

SINOSI

Titolo:

Studio clinico randomizzato di fase III sulla chemioterapia a base di Platino più Paclitaxel con Bevacizumab e Atezolizumab versus chemioterapia a base di Platino più Paclitaxel e Bevacizumab nel carcinoma della cervice metastatico (stadio IVB), persistente o ricorrente.

Descrizione dello studio:

Il presente studio è uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico volto a valutare l'efficacia di atezolizumab somministrato in concomitanza con cisplatino/carboplatino e paclitaxel più bevacizumab in pazienti precedentemente non trattate affette da carcinoma della cervice metastatico (stadio IVB), persistente o ricorrente. Lo studio si propone di dimostrare che le combinazioni cisplatino o carboplatino+paclitaxel+bevacizumab+atezolizumab sono più efficaci rispetto al trattamento standard con cisplatino o carboplatino+paclitaxel+bevacizumab per il tumore cervicale metastatico (stadio IVB), persistente o ricorrente, con un profilo di sicurezza e tollerabilità accettabile.

La randomizzazione verrà stratificata in base a 3 fattori: precedente radioterapia concomitante (si/no), istologia (carcinoma cellulare squamoso vs adenocarcinoma [anche adenosquamoso]) e backbone chemioterapico (cisplatino vs carboplatino).

Circa 404 pazienti saranno randomizzate in un rapporto 1:1, assegnandole ai trattamenti come qui di seguito specificato:

- **Braccio A (braccio di controllo):** cisplatino 50mg/m² o carboplatino AUC 5 + paclitaxel 175mg/m² + bevacizumab 15mg/kg i.v D1 Q3W. Cicli ripetuti ogni 21 giorni fino al prodursi del primo evento tra progressione della malattia, tossicità inaccettabile, morte, ritiro del consenso o cessazione dello studio da parte dello Sponsor.
- **Braccio B (braccio sperimentale):** cisplatino 50mg/m² o carboplatino AUC 5 + paclitaxel 175mg/m²+ bevacizumab 15mg/kg+ atezolizumab 1200mg i.v, D1 Q3W. Cicli ripetuti ogni 21 giorni fino al prodursi del primo evento tra progressione della malattia, tossicità inaccettabile, morte, ritiro del consenso o cessazione dello studio da parte dello Sponsor.

Per entrambi i bracci di trattamento:

Alle pazienti che ottengono una risposta completa dopo ≥ 6 cicli di trattamento potrà essere consentito di continuare soltanto con la terapia biologica, ovvero bevacizumab e/o più atezolizumab (a secondo del braccio di trattamento), previa discussione con lo sperimentatore. Nel caso in cui la chemioterapia debba essere interrotta per tossicità, le pazienti potranno continuare soltanto con il trattamento biologico. Nelle pazienti che sviluppano una tossicità inaccettabile a bevacizumab e/o atezolizumab, l'assunzione di questi farmaci potrà essere sospesa, mentre gli altri agenti di trattamento continueranno ad essere somministrati come pianificato.

Per partecipare al trial sarà obbligatoria la disponibilità di tessuto tumorale. In mancanza di una biopsia di archivio, una biopsia del tessuto tumorale di una lesione precedentemente non irradiata dovrà essere effettuata entro 3 mesi prima dell'arruolamento. Una biopsia tumorale opzionale alla progressione sarà incoraggiata nelle pazienti dalle quali è stata ottenuta una recente biopsia pre-trattamento, sempre che l'operazione sia sicura e fattibile.

Obiettivi

Obiettivo primario:

- Stabilire se l'aggiunta di atezolizumab alla chemioterapia (cisplatino o carboplatino/paclitaxel [CP]) più bevacizumab migliori la sopravvivenza generale rispetto a CP più bevacizumab in pazienti con carcinoma della cervice metastatico, persistente o ricorrente.

