

Estudio para evaluar AZD4573 en una nueva combinación con acalabrutinib en pacientes con linfoma difuso de células B grandes en recidiva o refractario.

Estado

No iniciado

Tipo de Participantes

Población especialmente vulnerable , Pacientes

Rangos de Edad

Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)

Género

Ambos

Fases

Fase I , Fase II

Participantes esperados

78

Resultados

Sin resultados

Bajo nivel intervención

No

Enfermedad rara

No

Cobertura geográfica

Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional

Ámbitos del ensayo

tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinámica, farmacogenómica

Tipo de promotor

Comercial

Información

Identificador

2020-001642-18

Enfermedad investigada

Distintas neoplasias malignas

Título Científico

Estudio de fase I/II, modular, abierto y multicéntrico, para evaluar AZD4573 en combinaciones novedosas con agentes antitumorales en pacientes con neoplasias malignas hematológicas en estadio avanzado

Justificación

Estamos realizando este estudio para obtener más información acerca de un medicamento experimental llamado AZD4573. En este estudio se está ensayando AZD4573 para el tratamiento del DLBCL r/r. DLBCL es un cáncer que se origina en los linfocitos B (o células B), los glóbulos blancos responsables de la producción de anticuerpos como parte de la respuesta del organismo contra sustancias extrañas e infecciones. «Recidivante o resistente al

tratamiento» significa que el cáncer ha empeorado durante o después del último tratamiento o tratamientos. Este es un estudio experimental en el que se administrará AZD4573 junto con acalabrutinib, que es otro medicamento antitumoral. Los niveles de dosis de AZD4573 que se examinan en este estudio se seleccionaron basándose en los resultados de tolerabilidad y eficacia de diferentes niveles de dosis en un estudio anterior de AZD4573. El acalabrutinib está autorizado en EE. UU. y en otros países para tratar diferentes tipos de cáncer, pero no para el DLBCL.

Este estudio clínico consta de 2 partes: parte A seguida de la parte B. El objetivo de la parte A es identificar una dosis de AZD4573 recomendada para su uso en combinación con acalabrutinib. Durante la parte B se evaluarán más a fondo la seguridad, la tolerabilidad (si los participantes lo toleran bien) y los efectos antitumorales (evitar el crecimiento de tumores [células anómalas]) de AZD4573 en combinación con acalabrutinib a la dosis identificada durante la parte A. En el estudio se determinarán los niveles de AZD4573 y acalabrutinib en sangre para averiguar cómo se absorbe, distribuye a través de la circulación sanguínea y elimina el tratamiento del estudio (AZD4573 y acalabrutinib) en el organismo. El estudio también evaluará el efecto de la combinación de AZD4573 y acalabrutinib en el organismo.

En la parte A del estudio participarán hasta 36 participantes con DLBCL r/r, de unos 5 países. En la parte B participaran unos 42 participantes con DLBCL r/r de unos 10 países.

Objetivo Principal

Módulo 1

Parte A: Evaluar la seguridad y la tolerabilidad, describir la toxicidad limitante de la dosis (Dose Limiting Toxicity, DLT) e identificar la dosis máxima tolerada (Maximum Tolerated Dose, MTD) y/o la dosis recomendada para la Fase 2 (Recommended Phase 2 Dose, RP2D) de AZD4573 en combinación con acalabrutinib (100 mg, 2 veces al día).

Parte B: Evaluar la eficacia de AZD4573 en combinación con acalabrutinib mediante la evaluación de la tasa de respuestas objetivas.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Parte A • Acontecimientos adversos

- DLT
- Pruebas de laboratorio
- Constantes vitales
- Cambios en el ECG

Parte B • ORR - definida como el porcentaje de participantes que presentan una respuesta del tumor (respuesta completa y respuesta parcial).

Momentos temporales de evaluación primaria

Tal como se detalla en el Calendario de actividades

Objetivo Secundario

Módulo 1

Partes A y B: Evaluar la farmacocinética en plasma de AZD4573 y acalabrutinib (más su metabolito activo ACP-5862) al ser administrados en combinación.

