

STRESZCZENIE PROTOKOŁU BADANIA

Tytuł badania	“Randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa psylocybiny w leczeniu odpornej na leczenie depresji, podawanej razem z SSRI lub po stopniowym odstawieniu SSRI, w porównaniu ze standardowym leczeniem SSRI”. <i>“A randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of psilocybin in the treatment of treatment-resistant depression, administered together with SSRIs or after gradual discontinuation of SSRIs, compared to standard SSRI treatment”.</i>
Wewnętrzny numer referencyjny (akronim)/ Nr protokołu badania	PSINAPSE
Numer EU CT	2025-521897-33-00
Sponsor	Warszawski Uniwersytet Medyczny ul. Żwirki i Wigury 61 02-091 Warszawa
Jednostka finansująca badanie	Agencja Badań Medycznych ul. Moniuszki 1a 00-014 Warszawa
Faza kliniczna	Badanie niekomercyjne, II fazy
Ośrodek badawczy	KeyClinic Sp. z o.o. ul. Nowogrodzka 47a 00-695 Warszawa
Projekt badania	
Uzasadnienie badania	Oporność na leczenie rozwija się u około 30% pacjentów cierpiących na depresję (treatment resistant depression, TRD). W porównaniu do depresji reagującej na leczenie, TRD charakteryzuje się częstszymi nawrotami i wyższym ryzykiem samobójczym. Prawdopodobieństwo osiągnięcia satysfakcjonującego efektu klinicznego zmniejsza się z każdym kolejnym etapem farmakoterapii depresji. Ze względu na niezadowalającą skuteczność obecnie dostępnych metod leczenia depresji, konieczne są badania nowych opcji terapeutycznych. Przeciwdepresyjne właściwości psylocybiny wykazywano w ostatnich latach w badaniach przedklinicznych i klinicznych, także w TRD. W dotychczasowych badaniach z użyciem psylocybiny w TRD odstawiano leki przeciwdepresyjne na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem substancji. Konieczność zakończenia farmakoterapii doustnej jest istotnym ograniczeniem dla części pacjentów z TRD, u których odstawienie leków doustnych wiąże się ze znacznym pogorszeniem stanu psychicznego. Głównym celem niniejszego badania jest ocena krótkoterminowej skuteczności psylocybiny w połączeniu z psychoterapią jako leczenia wspomagającego farmakoterapię doustną

	selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w TRD, w porównaniu do standardowego leczenia. Kolejne cele obejmują ocenę długoterminowej skuteczności psylocybiny w zmniejszaniu nasilenia objawów depresyjnych w TRD, a także porównanie skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji psylocybiny podawanej jako dodatek do terapii SSRI i po ich stopniowym odstawieniu.
Kryteria włączenia i wyłączenia	Kryteria włączenia: 1. Podpisany Formularz Świadomej Zgody Pacjenta (informed consent form, ICF). 2. Wiek – ukończony 18 r.ż., nie więcej niż 75 r.ż. włącznie podczas wizyty przesiewowej W0). 3. Duży epizod depresyjny pojedynczy lub nawracający, o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, zgodnie z DSM-5, trwający ≥ 3 miesiące, rozpoznany na podstawie oceny klinicznej i dokumentacji medycznej oraz udokumentowany w Międzynarodowym Wywiadzie Neuropsychiatrycznym (M.I.N.I.) w wersji 7.0.2. 4. Wynik ≥ 20 punktów w HDRS-17 podczas wizyty przesiewowej W0 i wizyty W1. 5. Brak odpowiedzi terapeutycznej na co najmniej 2 leki przeciwdepresyjne, stosowane w odpowiedniej dawce, przez co najmniej 6 tygodni w bieżącym epizodzie depresyjnym. 6. Stosowanie w momencie włączenia do badania jednego z następujących SSRI: fluoksetyny, fluwoksaminy, citalopramu lub escitalopramu co najmniej w minimalnej zatwierdzonej dawce terapeutycznej, przez co najmniej 6 tygodni przed wizytą W0. 7. W przypadku trwającego procesu psychoterapeutycznego, powinien on trwać co najmniej 3 miesiące przed wizytą przesiewową. 8. Zdolność do wypełnienia wszystkich wymaganych przez protokół narzędzi oceny bez żadnej pomocy oraz do uczestniczenia we wszystkich procedurach badawczych zgodnie z protokołem. 9. Ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas wizyty W0 i wizyty W1 u kobiet w wieku rozrodczym. 10. Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni z partnerką w wieku rozrodczym muszą być gotowi do stosowania skutecznych środków antykoncepcyjnych przez cały czas trwania badania, aż do 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leczniczej objętej badaniem. 11. Nieuczestniczenie w żadnych innych interwencyjnych badaniach klinicznych podczas udziału w badaniu. 12. Zdolność do zrozumienia i wyrażenia świadomej zgody na udział w tym badaniu, w tym na wymogi i ograniczenia wymienione w ICF i w niniejszym protokole. Kryteria wyłączenia: 1. Występujące obecnie lub w przeszłości: zaburzenie afektywne

