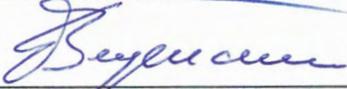
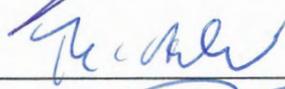
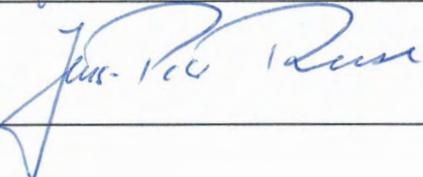


Clinical Study Report (Synopsis ICH E3)

Study Title:	Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie mit Crossover-Design zur Untersuchung des Effekts von intranasalem Oxytocin auf die neuronalen Prozesse der Empathie Empathie-Autismus-Oxytocin	
Study Acronym	OXYTOCIN	
Study Sponsor-ID	KKS-186	
EudraCT No.	2012-003750-89	
CSR Version	V01F	
CSR Date	21.02.2018	
	Date	Signature
Project Management Susanne Harnisch	27.02.2018	
Author Dr. Eckhard Bergmann	22.02.2018	
Review Thomas Acker	22/02/2018	
Sponsor Carmen Schade-Brittinger	22/02/2018	i.v. 

Index

1	Name of Sponsor/Company	3
2	Name of Finished Product	3
3	Name of Active Substance	3
4	Individual Study Table: Referring to Part of the Dossier (Volume, Page)	3
5	Title of Study	3
6	Investigators.....	4
7	Study centre(s).....	4
-	Study centre	4
8	Publication (reference).....	4
9	Studied period (years): date of first enrolment, date of last completed.....	4
10	Phase of development	5
11	Objectives.....	5
12	Methodology.....	5
13	Number of patients (planned and analyzed).....	5
14	Diagnosis and main criteria for inclusion.....	5
15	Test product, dose and mode of administration, batch number.....	5
16	Duration of treatment.....	5
17	Reference therapy, dose and mode of administration, batch number	5
18	Criteria for evaluation:	6
	Effektivität:.....	6
	Sicherheit:.....	6
19	Statistical methods	6
19 a)	Sicherheitsrelevante Daten:	6
19 b)	Verhaltensdaten:	6
19 c)	MRT Daten:	6
20	Summary - Conclusions:	7
	Efficacy Results:	7
	Safety Results:	7
	Serious Adverse Events (SAE).....	8
21	Date of report.....	8

Clinical Study Report (Synopsis ICH E3)

1 Name of Sponsor/Company

Philipps-University Marburg
Biegenstraße 10
35037 Marburg

2 Name of Finished Product

- a.) Oxytocin (Syntocinon-Spray®) intranasal appliziert
b.) Placebo (enthält alle Inhaltsstoffe mit Ausnahme des Oxytocin) intranasal appliziert

3 Name of Active Substance

Oxytocin

4 Individual Study Table: Referring to Part of the Dossier (Volume, Page)

N. A.

5 Title of Study

Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie mit Crossover-Design zur Untersuchung des Effekts von intranasalem Oxytocin auf die neuronalen Prozesse der Empathie; Empathie-Autismus-Oxytocin; Prüfplan V05F, 08-01-2015

Datum der BfArM Genehmigung (BfArM Vorlagen Nummer)	14.02.2013 4038680	
Ggf. Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1 GCP-V		
Amendment 1	genehmigt am	29.04.2014
Non-substantial Amendment (2) – 23.06.2014 Neue Fachinformation Syntocinon Dez. 2013 und Überarbeitung Safety Part Studienprotokoll	genehmigt am	Keine Genehmigung notwendig/ erhalten
Amendment 3 vom 28.01.2015 Eine andere Gruppeneinteilung bei der Randomisierung (2 anstelle von 3 Gruppen) und eine daraus folgende Angleichung der Probandenzahl.	genehmigt am	03.02.2015
Abmeldung der klinischen Prüfung	erfolgte am	10.02.2017
Datum der zustimmenden Ethik Bewertung Aktenzeichen der EK Marburg	06.02.2014 214/12 A-ff	
Ggf. Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1 GCP-V		
Amendment 1 vom 12.04.2014 Wechsel des LKP, Prüfer und Stellvertreter entsprechende Änderung aller erforderlichen Dokumente und Label der Prüfmedikation	zugestimmt am	30.05.2014
Non-substantial Amendment (2) - 23.06.2014 Neue Fachinformation Syntocinon Dez. 2013 und Überarbeitung Safety Part Studienprotokoll	zugestimmt am	10.07.2014
Amendment 3 vom 28.01.2015 Eine andere Gruppeneinteilung bei der Randomisierung (2 anstelle von 3 Gruppen) und eine daraus folgende Angleichung der Probandenzahl.	zugestimmt am	24.02.2015