Parte B: Evaluar la eficacia de AZD4573 en combinación con acalabrutinib mediante la evaluación de la respuesta tumoral y la supervivencia global. Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la RP2D de AZD4573 en combinación

con acalabrutinib (100 mg, 2 veces al día).

Exploratorios: Parte A: Evaluar la eficacia de AZD4573 en combinación con acalabrutinib mediante la evaluación de la tasa de respuestas objetivas, la respuesta tumoral y la supervivencia global.

Partes A y B: Evaluar la farmacodinámica de AZD4573 (en combinación con acalabrutinib) y la de acalabrutinib (en combinación con AZD4573).

Evaluar los biomarcadores que podrían correlacionarse con la respuesta y/o la resistencia a AZD4573/acalabrutinib.

Variables de Evaluación Secundaria

Partes A y B: • Concentraciones plasmáticas y parámetros farmacocinéticos derivados de AZD4573, resumidos por cohorte y nivel de dosis, determinadas en el conjunto de análisis FC (pharmacokinetics, PK).

• Concentraciones plasmáticas y parámetros farmacocinéticos derivados de acalabrutinib y su metabolito ACP-5862, resumidos por cohorte y nivel de dosis, determinadas en el conjunto de análisis FC.

Parte B • Criterios de valoración basados en los criterios de respuesta del linfoma revisados: Tasa de RC (complete response rate, CR rate) duración de la respuesta (duration of response, DoR), tiempo hasta la respuesta (time to response, TTR) y supervivencia sin progresión (progression-free survival, PFS).

• Supervivencia global (overall survival, OS).

• Acontecimientos adversos, resultados de laboratorio, constantes vitales y cambios en el ECG.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Tal como se detalla en el Calendario de actividades

Criterios de Inclusión

Sección Común (Core) 1. Edad \geq 18 años en el momento de la firma del consentimiento informado. 2. Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) \leq 2. 3. Enfermedad activa documentada que precisa tratamiento y que ha recidivado o que es refractaria, lo que se define como: a. Recidiva de la enfermedad tras la respuesta a una o más líneas previas de tratamiento, o b. Progresión de la enfermedad durante o una vez concluido el régimen de tratamiento previo a su entrada en el estudio. 4. Función orgánica adecuada en la selección, según su definición en el protocolo. 5. Ácido úrico $<$ límite superior de la normalidad (upper limit of normal, ULN). En caso de hiperuricemia en la selección, deberá administrarse el tratamiento estándar (incluidos líquidos IV y rasburicasa o alopurinol) para reducir los niveles de ácido úrico a $<$ ULN antes del inicio del tratamiento del estudio. Módulo 1 1. Los participantes deberán cumplir los criterios de inclusión de la sección común (core) del protocolo. 2. Los participantes deberán presentar linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) confirmado histológicamente, en recidiva o refractario, y que, por su respuesta y/o tolerabilidad a las líneas de tratamiento previas, el investigador considere que un ensayo clínico es la mejor opción para su siguiente tratamiento. PARTE A Todos los participantes con linfoma de células B grandes en recidiva o refractario, incluyendo los subtipos como DLBCL NOS, HGBCL, PMBCL y los linfomas de células B grandes transformados a partir de linfomas de células B indolentes (Síndrome de Richter, linfoma folicular transformado, linfoma de la zona marginal transformado): - El diagnóstico deberá haberse confirmado mediante biopsia y estar caracterizado inmunohistológicamente. - Deberá disponerse también de tejido tumoral para su envío a AstraZeneca para su análisis centralizado en cuanto a su origen celular/anatomía patológica. Todos los participantes en la Parte A (definición de la dosis) deberán otorgar su consentimiento para proporcionar muestras de tumor de archivo y aportarlas, preferiblemente en forma de bloque fijado en formol e incluido en parafina (tejido proveniente del tumor diagnóstico o de una localización metastásica). Si esto no es posible, podrá proporcionarse un número adecuado de preparaciones con cortes de 5 micras sin teñir, preparadas en fresco, pertenecientes al bloque de tumor de archivo. Las muestras de tumor de archivo deberán haberse obtenido dentro de los 24 meses anteriores a la primera administración del producto en investigación. Si no se dispone de material de archivo o este no es adecuado para su uso, los participantes deberán dar su consentimiento