	dwubiegunowe, jakiekolwiek zaburzenie psychiatryczne, w tym schizofrenia, zaburzenie schizoaffective, zaburzenie depresyjne z objawami psychiatrycznymi, krótkotrwałe zaburzenie psychiatryczne rozpoznane na podstawie oceny klinicznej, analizy dokumentacji medycznej i M.I.N.I. w wersji 7.0.2. 2. Współwystępujące zaburzenie/-a związane z używaniem substancji psychoaktywnych (w tym alkoholu) rozpoznane na podstawie oceny klinicznej i analizy dokumentacji medycznej. 3. Współwystępujące zaburzenie/-a osobowości: paranoiczne, schizoidalne, schizotypowe, antyspołeczne, graniczne, histrioniczne, narcystyczne lub jakiekolwiek współistniejące zaburzenia psychiczne rozpoznane na podstawie oceny klinicznej i analizy dokumentacji medycznej, które w ocenie badacza mogą zakłócać interpretację wyników badania lub stanowić zagrożenie dla zdrowia Uczestnika. 4. Znaczące ryzyko samobójstwa zdefiniowane przez: (1) myśli samobójcze potwierdzone w pozycjach 4 lub 5 Skali Oceny Ryzyka Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia (C-SSRS) w ciągu ostatniego roku, stwierdzone podczas badania przesiewowego lub na początku badania, lub; (2) zachowania samobójcze w ciągu ostatniego roku, lub; (3) kliniczną ocenę istotnego ryzyka samobójczego podczas wywiadu z Uczestnikiem. 5. Objawy depresyjne wtórne do innych współistniejących ciężkich schorzeń według oceny badacza. 6. Stosowanie leków innych niż dozwolone w okresie 2 tygodni od wizyty W1. 7. Inne osobiste okoliczności i zachowania Uczestnika, które w ocenie badacza stanowią przeciwwskazanie do ekspozycji Uczestnika na psylocybinę i/lub brania udziału w procedurach badawczych. 8. Przyjmowanie psylocybiny w ciągu ostatniego roku i/lub stosowanie substancji o działaniu psychodelicznym podczas obecnego epizodu depresyjnego. 9. Choroby układu sercowo-naczyniowego: sercowo-naczyniowe: niedawny udar mózgu (<1 rok od podpisania ICF), niedawny zawał mięśnia sercowego (<1 rok od podpisania ICF), niestabilna choroba wieńcowa, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze skurczowe >140 mmHg i/lub rozkurczowe >90 mmHg w 2 pomiarach na wizycie W0 lub W1), klinicznie istotna arytmia, niewydolność serca. 10. Cukrzyca insulinozależna lub insulinoniezależna źle kontrolowana w ocenie badacza. 11. Padaczka lub inne choroby neurologiczne, które w ocenie badacza mogą zakłócać interpretację wyników badania lub stanowić zagrożenie dla zdrowia Uczestnika. 12. Inna klinicznie istotna choroba układu krążenia, płuc, przewodu pokarmowego, wątroby, nerek lub jakiegokolwiek inna choroba współistniejąca, która w ocenie badacza może zakłócać interpretację wyników badania lub stanowić zagrożenie dla zdrowia Uczestnika. 13. Nieprawidłowe i klinicznie istotne wyniki badania fizykalnego, parametrów życiowych, EKG (w tym odstęp QTc >450 ms) lub badań laboratoryjnych ocenianych w ramach wizyty przesiewowej W0.
--	---