Obiettivi secondari:

- Stabilire la sopravvivenza libera da progressione (PFS) combinando atezolizumab con CP più bevacizumab rispetto a CP e bevacizumab. La PFS è basata sulla valutazione dello sperimentatore usando i Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST versione 1.1).
- Stabilire il tasso di risposta obiettiva (ORR) usando RECIST versione 1.1
- Valutare la sicurezza e la tollerabilità della combinazione di atezolizumab con chemioterapia più bevacizumab rispetto a CP più bevacizumab
- Valutare la durata della risposta (DOR)
- Stabilire il tempo trascorso dalla randomizzazione alla prima terapia successiva o alla morte (TFST)
- Stabilire il tempo trascorso dalla randomizzazione alla seconda progressione (PFS2)
- Valutare gli esiti riportati dalle pazienti (Patient-Reported Outcomes, PRO) in termini di funzionalità e salute in relazione alla qualità della vita (HR-QOL) associati ad atezolizumab + CP + bevacizumab rispetto a bevacizumab + CP, misurati in base alle scale GHS/ HRQoL di EORTC QLQ-C30
- Caratterizzare la PK di atezolizumab e stabilire l'incidenza degli ATA

Obiettivi esplorativi:

- Valutare i PRO della malattia e/o dei sintomi correlati al trattamento associati ad atezolizumab + CP + bevacizumab rispetto a bevacizumab + CP, misurati con EORTC QLQ-C30 e QLQ-CX24.
- Valutare l'eventuale impatto del trattamento che le pazienti possano sperimentare in associazione all'aggiunta di atezolizumab a bevacizumab + CP rispetto a bevacizumab + CP, misurato da una singola voce (GP5: "Mi danno fastidio gli effetti collaterali del trattamento") della sottoscala sul benessere fisico del questionario FACT-G sulla qualità della vita.
- Valutare l'utilità per la salute delle pazienti, misurata dal questionario EQ-5D-5L che genera "utility scores" per implementare modelli economici per il rimborso.
- Stabilire l'espressione di PD-L1 nei linfociti infiltranti il tumore (TIL) e nelle cellule del tumore cervicale ed esplorare la correlazione tra la sua espressione e gli esiti clinici (per es., risposta oggettiva, PFS, OS). Tale analisi verrà effettuata sulle biopsie recenti opzionali ottenute prima della randomizzazione o sulle biopsie di archivio obbligatorie in mancanza delle prime. Una

biopsia opzionale alla progressione sarà incoraggiata per le pazienti per le quali è stata ottenuta una biopsia recente prima della randomizzazione.

- Esplorare la correlazione tra il fenotipo dei linfociti infiltranti il tumore (TIL) nelle biopsie di archivio e/o di studio e gli esiti clinici.
- Esplorare la correlazione tra HPV oncogeno e i sottotipi istologici con l'espressione dei biomarcatori tumorali e immuni stromali e con gli esiti clinici.
- Esplorare i biomarcatori che potrebbero essere predittivi della risposta all'atezolizumab, prognostici della malattia o associati all'effetto antitumorale del trattamento (farmacodinamica).
- Esplorare l'effetto dell'uso di antibiotici (ATB) sull'efficacia di atezolizumab. L'utilizzo di ATB potrebbe alterare la composizione del microbioma intestinale causando disbiosi e ciò potrebbe incidere sull'attività di atezolizumab.

Popolazione di studio

Criteri di inclusione:

Per poter accedere allo studio, le pazienti devono soddisfare tutti i seguenti criteri:

1. Età ≥ 18 anni.
2. Firma del consenso informato prima di qualsiasi procedura specifica dello studio.
3. Essere in grado (in base al giudizio dello sperimentatore) di attenersi al protocollo di studio.
4. Performance status GOG/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) di 0-1.
5. Aspettativa di vita ≥ 3 mesi.
6. Diagnosi istologica o citologica di tumore cervicale metastatico (stadio IVB), persistente o ricorrente (le istologie diverse da carcinoma squamoso, adenocarcinoma o carcinoma adenosquamoso saranno escluse) non trattabile con chirurgia e/o radioterapia. L'inclusione delle pazienti con istologia di adenocarcinoma sarà limitata al 20% dell'intera popolazione di studio.
7. Nessuna precedente terapia antitumorale sistemica per malattia metastatica, persistente o ricorrente.
 - o L'eventuale trattamento chemio-radioterapico concomitante con intento curativo o la chemio-radioterapia adiuvante devono essere stati completati ≥ 3 mesi (90 giorni) prima dell'arruolamento.
 - o È ammessa una radioterapia palliativa (per es. per dolore o emorragia) ≥ 6 settimane prima dell'arruolamento, a condizione che non incida sulla malattia misurabile e che le pazienti si siano riprese dai suoi sintomi.
8. Malattia misurabile in base ai criteri RECIST v.1.1: Le pazienti devono avere almeno una "lesione target" per la valutazione della risposta al protocollo, definita in base ai criteri RECIST v1.1. Se l'unica lesione target è limitata al campo di radiazione, sarà necessaria una biopsia per confermare il carattere maligno.
9. Per l'inclusione nello studio è obbligatorio un campione tumorale. Questo può essere una biopsia di archivio o, in mancanza di questa, una biopsia tumorale ottenuta entro 3 mesi dalla randomizzazione su una lesione non irradiata. Biopsie recenti abbinate, al baseline (lesione

non irradiata precedentemente; entro 3 mesi dalla randomizzazione) ed alla progressione della malattia, non sono obbligatorie, tuttavia sono incoraggiate nella misura in cui siano fattibili.