y someterse a una biopsia tumoral durante el período de selección. Se recomienda encarecidamente y es preferible utilizar una biopsia de nueva obtención. PARTE B Participantes con DLBCL de novo, de subtipo GCB o no-GCB. en recidiva o refractario: - Deberán haber recibido terapia de primera línea estándar. - El diagnóstico deberá haberse confirmado mediante biopsia y haber sido caracterizado inmunohistológicamente. - En la selección es obligatoria una nueva biopsia, a fin de confirmar el origen celular y determinar el subtipo de DLBCL. Se acepta utilizar una biopsia reciente que se haya obtenido como parte del proceso asistencial habitual, previamente al otorgamiento del consentimiento para la selección de este estudio, siempre que no se haya administrado tratamiento entre la obtención de la biopsia y la primera dosis del tratamiento del estudio y que la biopsia se haya obtenido dentro de los 60 días anteriores a la primera dosis. 3. Presencia de adenopatías o tumor maligno linfoide extranodal radiográficamente mensurables (de acuerdo con los criterios de Lugano). 4. Los participantes deberán haber presentado fracaso del tratamiento en como mínimo dos terapias previas para su enfermedad actual, no ser elegibles para opciones terapéuticas con intención curativa y no tener a disposición ninguna terapia estándar. 5. Función hematológica adecuada, sin transfusiones ni soporte con factores de crecimiento, durante los \geq 14 días previos a la selección, de acuerdo con la definición del protocolo. 6. Todos los participantes deberán estar de acuerdo en someterse y poderse someter a la biopsia/aspirado de médula ósea basal obligatoria.

Criterios de Exclusión

Criterios de exclusión—Comunes (Core) 1.Pacientes con Mieloma no secretor;2.Con la excepción de alopecia,toda toxicidad no resuelta del tratamiento previo mayor de Grado 1 de los CTCAE en el momento de iniciar el tratamiento del estudio;3.Presencia o historia de linfoma en sistema nervioso central, enfermedad leptomeníngea o compresión de médula espinal;4.Historia de neoplasia maligna no hematológica previa (por favor, consulte el protocolo para más detalles);5.Historia conocida de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana;6.Situación serológica que refleja una infección activa por el virus de la hepatitis B o C. (por favor, consulte el protocolo para más detalles);7.Cualquiera de los siguientes criterios cardíacos:(a)Intervalo QT en reposo corregido según la fórmula de Fridericia (QTcF) \geq 470 ms en un solo electrocardiograma (ECG);(b) Cualquier trastorno del ritmo clínicamente importante (excepto en los portadores de marcapasos), de la conducción o de la morfología en el ECG en reposo (por ejemplo, bloqueo completo de rama izquierda, bloqueo de tercer grado);(c) Cualquier factor que aumente el riesgo de prolongación del QTc o de fenómenos arrítmicos, como el síndrome de QT largo congénito o historia familiar de síndrome de QT largo o de muerte súbita inexplicada en menores de 40 años. Deberán utilizarse con precaución los medicamentos concomitantes de acción conocida de prolongación del QTc y no podrán utilizarse a partir de la primera administración del fármaco del estudio, a lo largo del periodo de examen de la DLT ni durante las evaluaciones electrocardiográficas programadas;8.Confirmación y tratamiento documentados de insuficiencia suprarrenal o pancreatitis;9. Antecedentes de reacción alérgica o anafiláctica severas a los miméticos BH3 o de hipersensibilidad a los excipientes del tratamiento del estudio;10. Antecedentes de los siguientes procesos en los 6 meses previos:(a)bypass coronario;(b) angioplastia;(c)stent vascular:no podrán participar los pacientes con implantación de stent cardíaco o arterial en la actualidad o en los 6 meses previos.Sin embargo, podrán participar aquellos con implantación de un stent venoso para prevenir una situación potencialmente mortal, en la actualidad o en los 6 meses previos;(d) infarto de miocardio;(e)angina de pecho;(f)insuficiencia cardíaca congestiva (Clase \geq 2 de la New York Heart Association);(g)arritmias ventriculares que requieran tratamiento continuo;(h)fibrilación auricular no controlada;(i)ictus hemorrágico o trombótico,incluidos los accidentes isquémicos transitorios, o cualquier otro tipo de sangrado en el sistema nervioso central. Módulo 1 – Criterios de exclusión 1.Los pacientes deberán cumplir los criterios de exclusión descritos en la sección común (core) del protocolo;2.Tratamiento con cualquiera de los siguientes fármacos:(a)tratamientos previos con inhibidores de la BTK;3.Presencia de: náuseas y vómitos refractarios, síndrome de malabsorción, enfermedades que afecten de forma significativa a la función gastrointestinal, resección gástrica, resección extensa del intestino delgado que probablemente afecte a la absorción, enfermedad inflamatoria intestinal sintomática, obstrucción intestinal parcial o completa,o bien restricciones gástricas y la cirugía bariátrica, como la derivación gástrica;4.Uso previo de terapias anti-linfoma estándar o radioterapia dentro de los 14 días previos a la primera administración del tratamiento del estudio (no se incluye la radioterapia paliativa);5.Necesidad de tratamiento con inhibidores o inductores potentes del CYP3A;6.Necesidad de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (ej.,omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol o pantoprazol).Por favor, consulte el protocolo para más detalles;7.Situación serológica que refleje una infección activa por el virus de la hepatitis B o C:(a)Los pacientes que sean positivos para el anti-HBc y negativos para el antígeno de superficie deberán tener un resultado de la PCR

