

EEN PROSPECTIEF MULTINATIONAAL ONDERZOEK NAAR DE NATUURLIJKE HISTORIEK VAN DEELNEMERS MET BAG3-MUTATIE-GEASSOCIEERDE GEDILATEERDE CARDIOMYOPATHIE

Gepubliceerd: 27-12-2023 Laatst bijgewerkt: 07-04-2024

Primair:Bepalen van de baseline en veranderingen in een bepaalde periode in cardiale structuur en functie bij BAG3 geassocieerde DCM.Secundair:Beoordelen van de verergering van prognostische biochemische biomarkers van ziekte bij BAG3 geassocieerde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Myocardaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56587

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C4981001 (9002/0950)

Aandoening

- Myocardaandoeningen

Synoniemen aandoening

hart- en vaatziekte; cardiomyopathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: By the sponsor as completed in section B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BAG3 mutatie, Cardiomyopathie, Lage interventie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Baseline van en verandering in de loop van één jaar opvolgingstijd in metingen van linkerventrikelvolumes aan het eind van de systole en diastole, waaronder LVEF, LVESVI, LVEDVI en LVMI aan de hand van beeldvorming in de loop van één jaar opvolgingstijd.

Secundaire uitkomstmaten

Baseline, variantie en correlatie van circulerende biochemische biomarkers hsTNI, hsTNT en NT-proBNP met klinische markers van ernst van de ziekte in de loop van één jaar opvolgingstijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BAG3 is een alomtegenwoordig expressief eiwit dat voornamelijk tot expressie wordt gebracht in het hart, waar het werkt via meerdere eiwit-eiwitbindingsdomeinen om kleine en grote hitteshockeiwitten te koppelen en verschillende celprocessen te reguleren, waaronder bewaking van de eiwitkwaliteit.

BAG3 speelt een belangrijke rol bij de bewaking van de eiwitkwaliteit en het verlies ervan is gerelateerd aan vroege en progressieve cardiale disfunctie.

BAG3 bindt en interageert met een reeks bindingspartners om eiwitverwerking te bevorderen en apoptose te voorkomen. Door binding aan HSP70, HSPB6 en HSPB8 reguleert BAG3 celbescherming tijdens hypoxie/reoxygenatie. BAG3 bindt BCL2 om de canonische intrinsieke tak van de apoptosecascade te remmen. Tijdens

cellulaire stress medieert BAG3 opwaartse regulering van autofagie via interacties met HSPB9 en HSPA1A. In diersmodellen van partiële deficiënties van BAG3 is gevoeligheid aangetoond voor stress die zich manifesteert als myofibrillaire verstoring, verminderde autofagie, versterkte apoptose en linkerventrikeldisfunctie, terwijl volledige BAG3-deficiëntie leidt tot snelle cardiovasculaire achteruitgang en vroege mortaliteit bij transgene dieren. Klinische BAG3-DCM is een zeldzame aandoening, die optreedt bij naar schatting 2-6% van de patiënten met DCM, wat neerkomt op een totale prevalentie van naar schatting 1 op de ~25.000 patiënten in de Verenigde Staten. Het wordt aangenomen dat BAG3-DCM het gevolg is van haplo-insufficiëntie op basis van functioneel verlies van een enkele allel en verminderde BAG3-eiwitexpressie. Klinisch wordt BAG3-DCM gekenmerkt door een vroege HF-presentatie (80% van genotype-positieve patiënten vertonen HF op de leeftijd van 40 jaar). Asymptomatische patiënten van middelbare leeftijd met bekende pathologische BAG3-mutaties hebben een hoge incidentie van ontwikkeling van HF, 26,1% gedurende ~2 jaar opvolging. Zodra symptomen zich ontwikkelen, hebben BAG3-DCM-patiënten een slechte prognose, 5,1%/jaar sterfte of ernstige cardiovasculaire voorvallen (implantatie van LV-apparaat, harttransplantatie of SCD of equivalent). Raadpleeg protocolsectie 2.2 voor meer informatie.

Doel van het onderzoek

Primair:

Bepalen van de baseline en veranderingen in een bepaalde periode in cardiale structuur en functie bij BAG3 geassocieerde DCM.

Secundair:

Beoordelen van de verergering van prognostische biochemische biomarkers van ziekte bij BAG3 geassocieerde DCM.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief onderzoek in meerdere centra en landen naar de natuurlijke voorgeschiedenis om de verergering van circulerende, beeldvormings- en klinische biomarkers in de BAG3-DCM-populatie in een bepaalde periode en de bijbehorende relatie met de klinische resultaten te karakteriseren. Er zullen ten minste 30 en maximaal ongeveer 35 deelnemers met BAG3-DCM en cardiaal beeldvormingsbewijs van systolische linkerventrikeldisfunctie worden ingeschreven, zodat 30 evalueerbare deelnemers het onderzoek afronden na één jaar opvolging. Deze deelnemers zullen worden gestratificeerd naar cohort 1 (New York Heart Association [NYHA]-klasse I tot klasse III) of cohort 2 (NYHA-klasse IV) volgens hun NYHA-klasse bij de screening en kunnen gelijktijdig worden gestart. De verhouding van het aantal deelnemers in cohort 1 en cohort 2 moet ten minste 2:1 zijn. Dat wil zeggen dat niet meer dan een derde van het totale aantal deelnemers zich in NYHA-klasse IV mag bevinden en niet meer dan 20% van deze deelnemers in NYHA-klasse IV een inotrope

thuisbehandeling krijgt. Alle onderzoeksdeelnemers zullen gedurende 1 jaar worden gevolgd voor overlevings- en ziekteprogressieresultaten.