	14. Dodatni wynik badania moczu na obecność substancji psychoaktywnych podczas wizyty W0 lub W1. W przypadku dodatniego wyniku testu na obecność substancji psychoaktywnych w moczu podczas wizyty W0, dopuszcza się możliwość kontynuacji udziału w badaniu pod następującymi warunkami: ○ wynik ten jest związany ze stosowaniem preparatów zawierających psychostymulanty, opioidy lub konopie medyczne zgodnie z zaleceniami lekarskimi potwierdzonymi dokumentacją medyczną; ○ stosowany/-e preparat/-y zawierający/-e psychostymulanty, opioidy lub konopie medyczne zostanie odstawiony po wizycie W0, najpóźniej 2 tygodnie przez wizytą W1; ○ uzyskanie ujemnego wyniku testu na obecność substancji psychoaktywnych w moczu podczas wizyty W1. 15. Aktualne uczestniczenie w jakimkolwiek badaniu klinicznym lub udział w badaniu klinicznym w okresie 30 dni przed wizytą przesiewową. 16. Ciąża lub karmienie piersią. 17. Niezdolność do wyrażenia świadomej zgody. 18. Jakiegokolwiek inne okoliczności powodujące, zdaniem badacza, że udział w badaniu naraziłby Uczestnika na niedopuszczalne ryzyko.
Wielkość próby	248 pacjentów (62 pacjentów w każdym z 4 ramion)
Opis badania	Jest to randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa psylocybiny w leczeniu TRD, podawanej razem z lekiem z grupy SSRI lub po jego stopniowym odstawieniu, w porównaniu ze standardowym leczeniem SSRI. Populacją docelową są dorośli pacjenci z TRD, leczeni ambulatoryjnie. Lekooporność jest definiowana jako brak zadowalającej odpowiedzi klinicznej na co najmniej dwa leki przeciwdepresyjne z dwóch różnych grup, stosowane w odpowiedniej dawce i przez odpowiednio długi czas. Szacuje się, że u około 30% pacjentów leczonych z powodu depresji, epizod depresyjny spełnia kryteria TRD. W badaniu zrandomizowanych zostanie 248 Uczestników z TRD. Głównym celem badania jest ocena krótkoterminowej skuteczności psylocybiny stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów z TRD. Kolejne cele obejmują ocenę długoterminowej skuteczności psylocybiny w zmniejszaniu nasilenia objawów depresyjnych w TRD, a także porównanie skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji psylocybiny podawanej jako dodatek do terapii SSRI i po ich stopniowym odstawieniu. Cele eksploracyjne obejmują ocenę: intensywności efektu psychodelicznego psylocybiny w monoterapii w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem SSRI oraz jej związku z efektem przeciwdepresyjnym; krótko- i długoterminowego wpływu psylocybiny na elastyczność psychologiczną, używanie alkoholu, narkotyków i nikotyny; wpływu psylocybiny na obwodowe poziomy neurotroficznego czynnika

	pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), prolaktyny, adrenokortykotropiny i kortyzolu, oraz na aktywność elektryczną mózgu związaną z neuroplastycznością mierzoną w badaniu elektroencefalograficznym (EEG). Badanie składa się z 2 randomizowanych, otwartych części A i B, każda z nich obejmuje 2 ramiona. Część A ma na celu porównanie skuteczności zastosowania psylocybiny jako terapii dodatkowej do SSRI w porównaniu do terapii standardowej SSRI w leczeniu TRD. Część A obejmuje Ramię 1. - grupę badawczą, w której stosowana jest standardowa terapia (SSRI) i psylocybina podawana dwukrotnie w odstępie 2 tygodni wraz z ukierunkowanymi oddziaływaniami terapeutycznymi oraz Ramię 2. - grupę kontrolną, otrzymującą standardową terapię (SSRI) i standardowe oddziaływania psychoterapeutyczne. Część B ma na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia psylocybiną jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI z psylocybiną w monoterapii, po odstawieniu stosowanego dotychczas leku przeciwdepresyjnego. Zostaną w niej uwzględnieni zarówno nowo zakwalifikowani pacjenci, jak i pacjenci z ramienia 2., którzy po zakończeniu części A będą spełniać kryteria włączenia do badania i wyrażą zgodę na jego kontynuację. Pacjenci zrandomizowani do Ramienia 3 otrzymują psylocybinę wraz z lekiem z grupy SSRI i ukierunkowanymi oddziaływaniami psychoterapeutycznymi. U pacjentów zrandomizowanych do Ramienia 4. stosowana jest psylocybina wraz z ukierunkowanymi interwencjami psychoterapeutycznymi, po stopniowym odstawieniu leku z grupy SSRI. Badanie w obu częściach składa się z fazy przesiewowej (4 tygodnie w części A i 6 tygodni w części B), fazy eksperymentalnej (8 tygodni) i fazy obserwacyjnej (24 tygodnie). Faza przesiewowa trwa 4 tygodnie w części A i 6 tygodni w części B. Obejmuje wizytę W0, podczas której przeprowadzane są procedury zgodnie z protokołem badania mające na celu kwalifikację do badania Uczestników, którzy spełniają wszystkie kryteria włączenia i żadnego kryterium wyłączenia. W części B randomizacja zakwalifikowanych pacjentów przeprowadzana jest na wizycie W1B (5 tygodni przed rozpoczęciem fazy eksperymentalnej). U Uczestników zrandomizowanych do Ramienia 4. zalecane jest stopniowe odstawienie leku z grupy SSRI - do całkowitego odstawienia przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem fazy eksperymentalnej (4 tygodnie w przypadku fluoksetyny). Faza eksperymentalna trwa 8 tygodni. Na wizycie W1 przeprowadzana jest randomizacja Uczestników do Ramienia 1. i 2. w części A badania oraz pozostałe procedury zgodnie z protokołem w obu częściach badania. W Ramionach 1., 3. i 4. psylocybina w dawce 25 mg jest podawana doustnie, dwukrotnie w odstępie 2 tygodni. Sesja eksperymentalna trwa co najmniej 6 godzin, pacjentowi towarzyszy 2 przeszkolonych psychoterapeutów, nadzór pełni lekarz psychiatra. Pierwsze podanie psylocybiny poprzedzone będzie 3 przygotowawczymi sesjami psychoterapeutycznymi. Po każdym podaniu zaplanowane są 3
--	---

