

Klinické hodnocení PSIKET\_002CZE

# Psilocybin – strategie rychlé antidepresivní odpovědi u deprese komorbidní s onkologickým onemocněním

---

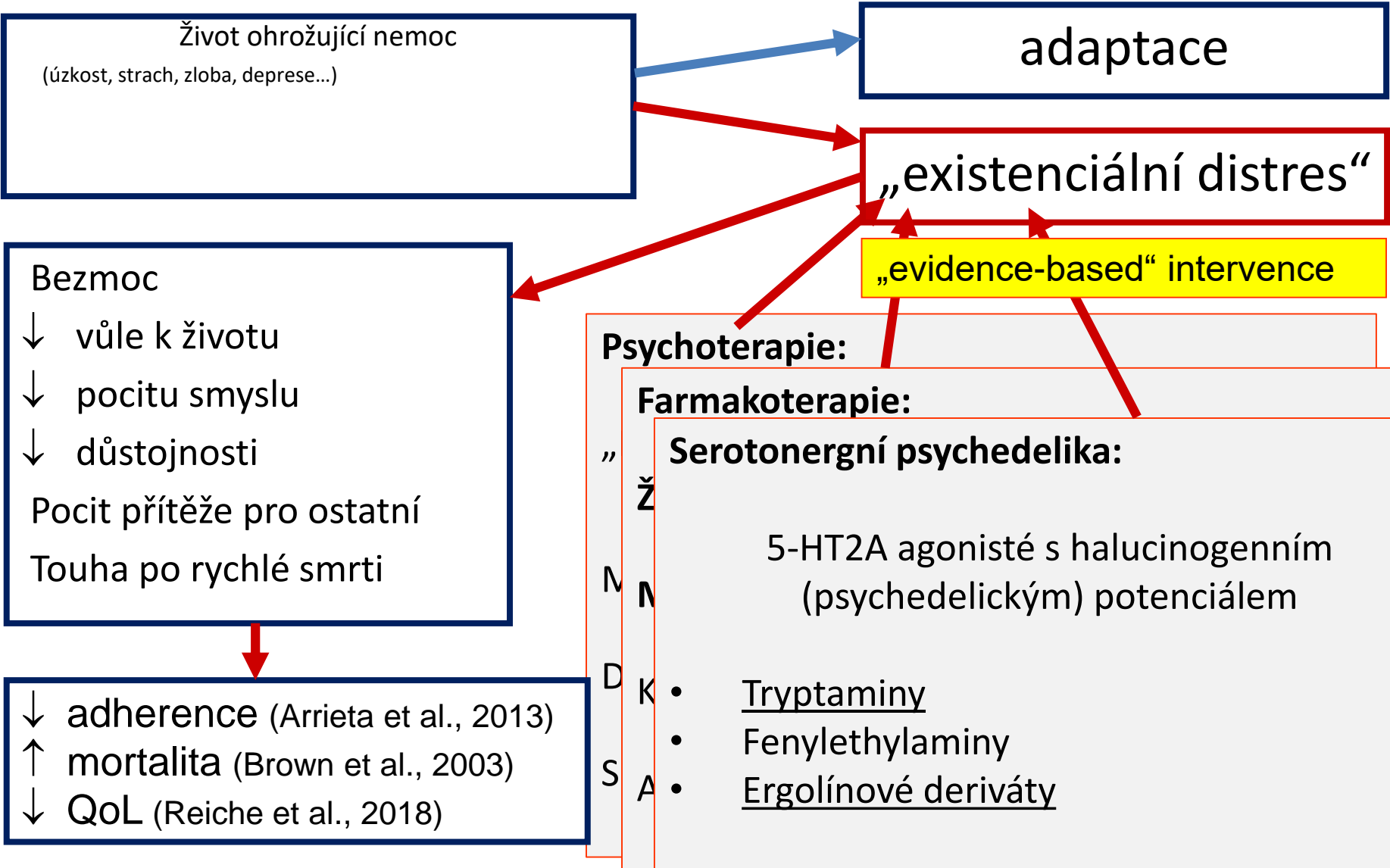
Randomizovaná dvojitě zaslepená studie  
s možností vstupu do otevřené extenze