Abmeldung der klinischen Prüfung	erfolgte am	10.02.2017
---	-------------	-------------------

Beschreibung der Amendments:

Amendment 1 vom 12.04.2014

Wechsel des LKP und entsprechende Änderung des Labels für die Prüfmedikation.

Non-substantial Amendment (2) vom 23.06.2014

Neue Fachinformation Syntocinon Dez. 2013 und Überarbeitung des Safety Parts im Studienprotokoll

Amendment 3 vom 28.01.2015

Eine andere Gruppenaufteilung bei der Randomisierung (2 anstelle von 3 Gruppen) und eine daraus folgende Angleichung der Probandenzahl.

Studienabbruch am 10.02.2017

Grund für den Studienabbruch war eine unzureichende Rekrutierungsrate, die einen erfolgreichen Studienabschluss nicht möglich erscheinen ließ.

6 Investigators

Bitte siehe Punkt 7

7 Study centre(s)

- Study centre

Recruiting sites: Principal Investigator listed at the end of study						
Title	Given name of Principal Investigator	Family name of Principal Investigator	Hospital	Department	Post-code	City
Prof. Dr. med.	Michael	Haberhausen	Uniklinikum der Philipps-Universität Marburg	Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Philipps-Universität Marburg	D-35043	Marburg

8 Publication (reference)

Es ist noch keine Publikation erfolgt, da die Auswertungen noch nicht abgeschlossen sind. Die vorläufigen Ergebnisse der Verhaltensdaten (s.u. 11. Nebenzielkriterien) wurden auf dem DGKJP Kongress 2017 in Ulm präsentiert.

Wermter, A. K., Stroth, S., Krach, S., Haberhausen, M. & Kamp-Becker, I. (2017). Empathie, Autismus und Oxytocin - Eine Untersuchung mittels funktioneller Bildgebung und molekulargenetischer Analysen - erste Ergebnisse., XXXV. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP), 22.-25. März 2017, Ulm.

9 Studied period (years): date of first enrolment, date of last completed

Einschluß des ersten Patienten: 13.02.2015

Letzte Patienten-Visite: 27.01.2017

Vorzeitige Beendigung der Studie am 10.02.2017 aufgrund unzureichender Rekrutierung.

10 Phase of development

Phase II

11 Objectives

Hauptzielkriterien:

Aktivierung des neuronalen Empathie-Netzwerkes (anteriore Insula, ACC, Amygdala, Thalamus, PAG, FG) in Abhängigkeit von der Oxytocin-/Placebo-Applikation und des Genotyps des SNPs rs53576 im *OXTR*.

Nebenzielkriterien:

Erfassung von Persönlichkeitsvariablen, Psychopathologiewerten und subjektiven Einschätzungen (Empathiefähigkeit) während der Bearbeitung der Aufgaben im MRT.

12 Methodology

Monozentrisch, placebo-kontrolliert, doppelblind, randomisiert mit Crossover-Design

13 Number of patients (planned and analyzed)

Geplante Anzahl Patienten:

72 Patienten mit ASD (36 homozygote Träger des Risikoallels A des SNPs rs53576 im *OXTR* [A/A] und heterozygote [G/A] Träger und 36 Nichtträger [G/G]).