	integracyjne sesje psychoterapeutyczne. Aktywnym komparatorem w części A badania jest jeden z leków z grupy SSRI - escitalopram, citalopram, fluoksetyna lub fluwoksamina, jako standardowa farmakoterapia depresji. Standardowa psychoterapia obejmuje 9 sesji, prowadzona jest w podejściu integrującym nurt poznawczo-behawioralny, terapię akceptacji i zaangażowania oraz terapię uważności. Okres obserwacji trwa 24 tygodnie, obejmuje 2 wizyty kontrolne- po 12 i 24 tygodniach od zakończenia fazy eksperymentalnej. Krótkoterminowa skuteczność leczenia będzie oceniana na podstawie zmiany wyniku Skali Oceny Depresji Hamiltona (HDRS-17) między wizytą W1 a wizytą W13 (1 tydzień po zakończeniu leczenia). Skuteczność długoterminowa będzie oceniana na podstawie zmiany wyniku HDRS-17 między wizytą W1 a wizytą W15 (24 tygodnie po zakończeniu leczenia). Ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia przeprowadzona będzie na podstawie częstości i ciężkości zdarzeń niepożądanych, zmian parametrów życiowych i parametrów w badaniach dodatkowych (badania krwi – morfologia, biochemia, badanie ogólne moczu, EKG) oraz obecności i nasilenia myśli i zachowań samobójczych mierzonych za pomocą Skali Oceny Ryzyka Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia. Dodatkowo oceniane będą: intensywność doświadczenia psychodelicznego po podaniu psylocybiny jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego stopniowym odstawieniu, zmiany w wynikach skal oceniających jakość życia, lęk, elastyczność psychiczną, używanie substancji psychoaktywnych tydzień po zakończeniu leczenia oraz po 24 tygodniach obserwacji w porównaniu do poziomu początkowego; zmiany w obwodowych poziomach BDNF, prolaktyny, adrenokortykotropiny i kortyzolu oraz zmiany w parametrach elektroencefalograficznych po sesjach eksperymentalnych w porównaniu do wartości wyjściowych.	
Planowany czas trwania badania	4 lata (48 miesięcy)	
Planowany okres rekrutacji	Sierpień 2026 – marzec 2029	
Cele badania i punkty końcowe	Cele badania	Punkty końcowe
Pierwszorzędowe	Ocena krótkoterminowej skuteczności psylocybiny stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów z TRD.	Zmiana wyniku HDRS-17 między wartością początkową a mierzoną w 1. tygodniu po leczeniu.