negativo antes de la inclusión. No podrán participar los que sean positivos para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B o en la PCR de la hepatitis B;(b)Los pacientes que sean positivos para el anticuerpo frente al virus de la hepatitis C deberán tener un resultado negativo de la PCR antes de la inclusión. No podrán participar aquellos con PCR de la hepatitis C positiva;8.Infección activa por citomegalovirus (CMV)(inmunoglobulina M[IgM]frente al CMV positiva y resultado positivo de la PCR);9.Recepción de vacunas con gérmenes vivos atenuados dentro de los 28 días previos a la primera administración del fármaco(s) en estudio;10.Necesidad de o en tratamiento con fármacos anticoagulantes, a excepción de las heparinas de acción corta, dentro de los 7 días previos a la primera administración del tratamiento del estudio.11.Pacientes en terapia dual con antiagregantes y anticoagulantes(ej., aspirina y dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular).

Calendario

(Última actualización: 12/07/2021)

Autorización 02/07/2021	Inicio de Ensayo No aportado	Inclusión Primer Paciente No aportado	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	---	--	---	---

Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado
---	---	---	---	--

Promotor

AstraZeneca AB Suecia

Building 411A, Floor 4 SE 151 85 Södertälje

Contact Person

AstraZeneca - Information Centre

information.centre@astrazeneca.com

Monetary support: AstraZeneca AB|

Ceim

CEIm Hospital Universitario La Paz

Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid

ceic.hulp@salud.madrid.org

917277413

Centros

No iniciado (02/07/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Hematology

No iniciado (02/07/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Hematology

Medicamentos

Acalabrutinib

Cápsula dura

Principios Activos: ACALABRUTINIB|

Huérfano

Experimental

AZD4573

Concentrado para solución para perfusión

Principios Activos: AZD4573|

Experimental

Sin resultados

A study to assess AZD4573 in novel combination with acalabrutinib in participants with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.