EUDRACT NUMBER: 2020-005037-32

**prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA**  
3. LF UK, NUDZ



# Shrnutí formulace klinického problému

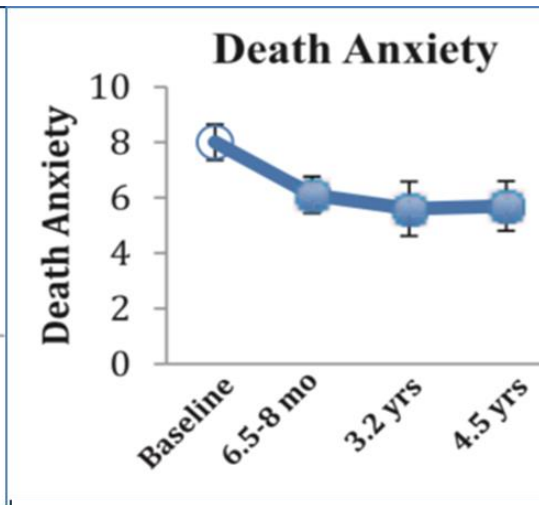
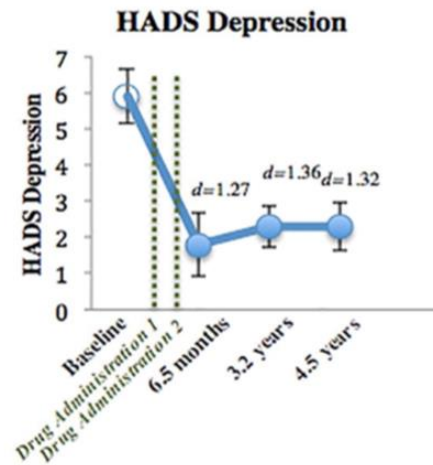
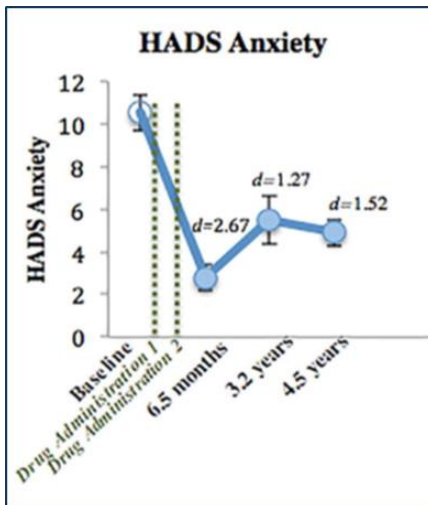
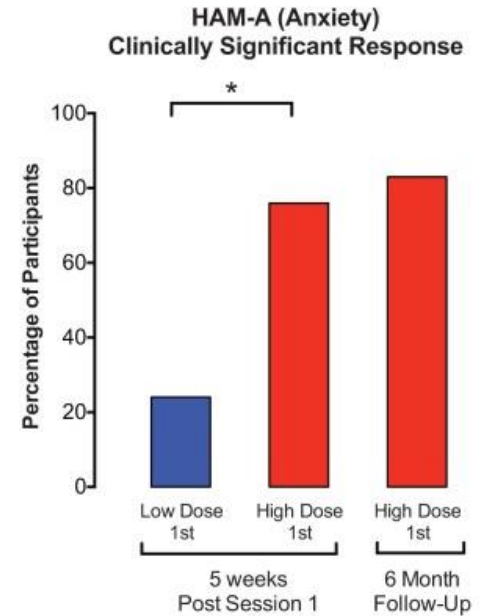
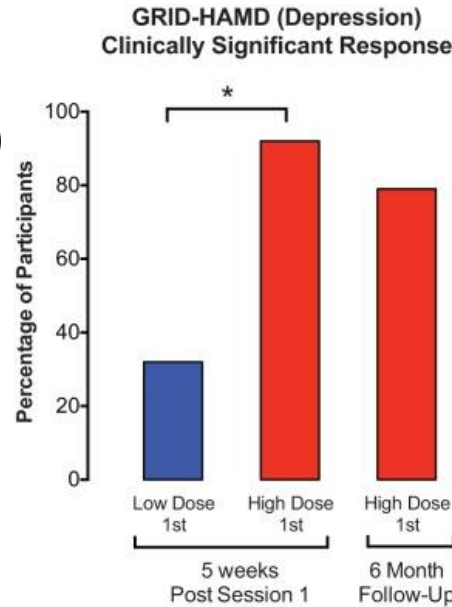


