



Dipartimento di Medicina Interna

**UOC Cardiologia** - Direttore: **Prof. Stefano Carugo**

Tel. 02 55033532/3579/3500

mail: [cardiologia@policlinico.mi.it](mailto:cardiologia@policlinico.mi.it)

## SINOSSI DELLO STUDIO

<b>Titolo dello studio</b>	Studio MINECRAFT: antagonismo del recettore dei mineralcorticoidi con canrenone come trattamento efficace della ARDS da moderata a grave in COVID-19, un trial clinico di fase 2.  MINECRAFT Study: MINeralcorticoid receptor antagonism with CanRenone As eFfective Treatment in moderate to severe ARDS in COVID-19, a phase 2 clinical trial.
<b>Acronimo / codice identificativo dello studio</b>	MINECRAFT study
<b>EudraCT (se applicabile)</b>	2021-001360-20
<b>Promotore</b>	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Via Sforza 28, 20122 Milano, Italia
<b>Centro coordinatore</b>	UOC di Cardiologia
<b>Sperimentatore Principale</b>	Marco Vicenzi
<b>Versione del protocollo</b>	Versione 1.0
<b>Data del protocollo</b>	16/03/2021
<b>Tipo di studio</b>	Natura della sperimentazione: no-profit  Tipologia dello studio: interventistico farmacologico
<b>Fase dello studio</b>	Fase II





<b>Background e razionale</b>	<p>Sebbene l'infezione da SARS-CoV-2 si manifesti primariamente con sintomi simil influenzali, come febbre, tosse e astenia, è ormai chiaro che il COVID-19 causi anche un importante danno endoteliale, vasocostrizione, ischemia d'organo, edema tissutale e uno stato infiammatorio e pro-coagulante.</p> <p>In questo contesto, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) riveste un ruolo determinante nel peggioramento degli scambi respiratori e nello sviluppo di ipertensione arteriosa. In particolare, alti livelli di aldosterone e di potassio ematico in pazienti COVID-19 sembrano correlare con un decorso clinico peggiore, facendo ipotizzare un quadro di "iperaldosteronismo primario" nei pazienti infetti. In accordo con questo, recenti pubblicazioni supportano l'ipotesi che l'inibizione del RAAS possa avere una ricaduta benefica nei pazienti ospedalizzati. In particolare, uno studio retrospettivo condotto dal nostro gruppo ha già dimostrato che la somministrazione e.v. dell'antagonista del recettore mineralcorticoide canrenone sia efficace nel controllo dell'andamento clinico della patologia e nel miglioramento degli outcomes, quali decesso e/o necessità di ventilazione invasiva.</p> <p>Il canrenone è un agente rapidamente attivo sul blocco dei recettori mineralcorticoidi ampiamente utilizzato nella pratica clinica; la sua somministrazione in pazienti COVID-19 ospedalizzati e con sindrome da distress respiratorio moderata potrebbe mitigare la iperattivazione del sistema RAAS ed, in ultima istanza, interferire con la progressione dell'infezione da SARS-CoV-2 dalla fase virale alla più temibili fasi citochinica ed iperinflammatoria. Il canrenone dispone di un profilo di sicurezza ottimale, con effetti collaterali limitati.</p> <p>Considerando quindi il razionale presentato e i pochi rischi associati al farmaco in studio, la somministrazione di canrenone, in aggiunta alla terapia standard, offre una valutazione rischio/beneficio molto favorevole.</p>
<b>Obiettivo/i</b>	<p><u>Obiettivo primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Stimare la potenziale efficacia del canrenone e.v. come terapia aggiuntiva alla terapia standard versus la terapia standard da sola in pazienti affetti da sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) da moderata a grave in seguito ad infezione da SARS-CoV-2.</li></ul> <p><u>Obiettivi secondari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Valutare se il canrenone e.v. sia in grado di modulare la progressione dell'infezione COVID-19;</li><li>- Valutare il profilo di sicurezza della somministrazione di canrenone in pazienti COVID-19;</li><li>- Eseguire uno screening preliminare di nuovi potenziali biomarcatori prognostici dell'outcome clinico e/o predittivi dell'efficacia e sicurezza della terapia con canrenone;</li><li>- Esplorare il ruolo del RAAS nell'infezione da SARS-CoV-2.</li></ul>