10. Funzionalità d'organo adeguata:

o Emocromo:

Emoglobina ≥ 9 g/dL (trasfusione e/o eritropoietina consentite)

ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$

Linfociti $\geq 0,5 \times 10^9/L$

Piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$

11. Funzionalità epatica adeguata:

o Albumina sierica $\geq 2,5$ g/dL

o Bilirubina sierica totale $\leq 1,5 \times ULN$

o AST e ALT $\leq 2,5 \times ULN$ o $\leq 5 \times ULN$ in presenza di coinvolgimento tumorale (fegato)

12. Funzionalità renale adeguata:

o Pazienti con creatinina sierica $< 1,5 \times ULN$

o Dipstick urina per proteinuria $< 2+$. Le pazienti con proteinuria $2+$ nell'analisi delle urine con dipstick al baseline dovrebbero essere sottoposte a un prelievo di urine a 24-ore e mostrare < 1 g di proteina nelle 24 ore o un rapporto proteina/creatinina (UPC) $\leq 1,0$.

13. Coagulazione adeguata:

o Parametri di coagulazione del sangue (PTT, PT/INR): PT come rapporto internazionale normalizzato (INR) $\leq 1,5$ (o un in-range INR, solitamente tra 2 e 3, se la paziente assume una dose stabile di warfarin terapeutico per il trattamento di una trombosi venosa, compresa la tromboembolia polmonare) e un PTT $< 1,5 \times ULN$.

14. Test per l'epatite negativo:

- Test negativo per l'antigene di superficie del virus B dell'Epatite (HBsAg) allo screening
- Test negativo per gli anticorpi contro il core dell'epatite B totale (HBcAb) allo screening o test HBcAB totale positivo seguito da un test negativo per il DNA del virus dell'epatite B (HBV) allo screening. Il test HBV DNA verrà eseguito soltanto per le pazienti con un test HBcAb totale positivo.
- Test negativo per gli anticorpi del virus dell'epatite C (HCV) allo screening o test positivo per gli anticorpi HCV seguito da un test negativo dell'RNA dell'HCV allo screening. Il test HCV RNA verrà eseguito soltanto per le pazienti con un test HCV positivo.

15. Le tossicità correlate a precedenti trattamenti devono essere $<$ grado 2 (ad eccezione dell'alopecia).

16. Le pazienti partecipanti devono essere in postmenopausa (≥ 12 mesi di amenorrea non indotta da terapia) o chirurgicamente sterili (assenza di ovaie e/o utero o per essere state sottoposte a radiazione terapeutica alla pelvi) o avere un test di gravidanza sierico negativo entro 7 giorni dal primo trattamento di studio e accettare di astenersi da rapporti eterosessuali o di usare metodi contraccettivi singoli o combinati con un tasso di fallimento $< 1\%$ all'anno durante l'intero periodo di trattamento dello studio e per almeno 5 mesi (nel caso in cui l'ultima dose di studio contenesse atezolizumab) o 6 mesi (nel caso in cui l'ultima dose di studio contenesse bevacizumab) dopo l'assunzione dell'ultima dose del trattamento di studio.

- L'astinenza è accettabile soltanto se in linea con lo stile di vita preferito e consueto della paziente. L'astinenza periodica (per es. metodi basati sul calendario, l'ovulazione, sintotermico o post-ovulazione) e il coito interrotto non sono metodi accettabili di contraccezione.
- Esempi di metodi contraccettivi con un tasso di fallimento <1% all'anno sono la chiusura delle tube, la sterilizzazione chirurgica maschile, impianti ormonali, adeguato utilizzo combinato di contraccettivi ormonali orali o iniettati e determinati dispositivi intrauterini. In alternativa, due metodi (per es. due metodi a barriera quali preservativo e cappuccio cervicale) possono essere combinati per ottenere un tasso di fallimento <1% all'anno. I metodi a barriera devono sempre essere integrati con l'utilizzo di uno spermicida.