# Psychedelika u existenciálního distresu (2000-2017)

|                        |            |        |                                                                                                                    |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grob et al., 2011      | psilocybin | N = 12 | double-blind randomizovaný kontrolovaný cross-over design, follow-up 6 měsíců                                      | aktiv: 0.2mg/kg<br>placebo: niacin 250mg                  | signifikantní redukce úzkosti za 1 měsíc ( $p = 0.001$ ) a 3 měsíce ( $p = 0.03$ ) sign redukce BDI za 6 měsíců ( $p = 0.03$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Gasser et al., 2014    | LSD        | N = 12 | double-blind randomizovaný kontrolovaný cross-over design, 2x sezení s látkou, follow-up 12 měsíců + psychoterapie | aktiv: LSD 200 $\mu$ g<br>aktivní placebo: LSD 20 $\mu$ g | signifikantní redukce úzkosti ve škále STAI-state ( $d = 1,1$ , $p = 0,033$ ) a STAI-trait ( $d = 1,2$ ; $p = 0,021$ ) po 2 měsících od podání plné dávky (aktiv), která přetrvala v následujících 12ti měsících<br>pacienti měli usnadněný přístup k emocím a zvýšenou schopnost introspekce, zvýšenou otevřenost a prohloubené uvědomění<br>77.9% pacientů hlásilo trvalé snížení úzkosti a strachu ze smrti<br>66.7% pacientů reportovalo zlepšení kvality života     |
| Griffiths et al., 2016 | psilocybin | N = 51 | double-blind randomizovaný kontrolovaný cross-over design, follow-up 6 měsíců + psychoterapie                      | aktiv 22-30mg/70kg<br>aktivní placebo: 1-3mg/70kg         | signifikantní zmírnění deprese, úzkosti a poruch nálad a signifikantní zvýšení kvality života, přijetí smrti a 5 týdnů po aplikaci vysoké dávky psilocybinu (aktiv) a v dlouhodobém sledování<br>zmírnění deprese a úzkosti po 6 měsících od podání aktivu<br>80% pacientů referovalo narůst well-being a životní spokojenosti<br>pozitivní změny v životě pacientů pozorovali i jejich blízcí<br>mystický prožitek byl významně asociován se zlepšením klinického stavu |
| Ross et al., 2016      | psilocybin | N = 29 | double-blind randomizovaný kontrolovaný cross-over design, follow-up 6,5 měsíců + psychoterapie                    | aktiv: 0.3mg/kg<br>placebo: niacin 250mg                  | okamžité snížení úzkostné a depresivní symptomatiky dle HADS, BDI a STAI<br>60–80% vykazovalo klinicky významný anxiolytický a antidepresivní efekt 6,5 měsíce od podání psilocybinu<br>trvalý zlepšení existenciálního distresu, kvality života, snížení demoralizace, beznaděje a úzkosti související se smrtí<br>zlepšení korelovalo s mystickým prožitkem během intoxikace                                                                                           |

# Psychedelika v paliativní péči: SHRNUTÍ

- 1) Účinnost u anxiety i deprese (60-80%)
- 2) Dlouhodobý efekt (6 m.)
- 3) Mediující efekt „MEQ“



Griffith et al. (2016)

# Psychedeliky asistovaná psychoterapie – experimentální strategie v léčbě úzkostně-depresivní symptomatologie vážně nemocných

MUDr. Anna Bravermanová<sup>1,2,4</sup>, MUDr. Filip Tylš, Ph.D.<sup>1,3,4,5</sup> a prof. MUDr. Jiří Horáček, PhD., FIAC<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Národní ústav duševního zdraví, Klecany,

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

<sup>3</sup>Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

<sup>4</sup>Česká psychedelická společnost

<sup>5</sup>Psyon – psychedelická klinika

## Souhrn

Článek poskytuje úvod do aktuálního stavu výzkumu psychedeliky asistované psychoterapie, se zaměřením na pacienty s život ohrožující nemocí. Předkládá přehled prací z 50.–70. let a detailněji se zabývá soudobými studii, které poukazují na bezpečnost a dlouhodobý antidepresivní a anxiolytický potenciál této metody u pacientů s depresí, úzkostí a tzv. existenciální tísni. Stručně je popsán terapeutický kontext, psychické a somatické účinky psychedelik včetně rizik, nastíněny jsou též možné mechanismy účinku psychedelik (zejména psilocybinu) z neurobiologické a psychologické perspektivy. Uvedeny jsou též hlavní limity dosavadního výzkumu s ohledem na možné využití psychedelik v paliativní péči.