State Not initiated	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase I , Phase II	Expected Participants 78
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease No
Geographic coverage National multicenter, International multicenter	Areas of the study treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenomics	Sponsor type Commercial

Information

Identifier

2020-001642-18

Investigated Disease

Various cancers

Scientific Title

A Modular Phase I/II, Open-label, Multicentre Study to Assess AZD4573 in Novel Combinations with Anti-cancer Agents in Patients with Advanced Haematological Malignancies

Rationale

We are doing this study to learn more about an experimental drug called AZD4573. In this study, AZD4573 is being tested for the treatment of r/r DLBCL. Diffuse large B-cell lymphoma is a cancer originating from B lymphocytes, white blood cells that are responsible for producing antibodies, as part of the body's response against foreign substances and infections. "Relapsed or refractory" means the cancer has worsened during or after the last

treatment(s). This is an experimental study where AZD4573 will be administered along with acalabrutinib, which is another anti cancer drug. The AZD4573 dose levels that are being tested in this study were selected based on the results of tolerability and effectiveness of different dose levels in an earlier AZD4573 study. Acalabrutinib has been approved for use in the US and other countries to treat different types of cancer, but it is not approved as a treatment for DLBCL. This clinical study includes 2 parts: Part A followed by Part B. The purpose of Part A is to identify a recommended dose of AZD4573 to be used in combination with acalabrutinib. During Part B, the safety, tolerability (whether participants can tolerate it well), and antitumour effects (preventing the growth of tumours [abnormal cells]) of the AZD4573 in combination with acalabrutinib at the dose identified during Part A will be further evaluated. The study will look at the levels of AZD4573 and acalabrutinib in the blood to find out how the study treatment (AZD4573 & acalabrutinib) is absorbed by the body, delivery of the study treatment through the blood, and how the study treatment leaves the body. The study will also assess the effect of AZD4573 and acalabrutinib combination on the body.

In Part A, up to 36 participants with r/r DLBCL, will participate from 5 countries. In Part B, up to 42 participants with r/r DLBCL will participate from 10 countries.

Main Objective

Module 1

Part A: Assess the safety and tolerability, describe the DLTs, and identify the MTD and/or RP2D of AZD4573 in combination with acalabrutinib (100 mg BID)

Part B: Assess the efficacy of AZD4573 in combination with acalabrutinib by evaluation of objective response rate

Primary Endpoints

Part A •Adverse events

- DLTs
- Laboratory data
- vital signs
- ECG change

Part B •ORR- defined as the proportion of participants who have a tumor response (CR and PR).

Temporary moments of secondary assessment

As detailed in the Schedule of Activities (SoA)

Secondary Objective

Module 1

Part A and B :Assess the plasma PK of AZD4573 and acalabrutinib (plus its active metabolite ACP-5862), when given in combination

Part B: Assess efficacy of AZD4573 in combination with acalabrutinib by evaluation of tumour response and overall survival Assess the safety and tolerability of the RP2D of AZD4573 in combination with acalabrutinib (100 mg BID)

Exploratory: Part A : Assess efficacy of AZD4573 in combination with acalabrutinib by evaluation of objective response rate,tumour response, and overall survival

Part A and B: Assess the pharmacodynamics of AZD4573 (in combination with acalabrutinib) and the pharmacodynamics of acalabrutinib (in combination with AZD4573)

Assess biomarkers that may correlate with response and/or resistance to AZD4573/acalabrutinib

Secondary Endpoints

- Part A and B
- Plasma concentrations and derived PK parameters for AZD4573 summarized by cohort and dose level for the PK analysis set
 - Plasma concentrations and derived PK parameters for acalabrutinib and its metabolite ACP-5862 summarized by cohort and dose level for the PK analysis set
- Part B
- Endpoints based on revised response criteria for malignant lymphoma: CR rate, DoR, TTR, PFS
 - OS
 - Adverse events, laboratory data, vital signs, and ECG changes
-

Temporary moments of secondary assessment

As detailed in the Schedule of Activities (SoA)

