

SYNOPSIS PROTOKOLU PRO LAICKOU VEŘEJNOST

Protokol č.:	COMP 006
Název protokolu:	Multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované klinické hodnocení fáze III k posouzení účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti dvou úvodních podání přípravku COMP360 u účastníků s depresí rezistentní vůči léčbě
Číslo EU CT:	2023-505268-12-00
Identifikační číslo v databázi ClinicalTrials.gov:	NCT05711940
Hodnocený léčivý přípravek:	COMP360 (syntetický psilocybin)
Klinická fáze studie:	III

Zdůvodnění:

U 233 účastníků s depresí rezistentní na léčbu (TRD) byla dokončena mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie pro stanovení dávky hodnotící bezpečnost a účinnost dávek 25 mg a 10 mg přípravku COMP360 podávaného s psychologickou podporou ve srovnání s podáváním přípravku COMP360 1 mg. Skupina léčby s přípravkem COMP360 25 mg vykazovala oproti skupině léčby s přípravkem COMP360 1 mg statisticky a klinicky významný rozdíl v léčbě, pokud jde o změnu v týdnu 3 oproti stavu při vstupu do studie, a to o -6,6 bodů celkového skóre MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) ($p < 0,001$). Přípravek COMP360 byl obecně dobře snášen a sekundární a výzkumné cílové ukazatele podpořily zjištění primárního ukazatele.

V této studii je cílem posoudit účinnost a bezpečnost přípravku COMP360 25 mg po dvou podáních ve srovnání s dvěma podáními přípravku COMP360 1 mg při snižování závažnosti příznaků u deprese rezistentní vůči léčbě (část A). Bude také posouzena trvanlivost účinnosti, dlouhodobá bezpečnost a účinnost a bezpečnost opakované léčby (část B a část C). Vzhledem k tomu, že TRD je chronické onemocnění s častým relapsem, začlenění těchto tří částí do jedné studie umožňuje důležité dlouhodobé sledování při současném snížení potenciálu selektivního zkraslení a zátěže účastníků.

Cílová populace:

Dospělí pacienti s TRD.

Cíle:

Primární cíl

Prozkoumat účinnost dvou podání přípravku COMP360 (25 mg ve srovnání s 1 mg) podaného společně s psychologickou podporou dospělým účastníkům s TRD na zmírnění příznaků deprese v týdnu 6.

Hlavní sekundární cíl

Prozkoumat účinnost dvou podání přípravku COMP360 (25 mg a 10 mg ve srovnání s 1 mg) podaného společně s psychologickou podporou dospělým účastníkům s TRD na zmírnění příznaků deprese v týdnu 6 a v týdnu 9.

Cíl bezpečnosti

Vyhodnotit bezpečnost a snášenlivost přípravku COMP360 podaného společně s psychologickou podporou u dospělých účastníků s TRD.

Koncepce studie:

Jedná se o mezinárodní, multicentrickou, randomizovanou studii fáze III s paralelními skupinami. Zahrnuje 9týdenní fixní, dvojitě zaslepenou, kontrolovanou léčebnou část s opakovanou dávkou (část A), 17týdenní jednodávkovou, dvojitě zaslepenou část s opakovanou léčbou (část B) a 26týdenní otevřenou léčebnou část (část C) po dobu celkem 52 týdnů následného sledování po počátečním podání přípravku COMP360. Účast bude trvat asi 62 týdnů včetně tří až desetitýdenního screeningového období.

Celkem 568 účastníků bude randomizováno v poměru 2:1:1 do ramena užívajícího COMP360 25 mg, COMP360 10 mg nebo do ramena užívajícího COMP360 1 mg.

Kritéria způsobilosti:

Hlavní kritéria pro zařazení

- Věk ≥ 18 let při screeningu.
- Těžká deprese bez psychotických rysů.
- Pokud je současná velká depresivní epizoda účastníkovou první depresivní epizodou v životě, musí být délka současné epizody při screeningu ≥ 6 měsíců a ≤ 2 roky.
- Celkové skóre MADRS ≥ 20 při screeningu a vstupní návštěvě.
- TRD definovaná jako neschopnost reagovat na přiměřené dávky a dobu podávání dvou, tří nebo čtyř různých farmakologických léčeb současně epizody.
- Alespoň 2 týdny před vstupní návštěvou bude potvrzeno úspěšné vysazení všech zakázaných léků (v příslušných případech).