## Abstract

The article provides an introduction to the existing research in psychedelics-assisted psychotherapy focused on patients with life-threatening illnesses. It overviews studies from the 1950s and 1970s and deals with recent studies that refer to the safety and long-term antidepressant and anxiolytic potential of this method in patients with depression, anxiety and so-called existential distress. Further, the therapeutic context, psychological and somatic effects of psychedelics, including their risks, are briefly described, as well as possible mechanisms of action of psychedelics (especially psilocybin) from neurobiological and psychological perspectives. The main limitations of the existing research with regard to the possible use of psychedelics in palliative care are also discussed.

# KLH PSIKET\_002CZE: Psilocybin – strategie rychlé antidepressivní odpovědi u deprese komorbidní s onkologickým onemocněním, randomizovaná dvojitě zaslepená studie s možností vstupu do otevřené extenze.

## EudraCT No. 2020-005037-32, Fáze II



STÁTNÍ ÚSTAV  
PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

Telefon: +420 272 185 111  
Fax: +420 271 732 377

E-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)  
Web: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

**ADRESÁT**

Národní ústav duševního zdraví  
Topolová 748, 250 67 Klecany, Česká  
republika

**ZÁSTUPCE**

Masarykova Univerzita  
Žerotínovo náměstí 617/9  
601 77 Brno  
Česká republika

**ADRESA PRO DORUČENÍ**

Masarykova Univerzita  
doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.  
Žerotínovo náměstí 617/9  
601 77 Brno  
Česká republika

Sp. zn.  
sukls308088/2020

Vyřizuje/linka  
Trunečková / 208

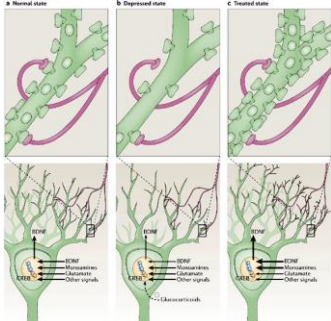
Datum  
7. 9. 2021

### SDĚLENÍ O POVOLENÍ OHLÁŠENÉHO KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv, se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), je správním orgánem příslušným dle § 13 odst. 2 písm. b) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“) k povolení ohlášeného klinického hodnocení léčivých přípravků.

PSIKET\_002CZE:

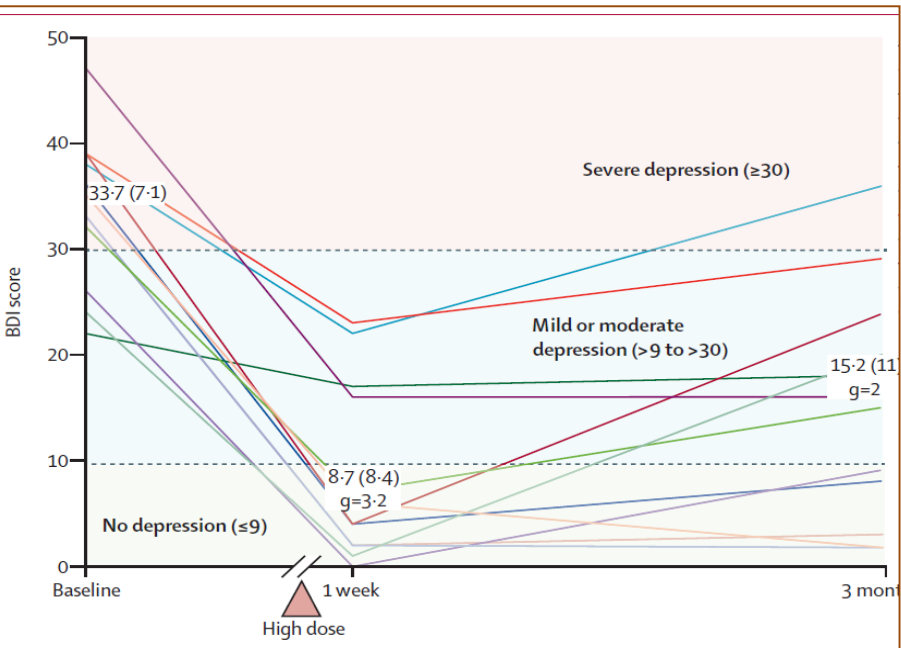
# Proč psilocybin vs. ketamin?