<b>Endpoints</b>	<p><u>Endpoint primario:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Decesso durante la degenza. Questo implica che i pazienti dimessi ad un reparto per la cura a lungo termine saranno classificati come “dimessi in vita”.</li></ul> <p><u>Endpoints secondari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Necessità di ventilazione meccanica invasiva durante l'ospedalizzazione;</li><li>• Modifica nel punteggio SOFA dalla randomizzazione fino a 7 giorni dopo la randomizzazione;</li><li>• Modifica nei parametri respiratori ed emodinamici, come frequenza cardiaca, pressione arteriosa, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, gradiente alveolare-arterioso, stato infiammatorio (PCR, IL-6, Ddimero e ferritina) a 48 ore e 168 ore (7 giorni) dalla randomizzazione;</li><li>• Modifica dell'entità di interstiziopatia misurata mediante RX Torace a 7 giorni dalla randomizzazione in entrambi i gruppi;</li><li>• Modifica nel [K<sup>+</sup>] ematico, renina, AngII, Ang1-7, Ang1-9, aldosterone (e altri steroidi con struttura correlata) alla randomizzazione (T1) e dopo 2 giorni (T2) e 7 giorni (T3) e confronto tra i due gruppi di studio;</li><li>• Correlazione tra i livelli di [K<sup>+</sup>] ematici, AngII, Ang1-7, Ang1-9, aldosterone (e altri steroidi con struttura correlata) al basale (randomizzazione) e l'esito clinico (decesso intraospedaliero, necessità di ventilazione meccanica invasiva, punteggio SOFA);</li><li>• Durata della degenza in ospedale per i pazienti vivi (dalla randomizzazione alla dimissione, T4);</li></ul> <p><u>Endpoint secondari di sicurezza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Intolleranza al farmaco misurata come numero di reazioni avverse (sia serie che non serie)</li><li>• Numero di eventi ipotensivi definiti come pressione sistolica costantemente &lt;90 mmHg e diastolica costantemente &lt;60 mmHg;</li><li>• Numero di eventi di iperkaliemia definita come [K<sup>+</sup>] ematico &gt;5.1 mEq/L;</li><li>• Numero di eventi di insufficienza renale definita come eGFR &lt;30 ml/min.</li></ul>
<b>Disegno dello studio</b>	<p>Classificazione dello studio:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- nazionale, monocentrico</li><li>- interventistico farmacologico randomizzato in aperto a due bracci, senza intento comparativo formale (fase 2)</li></ul>



<b>Criteri d'inclusione / esclusione</b>	<p><u>Criteri di inclusione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- età <math>\geq 18</math> anni e <math>&lt; 80</math> anni</li><li>- diagnosi di COVID-19 mediante tampone entro 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi;</li><li>- ricovero per ARDS da moderata a severa (<math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300</math> mmHg al ricovero)</li><li>- potassiemia sierica <math>\leq 4.5</math> mEq/L</li><li>- firma del consenso informato per la partecipazione allo studio</li></ul> <p><u>Criteri di esclusione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ventilazione meccanica invasiva;</li><li>- idratazione e.v. con soluzione di Darrow o soluzione di Darrow dimezzata in corso</li><li>- evento cardiovascolare acuto (infarto del miocardio, ictus ischemico)</li><li>- patologia maligna in corso</li><li>- creatinina <math>&gt;1.8</math> mg/dL (donne) e <math>&gt;2.0</math> mg/dL (uomini) o velocità di filtrazione glomerulare <math>&lt;50</math> mL/min</li><li>- pressione arteriosa sistolica <math>&lt;110</math> mmHg e/o diastolica <math>&lt;60</math> mmHg</li><li>- iponatriemia</li><li>- anuria</li><li>- storia familiare di porfiria</li><li>- gravidanza o allattamento</li><li>- nota o sospetta ipersensibilità a canrenone</li><li>- arruolamento in altri trial clinici farmacologici</li></ul> <p><u>Criteri di uscita:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- revoca del consenso informato</li><li>- insorgenza di iperkaliemia definita come <math>[\text{K}^+]_{\text{hemat}} &gt; 5.1</math> mEq/L</li><li>- insorgenza di iponatriemia definita come <math>[\text{Na}^+]_{\text{hemat}} &lt; 126</math> mEq/L</li><li>- altri eventi avversi intollerabili</li><li>- violazioni maggiori del protocollo</li><li>- altre condizioni che espongano ad un rischio la salute del paziente</li></ul>
--	---