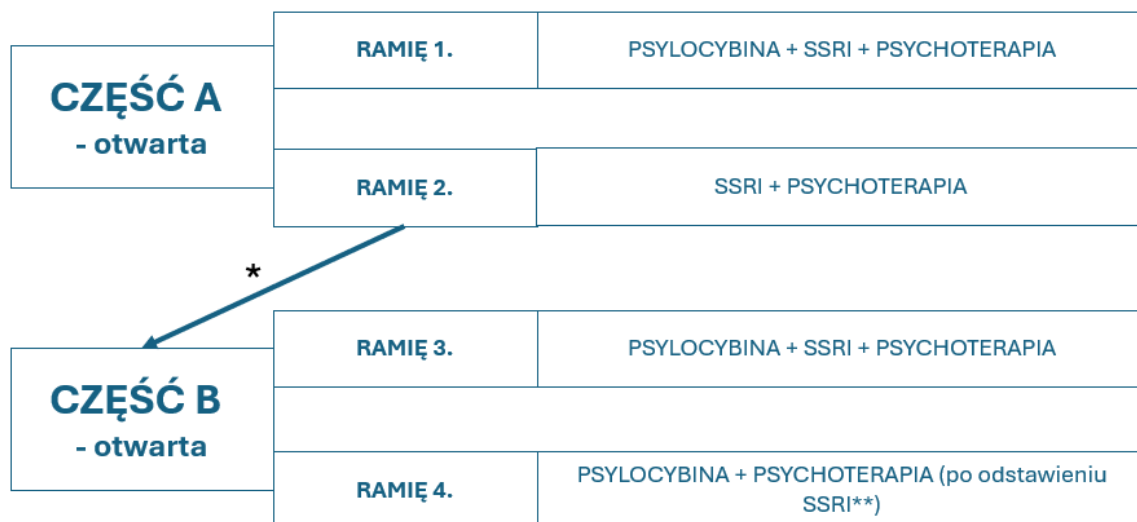
Drugorzędowe	1. Ocena krótkoterminowej skuteczności psylocybiny stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI i po jego stopniowym odstawieniu w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów z TRD. 2. Ocena długoterminowej skuteczności psylocybiny stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu, w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów z TRD. 3. Ocena krótko- i długoterminowej odpowiedzi terapeutycznej na psylocybinę stosowaną wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu. 4. Ocena krótko- i długoterminowej remisji objawów depresyjnych po leczeniu psylocybiną stosowaną wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapię dodatkową do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu. 5. Ocena krótko- i długoterminowego wpływu psylocybiny, stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu, na subiektywne	1. Zmiana wyniku HDRS-17 między wartością początkową a mierzoną w 1. tygodniu po leczeniu. 2. Zmiana wyniku HDRS-17 między wartością początkową a mierzoną w 24. tygodniu po leczeniu. 3. Odsetek Uczestników, którzy uzyskali odpowiedź terapeutyczną (zdefiniowaną jako $\geq 50\%$ redukcja nasilenia objawów depresyjnych według HDRS-17 względem wartości początkowej) w 1. i 24. tygodniu po leczeniu. 4. Odsetek Uczestników, którzy uzyskali remisję (zdefiniowaną jako wynik HDRS-17 < 8) w 1. i 24. tygodniu po leczeniu. 5. Zmiany wyniku BDI między wartością początkową a mierzoną w 1. i 24. tygodniu po leczeniu.
---------------------	---	--

	nasilenie objawów depresyjnych. 6. Ocena krótko- i długoterminowego wpływu psylocybiny na nasilenie i choroby. 7. Ocena krótko- i długoterminowego wpływu psylocybiny poprawę lub pogorszenie stanu psychicznego. 8. Ocena tolerancji i bezpieczeństwa psylocybiny, stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu.	6. Zmiana wyniku CGI-S między wartością początkową a mierzoną w 1. i 24. tygodniu po leczeniu. 7. Wartość CGI-I w 1. i 24. tygodniu po leczeniu. 8a. Częstość występowania pozytywnych odpowiedzi na pozycję 4 lub 5 w C-SSRS lub jakichkolwiek zachowań samobójczych. 8b. Ciężkość i częstość występowania zdarzeń niepożądanych. 8c. Częstość występowania istotnych klinicznie zmian w EKG. 8d. Częstość występowania istotnych klinicznie zmian parametrów laboratoryjnych. 8e. Częstość występowania istotnych klinicznie zmian w parametrach życiowych.
Eksploracyjne	1. Ocena krótko- i długoterminowego wpływu psylocybiny, stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu, na nasilenie anhedonii. 2. Ocena wpływu psylocybiny, stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu, na jakość życia. 3. Ocena krótko- i	1. Zmiana wyniku DARS między wartością początkową a mierzoną w 1. i 24. tygodniu po leczeniu. 2. Zmiana wyniku EQ-5D-3L między wartością początkową a mierzoną w 24. tygodniu po leczeniu. 3. Zmiana wyniku GAD-7 między