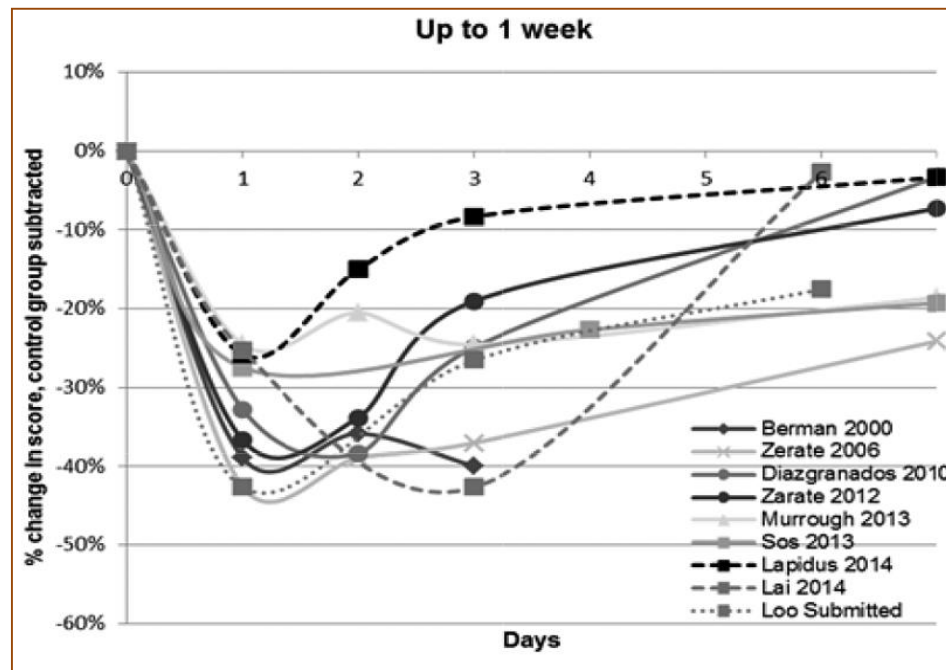
Copyright © 2016 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Neuroscience

## Psilocybin

## Ketamin



Robin L Carhart-Harris et al. *The Lancet Psychiatry* 2016 and *Psychopharmacology* 2018



Gianluca Serafini et al. *Curr Neuropharmacol.* 2014 Sep; 12(5): 444–461.

# design studie

klinické hodnocení fáze II

populace: **60 pacientů** s depresivní symptomatologií, která doprovází onkologické onemocnění (komorbidní deprese)

**dvojitě-zaslepená** studie (pacient, zkoušející)

**studijní medikace, per os:**

- 3 skupiny, do kterých budou pacienti randomizováni v poměru 1:1:1
  - psilocybin 20 mg (aktivní látka 1)
  - ketamin 200 mg (aktivní látka 2)
  - midazolam 5 mg (kontrolní látka)

**+ doprovodná psychoterapie**

v případě nedostatečné odpovědi (antidepresivní efekt) v dvojitě zaslepené části nabídka účasti v **otevřené extenzi** (open-label) s podáním psilocybinu či ketaminu



# hodnocení účinnosti

## primární cíl

– zhodnotit efekt léčby (psilocybin + psychoterapie) v léčbě **deprese** za 4 týdny (**28. den**) oproti **BASELINE** (-7 dní)

pomocí objektivní škály **MADRS**

## sekundární cíl

- vyhodnocení **nástupu a délky trvání** antidepresivního účinku psilocybinu a ketaminu (ve srovnání s midazolamem)

pomocí objektivní škály **MADRS** a sebeposuzovací škály **BECK** v den **1, 4, 7, 28, 56, 112, 224** oproti **BASELINE**

- zhodnocení bezpečnosti studijní medikace (viz parametry bezpečnosti)

# průzkumné cíle

**efekt léčby (studijní medikace + psychoterapie) na:**

kvalitu života a well-being (FACIT)

nespecifickou úzkost (HAM-A a STAI)

specifickou úzkost spojenou se smrtí a umíráním (DADDS)

posun životních hodnot (PEQ)

životní postoje (LAP-R)

beznaděj (HAI)

demoralizaci (DS)

pacientovo subjektivní vnímání bolesti (VAS bolesti)