Inclusion criteria

Core 1. Participant must be ≥ 18 years of age at the time of signing the informed consent. 2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of ≤ 2 . 3. Documented active disease requiring treatment that is relapsed or refractory defined as: a. Recurrence of disease after response to prior line(s) of therapy, or b. Progressive disease after completion of or on the treatment regimen preceding entry into the study 4. Adequate organ function at screening as defined in the protocol 5. Uric acid level $<$ upper limit of normal (ULN). If hyperuricaemia is present at screening, SoC therapy should be administered (including IV fluid and rasburicase or allopurinol) to reduce the uric acid levels to $<$ ULN before the start of study intervention. Module 1 1. Participants must comply with the exclusion criteria described Core module 2. Participants with histologically confirmed, relapsed or refractory DLBCL, and where in the opinion of the investigator, a clinical trial is the best option for next treatment based on response and/or tolerability to prior lines of therapy. PART A 'All-comer' participants with relapsed or refractory large B-cell lymphoma including subtypes such as DLBCL NOS, HGBCL, PMBCL, or large B-cell lymphoma transformed from indolent B-cell lymphomas (including Richter Syndrome, transformed Follicular Lymphoma, transformed Marginal Zone Lymphoma): - Diagnosis must be confirmed by biopsy and be immunohistologically characterised - Tumour tissue must also be available for sending to AstraZeneca for central cell of origin/pathology testing. All participants in Part A (dose setting) must consent to and provide archival tumour specimens, preferably in the form of a formalin fixed paraffin embedded block (tissue derived from the diagnostic tumour or a metastatic site). If this is not possible, an appropriate number of slides of freshly prepared unstained 5 micron sections from the archival tumour block may be provided. Archival tumour specimens must be obtained within 24 months before the first dose of investigational product. If archival material is unavailable or unsuitable for use, participants must consent to and undergo a tumour biopsy during the screening period. A newly obtained biopsy is strongly encouraged and preferred. PART B Participants with relapsed or refractory de novo DLBCL, GCB or non-GCB subtype: -Must have received standard of care first line therapy. -Diagnosis must be confirmed by biopsy and be immunohistologically characterised. -A newly obtained tumour biopsy is mandatory at screening to confirm cell of origin status and determine DLBCL subtype. A recent biopsy that was taken as part of standard of care prior to screening consent for this study is acceptable if no treatment was administered between the biopsy and the first dose of study treatment, and the biopsy was taken within 60 days prior to receiving the first dose. 3. Presence of radiographically measurable lymphadenopathy or extranodal lymphoid malignancy (according to the Lugano criteria). 4. Participants must have failed at least 2 prior therapies for the treatment of current disease, are not eligible for curative treatment options, and have no standard therapy available. 5. Adequate haematologic function, without transfusion and growth factor support for ≥ 14 days before screening, as defined in the Protocol 6. All participants must be willing and able to provide mandatory baseline bone marrow biopsy/aspirate.