Criteria di esclusione:

Le pazienti saranno escluse dallo studio nel caso in cui si verificano una o più delle seguenti circostanze:

1. Malattia idonea a una terapia locale somministrata con intento curativo
2. Precedente radioterapia somministrata usando cobalto (piuttosto che un acceleratore lineare)
3. Le pazienti con Stadio IVA non trattabile mediante radioterapia concomitante come trattamento primario non potranno essere ammesse.
4. Malattia in corso a carico di vescica o retto allo screening/baseline:
 - o Nelle pazienti con malattia pelvica, l'assenza di tumore alla vescica o alla mucosa rettale deve essere dimostrata mediante MRI (metodo preferito, o endoscopia/cistoscopia nel caso in cui la MRI non fosse facilmente accessibile) entro 28 giorni prima dell'arruolamento.
5. Evidenza di aria libera in addome
6. Idronefrosi bilaterale, salvo che possa essere alleviata mediante stent ureterali o drenaggio percutaneo
7. Pazienti sottoposte in precedenza a chemioterapia, salvo quando sia stata usata in concomitanza con radioterapia. Le pazienti che hanno ricevuto in concomitanza paclitaxel con radioterapia o carboplatino/paclitaxel come terapia neoadiuvante o adiuvante non possono essere ammesse allo studio.
8. Trattamento precedente con qualsiasi farmaco anti-VEGF, compreso il bevacizumab, agonisti del CD137 o terapie che bloccano i checkpoint immunologici, anticorpi terapeutici anti-PD1 o anti-PDL1 o anti-CTLA 4.
9. Pazienti con neoplasia concomitante diversa dal tumore cutaneo non-melanoma. Pazienti con precedente neoplasia invasiva (tranne il tumore cutaneo non-melanoma) che hanno avuto un qualsiasi evidenza di malattia entro gli ultimi 5 anni o il cui precedente trattamento antineoplastico controindichi l'attuale terapia dello studio.
10. Metastasi cerebrali note o compressione del midollo spinale. È obbligatorio effettuare una scansione del cervello in caso di sospette metastasi cerebrali (TC o MRI) o compressione del midollo spinale (MRI).
11. Anamnesi o evidenze, a seguito di esame neurologico, di disturbi del sistema nervoso centrale (SNC), salvo che non siano adeguatamente trattati con terapia medica standard (per es., crisi epilettiche incontrollate). Anamnesi di accidente cerebrovascolare (ACV, ictus), attacco

- ischemico transitorio (TIA) o emorragia subaracnoidea entro sei mesi dalla prima data di trattamento del presente studio.
12. Pazienti con gravi ferite, ulcere che non guariscono o fratture ossee. Ciò include anamnesi di fistola addominale, perforazione gastrointestinale o ascesso intra-addominale per cui deve passare un intervallo di 6 mesi prima di accedere allo studio. Inoltre, la paziente deve essersi sottoposta a correzione (o avere una guarigione spontanea) della perforazione/fistola e/o del processo sottostante all'origine della fistola/perforazione.
 13. Episodio di ostruzione intestinale acuta o sub-occlusione negli ultimi 6 mesi.
 14. Emorragia GI o ulcera GI attiva.
 15. Anamnesi di malattia di Crohn o malattie infiammatorie croniche intestinali
 16. Resezione intestinale ≤ 6 settimane prima della prima dose del trattamento in studio.
 17. Anamnesi di diverticolite richiedente intervento medico.
 18. Enterite di grado ≥ 2 secondo NCI CTCAE (versione 5.0).
 19. Intervento chirurgico maggiore, biopsia aperta o lesione traumatica importante entro 28 giorni prima del giorno 1, ciclo 1.
 20. Agobiopsia o altro intervento chirurgico minore, escluso il posizionamento di un dispositivo di accesso vascolare, entro 7 giorni prima del giorno 1, ciclo 1.
 21. Pazienti con emorragia in corso o condizioni patologiche che comportano un rischio elevato di emorragia, quali alterazioni della coagulazione, coagulopatia o tumori che coinvolgono i vasi maggiori.
 22. Trattamento quotidiano cronico in corso o recente (entro 10 giorni prima della prima dose del farmaco di studio) con aspirina (>325 mg/giorno), clopidogrel (>75 mg/giorno), o utilizzo in corso o recente (entro 10 giorni prima della prima dose di bevacizumab) di anticoagulanti terapeutici orali o parenterali o agenti trombolitici a fini terapeutici.
 - o Nota: L'uso di anticoagulanti orali o parenterali a dose piena è consentito, a condizione che l'INR e l'aPTT rientrino nei limiti terapeutici (in base agli standard clinici locali) e la paziente abbia assunto una dose stabile di anticoagulanti per almeno le ultime 2 settimane al momento dell'arruolamento nello studio.
 - È ammesso l'utilizzo profilattico di anticoagulanti.
 23. Pazienti con pregressa neuropatia periferica di grado 2 o superiore.
 24. Anamnesi di evento tromboembolico venoso (VTE) di grado ≥ 3 .
 25. Pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente significativa. Ciò comprende:
 - o Ipertensione non controllata, definita come sistolica ≥ 150 mm Hg o diastolica ≥ 90 mm Hg mantenuta nel tempo e nonostante un trattamento antipertensivo.
 - o Infarto miocardico o angina instabile entro 6 mesi prima della prima dose del farmaco in studio.
 - o Insufficienza cardiaca congestizia di grado II o superiore secondo la New York Heart Association (NYHA).
 - o Grave aritmia cardiaca richiedente trattamento. Non è compresa la fibrillazione atriale asintomatica con battito ventricolare controllato.
 - o Arteriopatia obliterante periferica di grado ≥ 3 (ovvero, sintomatica e che interferisce con le attività o la vita quotidiana [ADL] e richiedente riparazione o esame).

