament appelé NS101, qui est un anticorps biologique monoclonal (un type de protéine fabriqué en laboratoire qui peut se lier à des substances dans le corps; les anticorps sont des protéines produites par notre système immunitaire et constituent l'un des principaux moyens par lesquels le corps se défend contre les maladies) ciblant une protéine, qui se trouve principalement dans le cerveau. Neuracle Science développe le NS101 pour le traitement des maladies neurodégénératives (affections du cerveau et/ou de la moelle épinière, où une perte de cellules cérébrales provoque des problèmes de mémoire, de pensée et/ou de mouvement) dans le temps, incluant la maladie d'Alzheimer (un trouble du cerveau qui détruit lentement la mémoire et les capacités de réflexion), la sclérose latérale amyotrophique (une maladie qui affecte le cerveau et la moelle épinière, provoquant une perte de contrôle musculaire) et une lésion de la moelle épinière (dommage à la moelle épinière entraînant une perte des fonctions telles que le libre déplacement et/ou la sensation).

Le NS101 est considéré comme un « médicament expérimental », ce qui signifie que l'utilisation du médicament d'étude n'a pas été approuvée par Santé Canada ou toute autre autorité de réglementation en dehors des études de recherche comme celle-ci. Par conséquent, ce médicament d'étude est considéré comme expérimental.

Le NS101 en est aux premiers stades de développement et aucun sujet humain n'a été exposé à ce médicament d'étude. **Par conséquent, la sécurité et la tolérabilité du NS101 chez des humains ne sont pas connues à ce moment.**

Les buts de cette étude sont :

- d'évaluer la sécurité et la tolérabilité du médicament d'étude expérimental NS101 après l'administration intraveineuse (i.v.) (dans la veine) de doses uniques progressivement ascendantes chez des sujets en bonne santé;
- de déterminer la quantité de NS101 absorbée par le corps et la vitesse à laquelle elle est éliminée après la perfusion intraveineuse (i.v.) (une méthode pour introduire le médicament d'étude dans la circulation sanguine) de doses uniques chez des sujets en bonne santé;
- d'évaluer les effets du NS101 sur le corps après la perfusion intraveineuse (i.v.) de doses uniques chez des sujets en bonne santé;
- d'évaluer la réponse immunitaire du corps (la façon dont le corps se défend contre les substances qu'il considère comme nocives ou étrangères) au NS101.

L'étude se composera de 6 cohortes (groupes de traitement d'étude). Il y aura 1 cohorte par niveau de dose. Chaque cohorte comprendra 8 sujets; parmi ceux-ci, 6 sujets recevront une dose unique du médicament d'étude actif NS101 et 2 sujets recevront une dose unique du placebo correspondant. Un placebo est un médicament fictif d'apparence similaire au NS101, mais ne contenant aucun médicament d'étude actif.

Pour chaque niveau de dose, la dose qui vous sera administrée par une perfusion unique sera calculée en fonction de votre poids corporel, mesuré le jour précédent l'administration du médicament d'étude. Les différentes cohortes recevront les niveaux de dose suivants :

- Cohorte 1 : dose de 0,25 mg par kg de poids corporel ou le placebo correspondant;
- Cohorte 2 : dose de 0,75 mg par kg de poids corporel ou le placebo correspondant;
- Cohorte 3 : dose de 1,50 mg par kg de poids corporel ou le placebo correspondant;
- Cohorte 4 : dose de 3,0 mg par kg de poids corporel ou le placebo correspondant;
- Cohorte 5 : dose de 6,0 mg par kg de poids corporel ou le placebo correspondant;
- Cohorte 6 : dose de 12,0 mg par kg de poids corporel ou le placebo correspondant.

Par exemple, si vous pesez 60 kg et que vous êtes affecté à la Cohorte 1 (dose de 0,25 mg par kg de poids corporel), la dose administrée serait égale à 15 mg.