<b>Procedure dello studio</b>	<p>I pazienti candidabili allo studio, previa acquisizione del consenso scritto, si sottoporranno ad una prima visita (screening, T0), durante la quale verranno raccolti dati demografici e clinici al fine di valutare i criteri di inclusione e di esclusione.</p> <p>I pazienti inclusi nello studio saranno successivamente randomizzati a braccio controllo o a braccio trattamento (randomizzazione, T1):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Braccio Controllo</i>: i pazienti assegnati a questo gruppo riceveranno la terapia standard secondo le procedure aziendali vigenti in Istituto (eparina, desametasone, remdesivir, antibioticotераpia) per la patologia COVID-19;</li><li>- <i>Braccio Sperimentale</i>: in aggiunta alla terapia standard, verrà somministrato canrenone per 7 giorni, per via endovenosa con una singola infusione al giorno oppure due infusioni; la dose iniziale, compresa tra 100 e 400mg/die, verrà stabilita in base al livello di potassio nel sangue al T0. La dose di canrenone potrà essere ulteriormente adattata in base alla risposta clinica durante la settimana successiva alla randomizzazione.</li></ul> <p>L'andamento clinico generale sarà monitorato quotidianamente e non sono previste deviazioni dalla pratica clinica standard. Lo studio prevede la raccolta dei dati clinici che emergeranno dalle procedure previste dalla normale pratica clinica ai seguenti timepoints:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- T0: basale, visita di screening;</li><li>- T1: randomizzazione;</li><li>- T2: 48 ore dopo la randomizzazione;</li><li>- T3: 7 giorni dopo la randomizzazione</li></ul> <p>Alla dimissione, T4, non verranno raccolte ulteriori dati clinici ma semplicemente registrata la data.</p> <p>Le variabili, che saranno inserite nella apposita Scheda Raccolta Dati elettronica (eCRF), comprendono dati demografici, parametri respiratori e clinici, eventuali supporti respiratori, emogas analisi e analisi laboratoristi routinarie.</p> <p>Lo studio prevede inoltre la raccolta di un volume di sangue supplementare ai tempi T1, T2 e T3 che verrà utilizzato per dosare renina, AngII, Ang1-7, Ang1-9, aldosterone e altri steroidi strutturalmente correlati (ad es. cortisolo, testosterone, estradiolo, progesterone).</p>
<b>Oggetto dello studio</b>	Effetto dell'antagonismo del recettore dei mineralcorticoidi, mediante somministrazione di canrenone e.v. in aggiunta alla terapia standard, sul decorso clinico di pazienti affetti da ADRS da moderata a grave indotta da SARS-CoV-2.
<b>Controllo (se applicabile)</b>	Terapia standard di cura (massimo trattamento medico disponibile) - Gruppo B di riferimento