- o Anamnesi di CVA entro 6 mesi.
26. Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) definita da MUGA/ECHO al di sotto del limite inferiore di normalità (LLN) previsto dai valori di riferimento del centro sperimentale.
27. Dolore incontrollato correlato al tumore
- o Le pazienti che richiedono farmaci antidolorifici devono essere in regime stabile all'accesso allo studio. Le lesioni sintomatiche migliorabili con radioterapia palliativa (per es., metastasi ossee o metastasi che causano impatto sui nervi) dovrebbero essere trattate prima dell'arruolamento. Le pazienti dovrebbero riprendersi dagli effetti delle radiazioni. Dall'ultima dose di radioterapia dovrebbero essere passate sei settimane.
 - o Per le lesioni metastatiche asintomatiche la cui crescita ulteriore causerebbe probabilmente deficit funzionali o dolore non trattabile (per es., metastasi epidurale non associata a compressione del midollo spinale) si dovrebbe valutare una terapia loco-regionale prima dell'arruolamento, se appropriata.
28. Effusione pleurica non controllata, effusione pericardica o ascite richiedenti procedure ricorrenti di drenaggio (una volta al mese o con maggiore frequenza). Le pazienti con cateteri fissi (per es., PleurX) possono essere ammesse.
29. Ipercalcemia non controllata ($>1,5$ mmol/L calcio ionizzato o calcio >12 mg/dL o calcio sierico corretto $> ULN$) o ipercalcemia sintomatica richiedente l'uso di terapia a base di bifosfonati o denosumab.
- o Le pazienti sottoposte a terapia con bifosfonati o denosumab specificamente per prevenire eventi scheletrici e che non hanno un'anamnesi di ipercalcemia clinicamente significativa possono essere ammesse.
30. Anamnesi di malattie autoimmuni quali, a titolo meramente esemplificativo, miastenia gravis, epatite autoimmune, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, malattie infiammatorie croniche intestinali, trombosi vascolare associata a sindrome da anti-fosfolipidi, granulomatosi di Wegener, sindrome di Sjögren, sindrome di Guillain-Barré, sclerosi multipla, vasculite o glomerulonefrite.
- o Le pazienti con anamnesi di ipotiroidismo autoimmune sottoposte a stabile terapia ormonale tiroidea possono essere ammesse allo studio.
 - o Le pazienti con diabete mellito di tipo I sotto controllo sottoposte a stabile terapia a base di insulina possono essere ammesse allo studio.
 - o Le pazienti con eczema, psoriasi, lichen simplex cronico o vitiligine con soltanto manifestazioni dermatologiche (per es., le pazienti con artrite psoriasica saranno escluse) sono ammesse all'arruolamento nello studio, a condizione che soddisfino tutte le seguenti condizioni:
 - Il rash deve coprire meno del 10% della superficie corporea
 - La malattia è ben controllata alla baseline e richiede soltanto steroidi topici a bassa potenza
 - Nessun aggravamento della condizione sottostante nei 12 mesi precedenti (ovvero, non richiedente psoralen più radiazioni UV-A, metotrexato, retinoidi,

agenti biologici, inibitori orali della calcineurina, steroidi ad alta potenza o orali)