Eingeschlossene Anzahl Patienten:

N = 27, männlich; Deutsch als Muttersprache; Rechtshänder
2 Drop-Outs aufgrund Rücknahme der Einverständnis bzw. Kieferkorrektur mit „Retainer“, so dass die Untersuchung im MRT nicht durchgeführt werden konnte

Analysierte Anzahl Patienten:

N = 25;
Alter von 15-33, M = 22,91, SD = 4,72 Jahre

14 Diagnosis and main criteria for inclusion

Diagnose:

-Frühkindlicher Autismus (F84.0 nach ICD-10), Asperger-Syndrom (F84.5 nach ICD-10) und Atypischer Autismus (F 84.1 nach ICD-10)

Haupt-Einschlusskriterien:

- Männliches Geschlecht
- Alter $15 \leq \text{Jahre} \leq 35$
- Deutsch als Muttersprache
- Rechtshänder (Edinburgh Händigkeitstest; Oldfield, 1971)
- Genotypisierung des SNPs rs53576 im Oxytocin-Rezeptor-Gen (*OXTR*)
- Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person (bei Minderjährigen der Sorgeberechtigten) nach erfolgter Aufklärung

15 Test product, dose and mode of administration, batch number

Syntocinon Spray®, 2 IU pro Sprühstoß; einzelne Dosis mit 18 IU (15-17-Jährige) bzw. 24 IU (18-35-Jährige). Intranasale Applikation. Batch-Nummern: KKS186/201605 oder KKS186/201503 (Verum oder Placebo)

16 Duration of treatment

Zweimalige Verabreichung: Erste Dosis an Tag 1 und zweite Dosis nach 7 Tagen.

17 Reference therapy, dose and mode of administration, batch number

Placebo-Spray, intranasal; Batch Nummern: KKS186/201605 oder KKS186/201503 (Verum oder Placebo)

18 Criteria for evaluation:

Effektivität:

- Analyse der Aktivierung des neuronalen Empathie-Netzwerkes aus anteriorer Insula, ACC, Amygdala, Thalamus, PAG, FG in Abhängigkeit von der Oxytocin-/Placebo-Applikation und des Genotyps des SNPs rs53576 im OXTR [Prüfung der Aktivierungsstärken innerhalb einer aus Vorstudien gewonnenen funktionellen Maske] während der Bearbeitung von Empathie-Aufgaben (Dekodierung mimischer Affekte, Einschätzung bemerkter und unbemerkter Peinlichkeit sowie die Einschätzung schmerzhafter Situationen als Kontrollaufgabe).
- Erfassung von Persönlichkeitsvariablen, Psychopathologiewerten und subjektiven Einschätzungen während der Bearbeitung der Empathie-Aufgaben (Dekodierung mimischer Affekte, Einschätzung bemerkter und unbemerkter Peinlichkeit sowie die Einschätzung schmerzhafter Situationen als Kontrollaufgabe).

Sicherheit:

- Vitalparameter (Blutdruck, Puls) sowie subjektive Befindlichkeit vor und mehrfach nach der Gabe des Prüfpräparates während der Visiten aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen von Oxytocin.

19 Statistical methods

19 a) Sicherheitsrelevante Daten:

ANOVA-Messwiederholungsmodelle für die Variablen

- Blutdruck: 2 (Bedingung/Oxytocin) x 3 (Messzeitpunkte: Baseline, vor MRT, nach MRT) x 2 (systolisch und diastolisch)
- Puls: 2 (Bedingung/Oxytocin) x 3 (Messzeitpunkte Baseline, vor MRT, nach MRT)
- Befindlichkeit: 2 (Bedingung/Oxytocin) x 2 (Messzeitpunkte Baseline, nach MRT) x 3 (Skalen Stimmung; Müdigkeit; Unruhe).

19 b) Verhaltensdaten:

ANOVA-Messwiederholungsmodelle für die Variablen

- Schmerzempathie: 2 (Bedingung/Oxytocin) x 2 (Intensität: schmerzhaft, neutral)
- Emotionsdekodierung: 2 (Bedingung/Oxytocin) x 2 (Emotion: Trauer, Freude)
- Peinlichkeitsempathie: 2 (Bedingung/Oxytocin) x 3 (Peinlichkeit; neutral, bemerkt peinlich, unbemerkt peinlich)

19 c) MRT Daten:

ANOVA-Messwiederholungsmodelle analog den Verhaltensdaten

- Aktivierungsstärke im Empathie-Netzwerk (s.o.) mit Berücksichtigung des Genotypstatus als Zwischen-Subjekt Faktor: Interaktionseffekt von Oxytocin vs. Placebo (within subjects effect), Empathiebedingung (within subjects effect)

Alle Analysen werden mit SPSS (sicherheitsrelevante Variablen, Verhaltensdaten) und Statistical Parametric Mapping (SPM8 – fMRT Daten) durchgeführt.