	długoterminowego wpływu psylocybiny, stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu, na nasilenie objawów lękowych. 4. Ocena krótko- i długoterminowego wpływu psylocybiny, stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu, na elastyczność psychiczną. 5. Ocena intensywności doświadczenia psychodelicznego, po podaniu psylocybiny jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego stopniowym odstawieniu. 6. Ocena wpływu psylocybiny, stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu, na używanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych, w tym nikotyny. 7. Ocena wpływu psylocybiny, stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu, na częstość korzystania z doraźnej pomocy medycznej	wartością początkową a mierzoną w 1. i 24. tygodniu po leczeniu. 4. Zmiany wyników SEQ, VQ, CFQ, CAQ-8, MEAQ-30 między wartościami początkowymi a mierzonymi w 1. i 24. tygodniu po leczeniu. 5. Wyniki skal EDI, MEQ, CEQ, i EBI 6-8h po podaniu psylocybiny. 6a. Zmiana wyniku AUDIT między wartością początkową a wartością w 24. tygodniu po leczeniu. 6b. Zmiana wyniku DUDIT między wartością początkową a wartością w 24. tygodniu po leczeniu. 6c. Zmiana punktacji SRNU między wartością początkową a wartością w 24. tygodniu po leczeniu. 7. Zmiana w punktacji UFEC między wartością początkową a wartością w 24. tygodniu po leczeniu
--	---	---

	8. Ocena krótko- i długoterminowego wpływu psylocybiny, stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu, na obwodowy poziom BDNF. 9. Ocena wpływu psylocybiny, stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu, na obwodowy poziom PRL, kortyzolu, ACTH. 10. Ocena wpływu psylocybiny, stosowanej wraz z interwencjami psychoterapeutycznymi jako terapii dodatkowej do leku z grupy SSRI lub po jego odstawieniu na zmiany neuroplastyczne w aktywności mózgu.	8. Zmiany w obwodowym poziomie BDNF między wartością początkową a wartościami 6-8 i 24h po podaniu psylocybiny oraz w 1. i 24. tygodniu po leczeniu. 9. Zmiany w obwodowych poziomach PRL, kortyzolu i ACTH między wartością początkową a wartościami 6-8 i 24h po podaniu psylocybiny. 10a. Zmiana amplitudy załamków N1b i P2 w paradygmacie wzrokowego LTP między wartością początkową a wartością mierzoną 24h i 2 tygodnie po podaniu psylocybiny. 10b. Zmiana odpowiedzi MMN między wartością początkową a wartością mierzoną 24h i 2 tygodnie po podaniu psylocybiny.
Analiza statystyczna – główne założenia	Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiana wyniku HDRS-17 między wartością początkową a 1. tygodniem po leczeniu) zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem modelu mieszanych efektów dla danych powtarzanych (MMRM). Analizy zostaną przeprowadzone zgodnie z zasadą intention-to-treat (ITT), z uwzględnieniem populacji Full Analysis Set (FAS). Dla zmiennych kategoryalnych zostaną zastosowane testy chi-kwadrat lub dokładny test Fishera. Punkty drugorzędowe będą analizowane zgodnie z określonymi hipotezami statystycznymi, z wykorzystaniem testów odpowiednich dla charakteru zmiennych (MMRM dla zmiennych ciągłych, test chi-kwadrat lub test Fishera dla zmiennych kategoryalnych). Analizy eksploracyjne będą miały charakter opisowy i hipotezotwórczy. Brakujące dane zostaną uwzględnione w modelu MMRM lub imputowane, a ich wpływ oceniony w analizach wrażliwości. Szczegóły metod zostaną opisane w planie analizy statystycznej (SAP).	