Hlavní kritéria pro vyloučení

- Předchozí nebo pokračující bipolární porucha, jakákoli psychotická porucha nebo antisociální porucha osobnosti.
- Celoživotní paranoidní, schizoidní, schizotypní, histrionická porucha anebo narcistická porucha osobnosti nebo jakákoli jiná přetrvávající těžká psychiatrická komorbidita.
- Hraniční porucha osobnosti.
- Přetrvávající posttraumatická stresová porucha, obsedantně-kompulzivní porucha nebo mentální anorexie.
- Hospitalizace v psychiatrické jednotce během šesti měsíců před screeningem.
- Použití všech invazivních somatických terapií během současné depresivní epizody.
- Použití všech neinvazivních somatických terapií během uplynulých šesti měsíců před screeningem.
- Aktuální účast na psychoterapeutickém programu, který nebude stabilní.
- Porucha zneužívání alkoholu nebo návykových látek během 12 měsíců před screeningem.
- Projevy významného sebevražedného rizika.
- Sekundární deprese vyvolaná dle úsudku zkoušejícího lékaře léčivem nebo ze zdravotní příčiny.
- Vystavení psilocybinu nebo jakýmkoli jiným klasickým psychedelikům během posledního roku nebo současné depresivní epizody a souhlas neužívat psychedelika během následného sledování.
- Celoživotní expozice psychedelikům s terapeutickým záměrem.
- Účastnice, které jsou těhotné, kojí nebo plánují otěhotnění.
- Kardiovaskulární onemocnění.
- Diabetes mellitus 1. typu nebo nekontrolovaný diabetes mellitus 2. typu.
- Nestabilní stávající onemocnění/porucha štítné žlázy.
- Při screeningu budou s účastníky prodiskutovány pozitivní testy z moči na zakázané nebo návykové látky, aby se zjistil vzorec užívání.

- Klinicky významné výsledky základních životních funkcí, EKG nebo lékařské prohlídky při screeningu nebo vstupní návštěvě nebo laboratorních testů při screeningu.

Hodnocené přípravky:

Jednorázové perorální tobolky obsahující buď: COMP360 25 mg, COMP360 10 mg nebo COMP360 1 mg.

Primární cílový ukazatel:

COMP360 25 mg ve srovnání s COMP360 1 mg s ohledem na změnu v celkovém skóre MADRS v týdnu 6 oproti výchozímu stavu.

Sekundární cílové ukazatele:

Klíčové sekundární cílové ukazatele

COMP360 25 mg ve srovnání s COMP360 1 mg s ohledem na následující:

- Změna v celkovém skóre MADRS v týdnu 9 oproti výchozímu stavu.

COMP360 10 mg ve srovnání s COMP360 1 mg s ohledem na následující:

- Změna v celkovém skóre MADRS v týdnu 6 oproti výchozímu stavu.
- Změna v celkovém skóre MADRS v týdnu 9 oproti výchozímu stavu.

Cílové ukazatele bezpečnosti:

- AE.
- EKG.
- Základní životní funkce.
- Klinické laboratorní testy.
- Sebevražedné sklony posuzované pomocí Kolumbijské škály hodnocení závažnosti sebevražedných tendencí (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS).
- Stručná škála psychiatrických hodnocení – dílčí škála pozitivních příznaků (BPRS+).

Etické otázky:

Na rozdíl od konvenčních antidepresiv, která jsou podávána denně po dlouhou dobu a často trvá týdny, než mají účinek, má léčba psilocybinem COMP360 potenciál poskytnout rychlý a dlouhotrvající antidepresivní účinek. Bezpečnost, účinnost a způsob, jakým COMP360 funguje, se však stále zkoumají, a proto účastníci mohou, ale nemusí mít z účasti ve studii žádný přímý prospěch.

Podávání psilocybinu s sebou nese určité psychologické riziko, které je zmírněno vyloučením účastníků s anamnézou psychotických nebo jiných závažných psychiatrických poruch a důkladnou psychoeducací a přípravou účastníků. Pro zajištění bezpečnosti účastníků bude COMP360 podáván v kontrolovaném prostředí spolu s psychologickou podporou. Ze všech sezení pro podání přípravku COMP360 bude pořízen videozáznam a zvukový záznam a ze všech přípravných a integračních sezení bude pořízen zvukový záznam, aby bylo možné monitorovat interakci a zajistit tak bezpečnost a zabezpečit, že psychologická podpora splňuje standardy kvality a dodržování pravidel.

Psychedelické účinky přípravku COMP360 jsou obvykle přechodné a účastníci budou před odchodem domů po užití přípravku COMP360 posouzeni z hlediska bezpečnosti. Účastníci mohou hlásit poruchy zraku nebo sluchu, pocity nereálnosti, změnu vnímání času a další změny nálady nebo afektu, které byly již dříve popsány. Oba tyto účinky se očekávají a mohou být nezbytnou součástí terapeutické odpovědi. V nepravděpodobném případě, že se u účastníka rozvinou úzkostné nebo psychotické příznaky vyžadující lékařskou intervenci, budou záchranné léky k dispozici k okamžitému použití.

Aby se předešlo nebo vyloučilo jakékoli potenciální riziko pro nenarozené dítě, nesmí účastnice být těhotná, kojit nebo plánovat těhotenství a musí používat vysoce účinnou metodu antikoncepce.

Rizika a zátěž související s konkrétními postupy studie zahrnují rizika spojená s odběrem krve (např. bolest,

otok, podlitiny, závratě, mdloby a velmi vzácně tvorba krevních sraženin, poškození nervů a/nebo infekce v místě vpichu jehly) a elektrokardiografickým vyšetřením (místní podráždění nebo nepohodlí způsobené elektrodami umístěnými na hrudníku a končetinách účastníků).