<b>Numero dei pazienti stimati</b>	<p>Numero dei pazienti previsti: 180, 90 nel gruppo sperimentale (Gruppo A) e 90 nel gruppo di riferimento (Gruppo B).</p> <p>La dimensione campionaria per il braccio sperimentale (Gruppo A) è stata calcolata in accordo al disegno di Simon a due fasi e considerando pari a 20% la mortalità ospedaliera attesa, in accordo con quanto registrato nell'unità cardiopolmonare COVID-19 durante la prima ondata. L'effetto atteso è un dimezzamento della mortalità (da 20% a 10%) inseguito alla somministrazione di canrenone.</p> <p>Con queste assunzioni, dopo aver valutato l'effetto del farmaco in 45 pazienti, lo studio sarà interrotto se i pazienti che risponderanno saranno <math>\leq 32</math>. Se lo studio proseguirà alla seconda fase, verranno arruolati un totale di 90 pazienti nel gruppo sperimentale: se il numero totale di pazienti che rispondono è <math>\leq 78</math>, il farmaco sarà rifiutato.</p> <p>Si sottolinea che i confronti tra i due bracci non saranno formali (statistici) ma il braccio di controllo in questo disegno ha la funzione di verificare che le assunzioni alla base del calcolo della numerosità campionaria sono corrette, in una situazione in rapida evoluzione come quella della pandemia da SARS-CoV-2.</p>										
<b>Analisi statistica</b>	<p>Al termine della prima fase, la proporzione di eventi verrà calcolata separatamente per i due gruppi.</p> <p>Se lo studio proseguirà nella seconda fase, al termine dello studio verranno effettuate statistiche descrittive per tutte le variabili valutate nella popolazione di studio. Verranno utilizzate media e deviazione standard per le variabili con distribuzione normale, media e range interquartile per distribuzioni asimmetriche, proporzioni e variabili categoriche. Se opportuno, saranno calcolati gli intervalli di confidenza al 95% (95% CI).</p> <p>La popolazione ITT sarà costituita dai tutti i pazienti randomizzati, mentre la popolazione mITT saranno i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno un trattamento di studio. La popolazione per-protocol sarà costituita da tutti i pazienti che hanno completato almeno 48 ore di trattamento.</p>										
<b>Durata dello studio</b>	<table><tr><td>Approvazione CE e AC:</td><td>Maggio 2021</td></tr><tr><td>Inclusione del primo paziente:</td><td>Giugno 2021</td></tr><tr><td>Analisi <i>ad interim</i> (45 pz in Gruppo A):</td><td>Febbraio 2022</td></tr><tr><td>Chiusura arruolamento:</td><td>Agosto 2022</td></tr><tr><td>Analisi dati/report finale:</td><td>Dicembre 2022</td></tr></table>	Approvazione CE e AC:	Maggio 2021	Inclusione del primo paziente:	Giugno 2021	Analisi <i>ad interim</i> (45 pz in Gruppo A):	Febbraio 2022	Chiusura arruolamento:	Agosto 2022	Analisi dati/report finale:	Dicembre 2022
Approvazione CE e AC:	Maggio 2021										
Inclusione del primo paziente:	Giugno 2021										
Analisi <i>ad interim</i> (45 pz in Gruppo A):	Febbraio 2022										
Chiusura arruolamento:	Agosto 2022										
Analisi dati/report finale:	Dicembre 2022										
<b>Contatti dello Sperimentatore Principale</b>	<p>Unità Operativa: UOC Cardiologia, Fondazione IRCC Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico</p> <p>Telefono: 02.5503.3537</p> <p>Email: marco.vicenzi@policlinico.mi.it</p>										



<b>Finanziamento</b>	I costi per le analisi extra standard di cura previste dal protocollo saranno sostenute mediante fondi della Ricerca Corrente della UOC Cardiologia e UOC Pneumologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico.
<b>Dichiarazione GCP</b>	Questo studio sarà condotto conformemente al protocollo, alle regole dell'ICH / GCP (International Conference of Harmonization/Good Clinical Practice) e tutte le leggi applicabili, inclusa la Dichiarazione di Helsinki del giugno 1964, modificata dall'ultima World Medical Association General Assembly a Seoul, 2008.