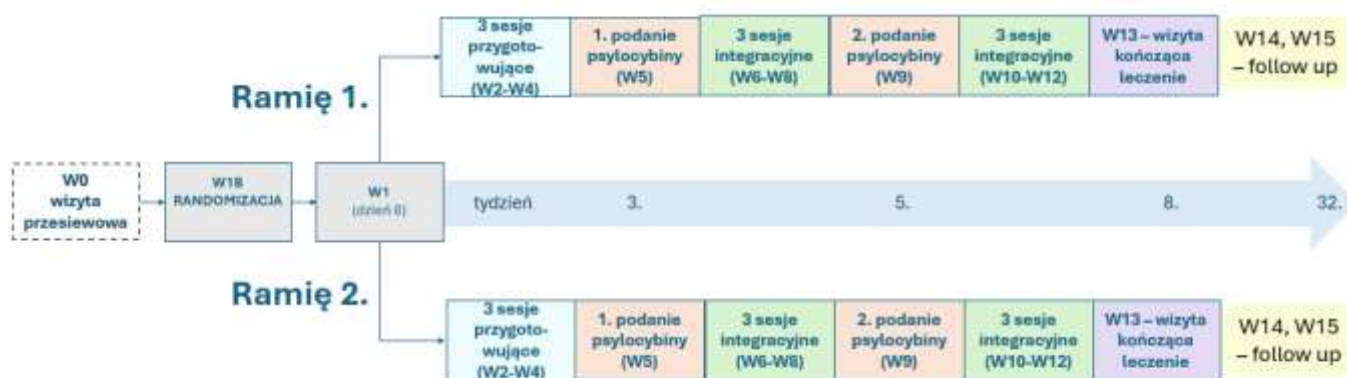
SCHEMAT BADANIA



* Po zakończeniu części A, Uczestnicy z ramienia 2. mogą zostać zakwalifikowani do części B, jeśli wyrażą zgodę na dalszy udział w badaniu i spełnią kryteria kwalifikacji.

** Całkowite odstawienie leku z grupy SSRI – 2 tygodnie przed W1, w przypadku fluoksetyny 4 tygodnie przed W1

CZĘŚĆ B



1.1 HARMONOGRAM BADANIA

Wizyta	W0	W1B	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8	W9	W10	W11	W12	W13	W14	W15
Tydzień	- 4. (cz.A) - 6. (cz.B)	- 5. (cz.B)	0	1.	2.	3.	3.	3.	4.	5.	5.	5.	6.	7.	8.	20.	32.
Dzień	-28. (cz.A) -42 (cz.B)	-35. (+/- 2)	0	3. (+/- 2)	10. (+/- 2)	17. (+/- 2)	18. (+/- 2)	19. (+/- 2)	25. (+/- 2)	33. (+/- 2)	34. (+/- 2)	35. (+/- 2)	42. (+/- 2)	49. (+/- 2)	56. (+/- 2)	140. (+/- 7)	224. (+/- 7)
Pozyskanie świadomej zgody	X																
Pozyskanie świadomej zgody – biobankowanie ¹⁾	X																
RANDOMIZACJA		X (cz.B)	X (cz.A)														
Odstawienie SSRI (Ramię 4.)		X															
Standardowe leczenie SSRI (Ramię 1., 2., 3.)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Podanie psylocybiny							X*				X*						
Sesje przygotowujące				X*	X*	X*											
Sesje integracyjne								X*	X*	X*		X*	X*	X*			

Standardowa psychoterapia				X**	X**	X**		X**	X**	X**		X**	X**	X**			
Historia medyczna	X																
Ocena kryteriów włączenia i wyłączenia	X		X														
M.I.N.I. 7.0.2.	X																
HDRS-17	X		X					X*				X*			X	X	X
MGH-ATRQ	X																
C-SSRS	X ²⁾	X ³⁾	X ³⁾	X ³⁾	X ³⁾	X ³⁾	X ^{4)*}	X ³⁾	X ³⁾	X ³⁾	X ^{4)*}	X ³⁾	X ³⁾	X ³⁾	X ³⁾	X ³⁾	X ³⁾
Badanie fizykalne	X														X	X	X
Parametry życiowe (BP, HR, SaO2, T, RR)	X		X				X ^{5)*}	X*			X ^{5)*}	X*			X	X	X
EKG	X							X*				X*			X	X	X
Pobranie krwi do biobanku ¹⁾			X														
Bad. krwi - morfologia, biochemia ⁶⁾	X														X		X
Bad.krwi–dodatkowe ¹⁰⁾	X																
Bad.krwi - BDNF			X				X ^{7)*}	X*			X ^{7)*}	X*			X		X
Bad. krwi – PRL, kortyzol, ACTH			X*				X ^{7)*}	X*			X ^{7)*}	X*					
Badanie ogólne moczu	X														X		X
Test na obecność SPA w moczu	X		X			X*				X*							