**mapování mediátorů klinické odpovědi** - charakter a hloubka zkušenosti (5D-ASCs a MEQ)

**efekt léčby u AD-plus vs. AD-free** - prolomení rezistence? synergický efekt?

**efekt léčby v otevřené části studie**

# studijní populace/zařazovací kritéria

1) **18–75 let**

2) **depresivní syndrom** (F41.2, F32.1, F32.2) **spolu s onkologickým onemocněním**, které:

a) je v pokročilém stádiu, nebo

b) je se špatnou prognózou (průměrné přežití 5 a méně let), nebo

c) aktuálně progreduje, nebo

d) vykazuje rekurenci, nebo

e) je ve fázi kontrovaného onemocnění, od stanovení onkologické dg. uběhlo alespoň 6 měsíců

3) z hlediska **antidepresivní léčby**

a) **neužívají** antidepresiva (SSRI, SNRI NaSSA, SARI, tricyklická a tetracyklická AD), nebo

b) **užívají** antidepresiva **alespoň 6 týdnů** ve stabilní dávce, ale léčba jim neposkytla uspokojivý psychický stav **(2)**

c) podstoupili **psychosociální intervence** (poradenství, psychoterapii), ale neposkytly uspokojivý stav **(2)**

4) **kognitivní zdatnost** pacienta umožňující plné porozumění informacím o KH a studijním dotazníkům

5) každý účastník musí mít **pečovatele** (blízký, příbuzný), který jej bude doprovázet na setkání a bude s ním v osobním kontaktu minimálně 5 dní v týdnu po celou dobu trvání KH

6) účastníci v plodném věku/při zachované plodnosti musí souhlasit s používáním předepsaných metod **antikoncepce a zabránit otěhotnění** po dobu účasti v KH