Exclusion criteria

Core Exclusion Criteria 1. Patients with non-secretory myeloma 2. Except alopecia, unresolved toxicities from prior therapy >CTCAE Grade 1 at starting study treatment 3. Presence or history of central nervous system (CNS) lymphoma, leptomeningeal disease or spinal cord compression 4. Prior non-haematological malignancy except for the following: (a) Malignancy treated with curative intent with no evidence of active disease present for more than 2 years before screening and thought at low risk of recurrence by treating physician. (b) Adequately treated lentigo maligna melanoma without current evidence of disease or adequately controlled non-melanomatous skin cancer. (c) Adequately treated carcinoma in situ without current evidence of disease 5. Known history of infection with human immunodeficiency virus (HIV). 6. Serologic status reflecting active hepatitis B or C infection: (a) Hepatitis B core antibody (anti-HBc) positive, surface antigen negative patients must have a negative polymerase chain reaction (PCR) result before enrolment. Hepatitis B surface antigen positive or hepatitis B PCR positive patients will be excluded. (b) Hepatitis C antibody positive patients must have a negative PCR result before enrolment. Hepatitis C PCR positive patients will be excluded. 7. Any of the following cardiac criteria: (a) Resting QT interval corrected using Fridericia's formula (QTcF) ≥ 470 msec obtained from a single electrocardiogram (ECG). (b) Any clinically important abnormalities in rhythm (excepting patients with a pacemaker in place), conduction or morphology of resting ECG (eg, complete left bundle branch block, third degree heart block). (c) Factors elevating the risk of QTc prolongation or arrhythmic events such as congenital long QT syndrome, family history of long QT syndrome or unexplained sudden death under 40 years of age. Concomitant medications known to prolong QTc should be used with caution and cannot be used starting with the first dose of study drug and through the DLT review period or during the scheduled ECG assessments. 8. Documented history and treatment of adrenal gland insufficiency or pancreatitis 9. History of severe allergic or anaphylactic reactions to BH3 mimetics or hypersensitivity to excipients of study treatment 10. History, within the previous 6 months, of (a) coronary artery bypass graft; (b) angioplasty; (c) vascular Stent: a patient who has had a cardiac or arterial Stent currently or in the preceding 6 months will not be eligible for the study. However, a who has had a venous Stent to prevent life-threatening conditions, currently or in the preceding 6 months, will be eligible. (d) myocardial infarction; (e) angina pectoris; (f) congestive heart failure (New York Heart Association Class ≥ 2); (g) ventricular arrhythmias requiring continuous therapy; (h) uncontrolled atrial fibrillation; (i) haemorrhagic or thrombotic stroke, including transient ischemic attacks or other CNS bleeding. Module 1 – Exclusion Criteria 1 Patients must comply with the exclusion criteria described Core module 2 Treatment with any of the following: (a) Prior BTK inhibitor treatments 3 Current refractory nausea and vomiting, malabsorption syndrome, disease significantly affecting gastrointestinal function, resection of the stomach, extensive small bowel resection that is likely to affect absorption, symptomatic inflammatory bowel disease, partial or complete bowel obstruction, or gastric restrictions and bariatric surgery, such as gastric bypass. 4 Prior use of standard anti-lymphoma therapy or radiation therapy within 14 days of receiving the first dose of study treatment (not including palliative radiotherapy). 5 Requires treatment with strong CYP3A inhibitors or inducers 6 Requires treatment with proton-pump inhibitors (eg, omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, rabeprazole, or pantoprazole). Patients receiving proton-pump inhibitors who switch to H2-receptor antagonists or antacids are eligible for enrolment to this study. 7 Serologic status reflecting active hepatitis B or C infection: (a) Patients who are anti-HBc positive and who are surface antigen negative will need to have a negative PCR result before enrolment. Those who are hepatitis B surface antigen positive or hepatitis B PCR positive will be excluded. (b) Patients who are hepatitis C antibody positive will need to have a negative PCR result before enrolment. Those who are hepatitis C PCR positive will be excluded. 8 Active Cytomegalovirus (CMV) infection (positive CMV immunoglobulin M [IgM] and positive PCR result). 9 Receipt of live, attenuated vaccine within 28 days before the first dose of study treatment(s). 10 Requires or receiving therapeutic anticoagulants, with the exception of short-acting heparins, within 7 days of first dose of study treatment. 11 Patients on dual antiplatelet and anticoagulant therapy (eg, aspirin and therapeutic doses of low molecular weight heparin)

Calendar

(Last Update: 12/07/2021)

Authorization 02/07/2021	Start of Trial Not aported	First patient inclusion Not aported	Halted Not aported	Restarted Not aported
---	---	--	-------------------------------------	--

End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported
---	--	---	--	---

Sponsor

AstraZeneca AB Suecia

Building 411A, Floor 4 SE 151 85 Södertälje

Contact Person

AstraZeneca - Information Centre

information.centre@astrazeneca.com

Monetary support: AstraZeneca AB|

Ceim

CEIm Hospital Universitario La Paz

Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid

ceic.hulp@salud.madrid.org

917277413

Sites

not initialized (02/07/2021)	HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON	Hematology
	Barcelona BARCELONA	
not initialized (02/07/2021)	HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ	Hematology
	Madrid MADRID	

Medication

Acalabrutinib Cápsula dura	AZD4573 Concentrado para solución para perfusión
-	-
Active Principles: ACALABRUTINIB	Active Principles: AZD4573
Orphan	Experimental
Experimental	Experimental

No results