Test ciążowy z moczu	X		X			X*				X*							
CGI-S			X			X*		X*		X*		X*			X	X	X
CGI-I								X*		X*		X*			X	X	X
UFEC			X												X	X	X
EEG			X ¹¹⁾					X*		X*		X*		X*	X**		
Kryteria Huntera							X ^{5)*}				X ^{5)*}						
Kryteria wypisu							X ^{8)*}				X ^{8)*}						
Weryfikacja stosowanej antykoncepcji	X	X	X	X	X	X	X*	X	X	X	X*	X	X	X	X	X	X
Weryfikacja stosowanych leków	X	X	X	X	X	X	X*	X	X	X	X*	X	X	X	X	X	X
Ocena zdarzeń niepożądanych	X	X	X	X	X	X	X*	X	X	X	X*	X	X	X	X	X	X
SKALE SAMOOCENY																	
AUDIT			X												X	X	X
DUDIT			X												X	X	X
SRNU			X												X	X	X
EQ-5D-3L			X												X	X	X
GAD-7			X					X*				X*			X	X	X
BDI			X					X*				X*			X	X	X
VQ			X					X*				X*			X	X	X
CFQ			X					X*				X*			X	X	X
CAQ-8			X					X*				X*			X	X	X
MEAQ-30			X					X*				X*			X	X	X
SEQ			X					X*				X*			X	X	X

DARS			X				X*				X*			X	X	X
EDI							X ^{7)*}				X ^{7)*}					
MEQ							X ^{7)*}				X ^{7)*}					
CEQ							X ^{7)*}				X ^{7)*}					
EBI							X ^{7)*}				X ^{7)*}					
IPPS			X*				X ^{9)*}									

* w Ramieniu 1., 3., 4.

** w Ramieniu 2.

¹⁾ opcjonalnie; po podpisaniu przez pacjenta osobnej zgody

²⁾ C-SSRS wersja *Pierwsza ocena*

³⁾ C-SSRS wersja *Od ostatniej wizyty*

⁴⁾ C-SSRS wersja *Od ostatniej wizyty*, część „Myśli samobójcze” – co najmniej 8h od podania psylocybiny

⁵⁾ przed podaniem psylocybiny, następnie co 2h przez 8h

⁶⁾ białko C-reaktywne (CRP), kreatynina, mocznik, sód, potas, aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST), gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP), bilirubina całkowita, tyreotropina (TSH), glukoza, lipidogram

⁷⁾ 6-8h po podaniu psylocybiny

⁸⁾ co najmniej 8h po podaniu psylocybiny

⁹⁾ przed podaniem psylocybiny

¹⁰⁾ wit. D3, wit. B12, tyreotropina (TSH), trójiodotyronina (FT3), wolna tyroksyna (FT4), białko C-reaktywne (CRP), lipidogram

¹¹⁾ badanie może być wykonane w dniu 0, 1. lub 2., najpóźniej 1 dzień przed wizytą W2

ACTH – adrenokortykotropina, AUDIT – Test Rozpoznawania Zaburzeń Związanych z Używaniem Alkoholu, BDI – Skala Depresji Becka, BMI – wskaźnik masy ciała, BP – ciśnienie tętnicze, C-SSRS – Skali Oceny Ryzyka Samobójstwa z Uniwersytetu Columbia, CAQ-8 – Kwestionariusz Zaangażowanego Działania, CEQ – Kwestionariusz Trudnych Doświadczeń, CFQ – Kwestionariusz Fuzji Poznawczej, CGI-I – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – Poprawa, CGI-S – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego – Nasilenie, DARS – Skala Oceny Anhedonii DARS, DUDIT - Test Rozpoznawania Zaburzeń Związanych z Używaniem Narkotyków, EBI – Inwentarz Przetomu Emocjonalnego, EDI – Inwentarz Rozpuszczenia EGO, EQ-5D-3L – Kwestionariusz Dotyczący Zdrowia, FT3 – trójiodotyronina, FT4 – wolna tyroksyna, GAD-7 – Kwestionariusz Lęku Uogólnionego, HDRS-17 – Skala Oceny Depresji Hamiltona,

HR – częstość akcji serca, IPPS – Skala Predykcji Doświadczenia Psychodelicznego, MEAQ-30 – Wielowymiarowy Kwestionariusz Unikania Doświadczenia, MEQ – Kwestionariusz Doświadczeń Mistycznych, MGH-ATRQ – Kwestionariusz Odpowiedzi na Leki Przeciwdepresyjne Szpitala Massachusetts, M.I.N.I. 7.0.2 – Mini Międzynarodowy Wywiad Neuropsychiatryczny wersja 7.0.2., PRL – prolaktyna, RR – częstość oddechów, SEQ – Kwestionariusz Doświadczenia Siebie, , SPA – substancje psychoaktywne, SRNU – samoocena używania nikotyny, T – temperatura ciała, UFEC – korzystanie z medycznej pomocy doraźnej, VQ – Kwestionariusz wartościowania.