20 Summary - Conclusions:

Alle Daten wurden gemäß Prüfplan erhoben. Erste Auswertungen der Verhaltensdaten sowie der sicherheitsrelevanten Daten wurden durchgeführt. Die Auswertung der fMRT Daten hat sich verzögert so dass noch keine Ergebnisse vorliegen.

Efficacy Results:

Die Analysen basieren auf allen auswertbaren Datensätzen. Solche Datensätze, deren MRT Daten aufgrund von technischen Schwierigkeiten nicht ausgewertet werden können, wurden ausgeschlossen (Peinlichkeitsparadigma: N=4, Emotionsparadigma: N=1).

1. Verhaltensdaten:

- a. Schmerzempathie (N=25): Kein unmittelbarer Effekt der Oxytocin Bedingung auf die Einschätzung der Schmerzintensität [$F(1,24)=1,43$, $p=0.24$]. Eine Interaktion zwischen der Oxytocin Bedingung und der Schmerzintensität weist darauf hin, dass insbesondere in der Bedingung X die schmerzhaften Bilder etwas schmerzhafter eingeschätzt werden [$F(1,24)=4,37$, $p=0.047$]. Die Erkennensleistung ist etwas besser als in der Bedingung Y.

Berücksichtigung des Genotyps: spielt bei der Schmerzempathie keine Rolle.

- b. Emotionsdekodierung (N=24): Kein unmittelbarer Effekt der Oxytocin Bedingung auf die Einschätzung der Emotionen Trauer und Freude [$F(1,23)=0,09$, $p=0.75$]. Eine Interaktion zwischen der Oxytocin Bedingung und der Emotionserkennung weist darauf hin, dass insbesondere in der Bedingung X Freude etwas freudiger und Trauer etwas trauriger eingeschätzt werden [$F(1,23)=6,62$, $p=0.017$]. Die Einschätzungen liegen weiter auseinander, die Erkennensleistung ist etwas besser als in der Bedingung Y.

Berücksichtigung des Genotyps: spielt bei der Emotionsdekodierung keine Rolle.

- c. Peinlichkeitsempathie: Kein unmittelbarer Effekt der Oxytocin Bedingung auf die Einschätzung der Peinlichkeit (neutral, bemerkt peinlich, unbemerkt peinlich) [$F(1,20)=3,72$, $p=0.06$].

Berücksichtigung des Genotyps: in Verbindung mit Peinlichkeitsbedingung (bemerkt/unbemerkt peinlich) zeigt sich ein differentieller Effekt des Oxytocins für die zwei Genotypen [$F(2,18)=4,24$, $p=0.031$]: Die Risikoalleleträger schätzen insbesondere in der unbemerkt peinlichen Situation die Peinlichkeit geringer ein. Dies spricht für eine verbesserte kognitive Leistung in der Bedingung X gegenüber der Bedingung Y in dieser Teilaufgabe.

Safety Results:

- Blutdruck: Kein Effekt der Oxytocin-Bedingung [$F(1,24)=2,92$; $p=0.17$]
- Puls: Kein Effekt der Oxytocin-Bedingung [$F(1,24)=1,99$; $p=0.10$]
- Befindlichkeit: Kein Effekt der Oxytocin-Bedingung [$F(1,24)=0,85$; $p=0.77$]

Serious Adverse Events (SAE)

Keine

Adverse Events (AE)

Keine

Conclusion:

Die Effekte des Oxytocin auf die Empathie-Verhaltensdaten sind insgesamt sehr gering – in keinem Bereich lassen sich direkte Effekte der Oxytocin-Bedingung auf die Empathie-Leistungen zeigen.

Das Vorliegen eines Risiko-Allels scheint ebenfalls von geringer Bedeutung zu sein. Lediglich in dem Paradigma zur Peinlichkeits-Empathie zeigt sich ein Effekt: in der kognitiv anspruchsvollsten Aufgabe (Einschätzen einer unbemerkt peinlichen Situation) ist die Erkennensleistung bei den Risiko-Allel-Trägern in der Oxytocin-Bedingung X am besten.

Bezüglich der sicherheitsrelevanten Aspekte (Vitalparameter, Befindlichkeit) sind keine Oxytocin-Effekt zu beobachten.

21 Date of report

2018-02-21