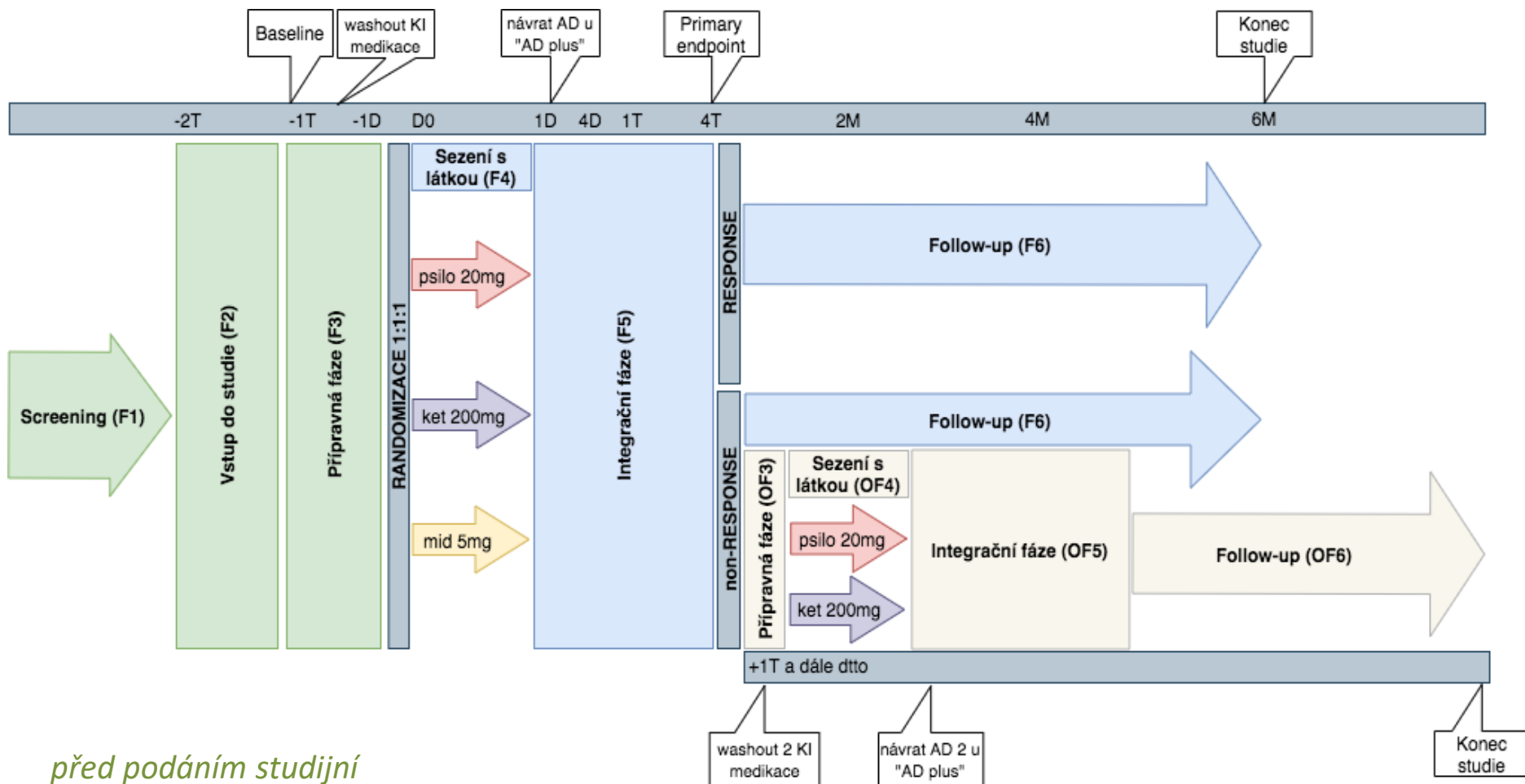
# vylučovací kritéria I

- 1) **Onkologické onemocnění** se známou **invazí do CNS** či **jiné onemocnění CNS** (krom asymptomatického postižení CNS u hematologických onemocnění, které bylo залéčeno intratekálními cytostatiky či radioterapií).  
**V případě rizika invaze do CNS musí být negat. nález na CT/MR CNS (ne déle než 2 měsíce).**
- 2) Ložiskový **neurologický nález**
- 3) **Nemožnost podání tobolek per os**
- 4) Předpokládaná **doba přežití** pacienta **< 4 měsíce**
- 5) Pacientův stav neumožňuje dodržení pravidel **konkomitantní léčby** (viz dále)
- 6) Známa nesnášenlivost/**alergie** stud. medikace (zvláště zkřížená na BZD)
- 7) **Těhotenství** či **kojení**
- 8) **Jaterní dysfunkce** s hodnotami GGT, AST, ALT > 5x horní hranice normy, celkový bilirubin > 50  $\mu\text{mol/l}$
- 9) **Kardiovaskulární instabilita** ve smyslu **nekorigované hypertenze** (vstupní hodnoty TK  $\geq 140/90$  mm Hg ),  
anginy pectoris, srdečního selhání nebo **klinicky významné převodní poruchy, významné arytmie** či  
tachykardie (vstupní hodnoty  $\geq 100$  tepů/min)
- 10) Prodělaný **IM** před méně než 6 měsíci
- 11) Prodělaná **CMP** a/nebo TIA před méně než 6 měsíci
- 12) Klinicky významná **periferní vaskulární onemocnění**
- 13) **Dušnost** jakékoliv etiologie vyššího stupně než NYHA II, syndrom spánkové apnoe (MID)
- 14) Těžká **trombocytopenie** <  $30 \times 10^9/l$ , rezistentní na substituci
- 15) **Myasthenia gravis** (MID)
- 16) **Epilepsie** vč. anamnézy ojedinělých epileptických záchvatů
- 17) **Renální insuficience** s clearance kreatininu < 0,66 ml/s

# vylučovací kritéria II

- 18) Známý **paraneoplastický syndrom** či ektopická produkce hormonů, v rámci kterého by mohlo dojít k metabolickým komplikacím
- 19) **Diabetes mellitus** na inzulínu nebo korigovaný perorálními antidiabetiky, pokud se v anamnéze vyskytla klinicky významná hypoglykemie
- 20) **Glaukom** (KET)
- 21) Neléčená nebo nedokonale kompenzovaná **hyperthyreóza** (KET)
- 22) Jakékoliv **psychotické onemocnění současné nebo anamnestické** z okruhu diagnóz F2x.x
- 23) **Současná nebo anamnestická bipolární afektivní porucha F31.x a manická fáze F30.x**
- 24) **Současná těžká depresivní epizoda s psychotickými příznaky F32.3 a F33.3**
- 25) Přítomnost **sebevražedných představ/chování** na základě C-SSRS verze Lifetime/Recent (L/R)
- 26) **Organické duševní poruchy** včetně symptomatických F00.x-F09.x
- 27) Psychotické poruchy způsobené užíváním návykových látek (F10.x – F19.x), disociativní porucha (F44.x), poruchy příjmu potravy (F50.x), emočně nestabilní, resp. **hraniční porucha** (F60.3)
- 28) **Současná nebo anamnestická alkoholová nebo drogová závislost F1x.x.**, pokud nelze prokázat alespoň **2 roky abstinenci** (kromě opioidů a léčebného konopí užívaných v souladu s řízenou léčbou bolesti)
- 29) Prodělání **ECT** před méně než 3 měsíci
- 30) **Příbuzný pacienta I. řádu se schizofrenií či jinou psychotickou poruchou**
- 31) Nevhodnost zařazení pacienta na základě klinického úsudku zkoušejícího lékaře