Raadpleeg protocolsectie 4 voor meer informatie

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers kunnen een diepere beschrijving genereren van de BAG3-ziekteprogressie, wat kan helpen bij de ontwikkeling van toekomstige geneesmiddelbehandelingen. Rekening houdend met de maatregelen die genomen zijn om het risico voor deelnemers aan dit onderzoek te minimaliseren, worden de in verband met cMRI, bloedafname, CPET en echocardiografie geïdentificeerde mogelijke risico's gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die de deelnemers met BAG3-DCM kunnen worden geboden.

Raadpleeg de sectie "Welke bijwerkingen kunt u ervaren", sectie "Wat zijn de voor- en nadelen als u deelneemt aan het onderzoek?" en Bijlage D "Onderzoekstests, procedures en beoordelingen en bijbehorende risicodetails" in het Informatieblad en Toestemmingsformulier voor een overzicht van de risico's en bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY10017
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Deelnemers ≥ 18 jaar (of de minimale landspecifieke voor toestemming vereiste leeftijd indien > 18) bij bezoek 1 (screening 1). Type deelnemer en ziektekenmerken: 2. Deelnemers die bereid en in staat zijn om mee te werken aan de geplande bezoeken, laboratoriumonderzoeken en andere onderzoekshandelingen. 3. Gedocumenteerde pathogene of waarschijnlijke pathogene BAG3-mutatie, geïnterpreteerd op basis van de richtlijnen van het American College of Medical Genetics. 4. NYHA-klasse I-IV bij screening (stadium B-D). 5. LVEF $\leq 50\%$, behalve bij LVEF 45-50% en NYHA-klasse I, waarbij NT-proBNP ≥ 300 pg/ml moet zijn. LVEF-meting moet binnen de laatste 12 maanden hebben plaatsgevonden door ECHO of cMRI. 6. In staat om geïnformeerde toestemming voor het onderzoek te ondertekenen, zoals beschreven in bijlage 1 sectie 10.1.2, waarbij ook wordt voldaan van de vereisten en beperkingen die in het ICD en dit protocol worden vermeld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Acut gedecompenseerd HF binnen 1 maand voorafgaand aan inschrijving. 2. Een of meer van de volgende binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening: myocardiinfarct (MI), hartoperatieprocedures (anders dan voor implantatie pacemaker/ICD/CRT-defibrillator [CRT-D]), acut coronair syndroom, ziekenhuisopname voor hartritmestoornissen. 3. Voorgeschiedenis van harttransplantatie. 4. eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (aan de hand van de CKD-EPI-formule). 5. Maligniteit die actief is of gediagnosticeerd is binnen 3 jaar voorafgaand aan de screening, behalve curatief operatief verwijderde maligniteiten in situ of chirurgisch genezen vroege borstkanker, prostaatkanker, huidkanker (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom), schildklierkanker of baarmoederhalskanker, of, met eerdere beoordeling door de medische monitor, andere curatief operatief verwijderde maligniteiten in een

vroeg stadium met een terugvalverwachting van meer dan 20% na 2 jaar. 6. Niet-cardiale aandoening die de levensduur beperkt tot < 1 jaar. 7. Aanwezigheid van andere vorm(en) van cardiomyopathie bijdragend aan HF (bijv. inflammatoire of infiltratieve cardiomyopathie), klinisch significante anatomische hartafwijking (bijv. LV-aneurysma), klinisch significante coronaire hartziekte (bijv. coronaire revascularisatie, inspannings-angina) naar het oordeel van de onderzoeker of niet-gecorrigeerde, hemodynamisch belangrijke (d.w.z. matige-ernstige) primaire structurele klepaandoening die niet het gevolg is van HF. 8. Enige ernstige gelijktijdige ziekte of aandoening (bijv. actieve systemische infectie) die de deelnemer ongeschikt zou maken voor deelname aan het onderzoek, naar het oordeel van de onderzoeker. 9. Andere medische of psychiatrische aandoeningen waaronder recente (binnen het afgelopen jaar) of actieve sui*cidale ideatie of actief sui*cidaal gedrag of afwijkende laboratoriumwaarde, die het risico verbonden met deelname aan het onderzoek of, naar mening van de onderzoeker, de deelnemer ongeschikt zou maken voor deelname aan dit onderzoek. 10. Eerdere toediening van een onderzoeksmiddel binnen 30 dagen (of zoals bepaald door de lokale vereiste). 11. Waarschijnlijkheid dat in de komende 3 maanden een harttransplantatie of andere hartoperatie wordt ondergaan of een links ventriculair hulpapparaat (LVAD) of ander apparaat wordt gei*mplanteerd, naar het oordeel van de onderzoeker. 12. Niet meer dan 3 leden in de eerste graad van dezelfde familie. 13. Medewerkers van de locatie van de onderzoeker of Pfizer-medewerkers die direct betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek, medewerkers van de locatie die anderszins onder toezicht staan van de onderzoeker, en hun respectievelijke familieleden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 31-07-2023

Aantal proefpersonen: 6

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-12-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL81632.068.22