Vous n'aurez pas de choix quant au niveau de dose auquel vous êtes affecté ni quant à l'administration du placebo ou du médicament d'étude actif (NS101). Vous serez affecté à l'une ou l'autre cohorte de l'étude de manière randomisée (au hasard, comme un tirage au sort).

Cette étude est en double aveugle. Cela signifie que ni vous ni le personnel de l'étude ne saurez si vous recevez le médicament d'étude actif NS101 ou le placebo correspondant.

The study will consist of 6 cohorts, each including 8 subjects (6 subjects receiving the study drug NS101 and 2 receiving matching placebo), for a total of 48 subjects planned for evaluation.

Subjects who withdraw or are withdrawn from the study after dosing, for reasons other than safety and tolerability, may be replaced after consultation between the SRC members. The total number of subjects dosed (including potential replacement subjects) will remain within a maximum of 10 subjects per cohort.

The sample size of this study is not determined based on statistical calculations, it is rather determined based on the probability of observing an AE. A sample size of 8 subjects per cohort randomized in a 3:1 ratio to the study drug versus placebo represents a typical panel for a FIH study. This number of subjects is judged adequate to achieve the study objectives. Therefore, up to 60 healthy adult male volunteers will be dosed.

## 10.2 Inclusion Criteria

Subjects enrolled in this study will be members of the community at large. The recruitment advertisements may use various media types (e.g., radio, newspaper, the clinical site Web site and volunteer database). Subjects must meet all of the following criteria to be included in the study:

- 1) Male, non-smokers (no use of tobacco or nicotine products within 6 months prior to screening),  $\geq 18$  and  $\leq 55$  years of age, with BMI  $>18.5$  and  $<30.0 \text{ kg/m}^2$  and body weight  $\geq 50.0 \text{ kg}$  for males.
- 2) Healthy as defined by:
  - a) the absence of clinically significant illness and surgery within 4 weeks prior to dosing.
  - b) the absence of clinically significant history of neurological, endocrine, cardiovascular, respiratory, hematological, immunological, psychiatric, gastrointestinal, renal, hepatic, and metabolic disease.
- 3) Subject's score on the S-STS at screening must be 0.
- 4) Male subjects who are not vasectomized for at least 3 months prior to dosing, and who are sexually active with a female partner of childbearing potential (childbearing potential females are defined as women that are neither post-menopausal nor surgically sterile) must be willing to use one of the following acceptable contraceptive methods from the study treatment infusion and for 90 days after.
  - a) simultaneous use of condom and hormonal contraceptive used for at least 4 weeks or intrauterine contraceptive device placed for at least 4 weeks for the female partner;
  - b) simultaneous use of condom with spermicide and a diaphragm or cervical cap for the female partner.
- 5) Male subjects (including men who have had a vasectomy) with a pregnant partner must agree to use a condom from the study treatment infusion and for 90 days after.
- 6) Male subjects must be willing not to donate sperm for 90 days after study treatment infusion.
- 7) Capable of consent.

### **10.3 Exclusion Criteria**

Subjects to whom any of the following applies will be excluded from the study:

- 1) Any clinically significant abnormality at physical examination, clinically significant abnormal laboratory test results or positive test for HIV, hepatitis B, or hepatitis C found during medical screening.
- 2) Positive urine drug screen or alcohol breath test at screening or admission.
- 3) History of asthma, allergic rhinitis or urticaria, anaphylactic reactions, or any other clinically significant allergic reactions to any medication, including biologics, or food, or allergy to any excipient in the formulation.
- 4) Clinically significant ECG abnormalities (QTcF >450 ms) or vital sign abnormalities (systolic BP lower than 90 or over 140 mmHg, diastolic BP lower than 50 or over 90 mmHg, HR less than 50 or over 100 bpm, decrease in systolic BP of 20 mmHg or higher, decrease in diastolic BP of 10 mmHg or higher, or increase in HR of 30 bpm or higher within 2 to 3 minutes after passing from a supine to a standing position) at screening.
- 5) History of alcohol abuse within 1 year prior to screening or regular use of alcohol within 6 months prior to screening that exceeds 14 units of alcohol per week (1 unit = 150 mL of wine, 360 mL of beer, or 45 mL of 40% alcohol) or 3 to 4 units per day.
- 6) History of drug abuse within 1 year prior to screening or recreational use of soft drugs (such as marijuana) within 1 month or hard drugs (such as cocaine, PCP, crack, opioid derivatives including heroin, and amphetamine derivatives) within 3 months prior to screening.
- 7) History of regular caffeine use (more than 3 cups of coffee per day) within 6 months prior to screening.
- 8) Participation in a clinical research study involving the administration of an investigational or marketed drug or device within 30 days prior to study treatment infusion, administration of a biological product in the context of a clinical research study within 90 days prior to study treatment infusion, or concomitant participation in an investigational study involving no drug or device administration.
- 9) Use of medications for the timeframes specified below, with the exception of medications exempted by the Investigator on a case-by-case basis because they are judged unlikely to affect the PK profile of the study drug or subject safety (e.g., topical drug products without significant systemic absorption):
  - a) prescription medications within 14 days prior to study treatment infusion;
  - b) any vaccination, including COVID-19 vaccine, within 14 days prior to study treatment infusion;
  - c) over-the-counter products and natural health products (including herbal remedies such as St. John's wort, homeopathic and traditional medicines, probiotics, food supplements such as vitamins, minerals, amino acids, essential fatty acids, and protein supplements used in sports) within 7 days prior to study treatment infusion, with the exception of the occasional use of acetaminophen (up to 2 g daily);
  - d) depot injection or implant of any drug within 3 months prior to study treatment infusion.

- 10) Receiving treatment or participation in an organized weight loss program that may cause significant weight gain or loss within 1 month before dosing.
- 11) Donation of plasma or serum within 7 days prior to dosing. Donation or loss of blood (excluding volume drawn at screening) of 50 mL to 499 mL of blood within 30 days, or more than 499 mL within 56 days prior to study treatment infusion.
- 12) History of blood dyscrasias, including, but not limited to, thrombocytopenia, thrombocythaemia, or arterial/venous thromboembolic complications.
- 13) History of lymphatic disorders.
- 14) History of hypertriglyceridemia.
- 15) Current or history of malignancy.
- 16) Significant history of seizures, prior traumatic brain injury, schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder.
- 17) Any reason which, in the opinion of the Investigator, would prevent the subject from participating in the study.
- 18) For subjects in cohorts that will include a lumbar puncture (Cohorts 5 and 6): Medical conditions in which a lumbar puncture is contraindicated, including coagulopathy, thrombocytopenia, prior lumbar spinal surgery, or other factor that precludes safe lumbar puncture in the opinion of the Investigator.
- 19) For subjects in cohorts that will include a lumbar puncture (Cohorts 5 and 6): hypersensitivity to anesthetics, such as lidocaine, or any of its components.
- 20) For subjects in cohorts that will include EEG (Cohorts 5 and 6): Unable to commit to 1 week of consistent bed- and rise-time before dosing (ex. working night shifts).

## **11. Clinical Procedures**

Unless otherwise specified, procedures, data collection and evaluation will be conducted as per the clinical site SOPs.

### **11.1 Screening Procedures**

Subject screening procedures will be performed within 28 days preceding administration of study medication. Subjects must provide written informed consent prior to initiation of any screening procedures. The consent to perform some general screening procedures may be obtained on a consent document other than the Informed Consent Form (ICF) specific to this study, and therefore, some screening test results could be obtained before signature of the ICF specific to this study. The study-specific ICF must be signed and dated by the subject before participation to study-specific procedures.

Screening procedures will include: demographic data (age, gender, and handedness), medical and medication histories, complete physical examination, body measurements (height, weight, and BMI), ECG (12-lead), vital signs (BP, HR, RR, and OT), orthostatic BP, S-STS, hematology, biochemistry, coagulation, serology (HIV, hepatitis B and C tests), urinalysis, alcohol breath test, and urine drug screen.