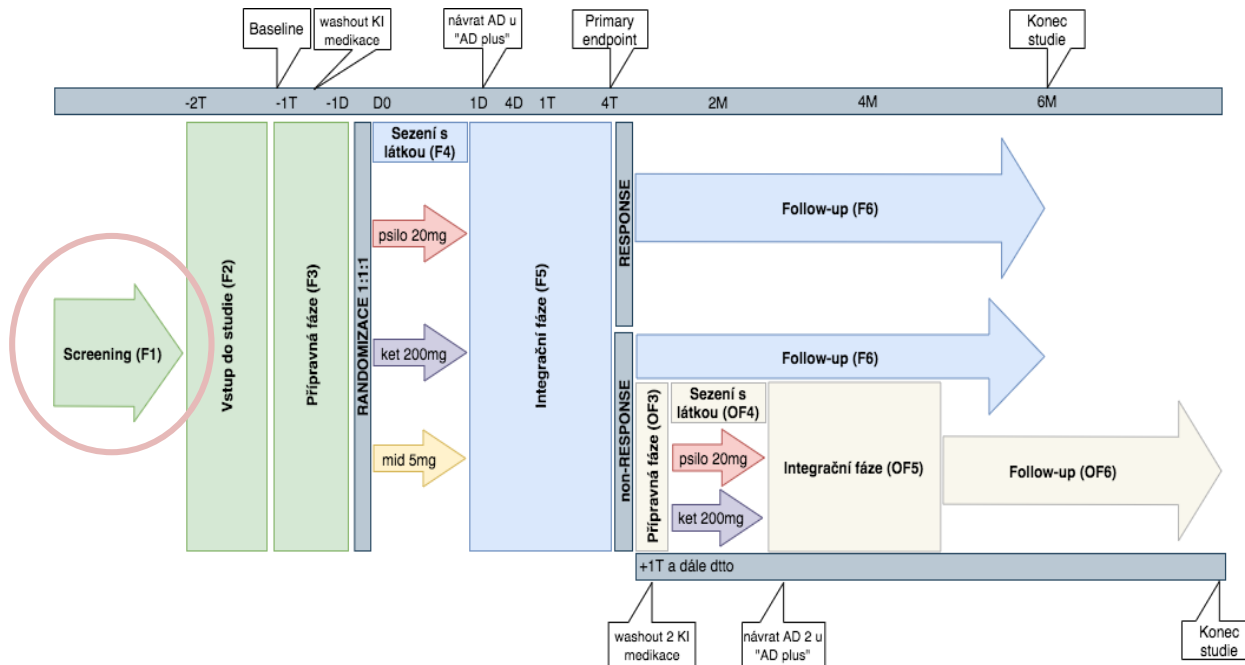
# průběh KH - schéma



*před podáním studijní medikace*

*dvojitě-zaslepená část a/nebo otevřená část*

# F1 Fáze výběru pacientů a Screening



- ✓ **Výběr pacientů** lékaři specialisty na pracovištích (onkologie, interna, paliativní péče, a další)
  - a) podle požadovaných vstupních kritérií (vyjma přesné psychiatrické dg.)
  - b) zájmu pacienta (informace o studii ústně + informační leták)
  - c) zhodnocení úzkosti a deprese pacienta (sebehodnotící škála **HADS**, *Hospital Anxiety and Depression Scale*)
- ✓ Referování pacienta koordinátorce
- ✓ Telefonický **Screening** vybraných pacientů studijním týmem NUDZ

Děkuji za pozornost!