31. Anamnesi di fibrosi polmonare idiopatica, polmonite organizzativa (per es., bronchiolite obliterante), polmonite indotta da farmaci, polmonite idiopatica o evidenza di polmonite attiva alla TC toracica allo screening. È ammessa un'anamnesi di polmonite da radiazioni nel campo irradiato (fibrosi).
32. Tubercolosi attiva
33. Gravi infezioni entro 4 settimane prima del ciclo 1, giorno 1, comprese, a titolo meramente esemplificativo, ospedalizzazione per complicazioni di infezioni, batteriemia o polmonite grave
34. Segni o sintomi di infezione entro 2 settimane prima del ciclo 1, giorno 1
35. Antibiotici per via orale o endovenosa entro 2 settimane prima del ciclo 1, giorno 1
 - o Le pazienti che assumo antibiotici profilattici (per es., per prevenire un'infezione del tratto urinario o l'aggravamento di una broncopneumopatia cronica ostruttiva) possono essere ammesse.
36. Virus dell'immunodeficienza umana (HIV) noto
37. Somministrazione di un vaccino vivo attenuato entro 4 settimane prima del ciclo 1, giorno 1 o previsione che tale vaccino vivo attenuato sarà necessario durante lo studio. La vaccinazione per l'influenza dovrebbe essere effettuata soltanto durante la stagione dell'influenza (per es., circa da ottobre a marzo nell'emisfero settentrionale). Alle pazienti non deve essere inoculato alcun vaccino vivo attenuato per l'influenza (per es., FluMist®) entro 4 settimane prima del ciclo 1, giorno 1 né in nessun momento durante lo studio.
38. Qualsiasi altra patologia, disfunzione metabolica, risultato di esami fisici o clinici di laboratorio che induca ragionevolmente a sospettare una patologia o una condizione che controindichi l'uso di un farmaco sperimentale o che possa incidere sull'interpretazione dei risultati o rendere la paziente ad alto rischio di complicazioni derivanti dal trattamento.
39. Trattamento con agenti immunostimolanti sistemici (compresi, a titolo meramente esemplificativo, IFN, IL-2) entro 6 settimane o 5 emivite del farmaco, se più brevi, prima del ciclo 1, giorno 1
40. Trattamento con farmaci immunosoppressori sistemici (compresi, a titolo meramente esemplificativo, prednisone, ciclofosfamide, azatioprina, metotrexato, talidomide e agenti anti-fattore di necrosi antitumorale [anti-TNF]) entro 2 settimane prima del ciclo 1, giorno 1
 - o Le pazienti che hanno assunto farmaci immunosoppressori sistemici acuti a basso dosaggio (per es., una dose unica di desametasone per la nausea) possono essere arruolate nello studio a seguito di discussione e approvazione da parte del coordinatore principale del trial.
 - o È ammesso l'utilizzo di corticosteroidi per via inalatoria per broncopneumopatia cronica ostruttiva, di mineralcorticoidi (per es., fludrocortisone) nelle pazienti affette da ipotensione ortostatica e di corticosteroidi supplementari a basse dosi per insufficienza adrenocorticale.
 - o L'utilizzo di corticosteroidi è ammesso come premedicazione per il trattamento basato su paclitaxel. Tutte le pazienti dovrebbero essere pre-medicate prima di essere

sottoposte a chemioterapia (anche con i corticosteroidi) in base alle indicazioni d'uso di paclitaxel e cisplatino/carboplatino e allo standard istituzionale di cura. Dal momento che gli effetti dei corticosteroidi sulla proliferazione delle cellule T potrebbero inibire precocemente l'attività immunitaria antitumorale mediata da atezolizumab, è consigliabile che la dose di corticosteroidi sia ridotta al minimo nella misura clinicamente fattibile durante lo studio, ovvero

- o Nel caso in cui la chemioterapia sia ben tollerata durante i primi 2 cicli di trattamento senza evidenti reazioni di ipersensibilità, si dovrebbe valutare una riduzione della dose di corticosteroidi se consentita dallo standard di cura istituzionale.
- o La premedicazione con corticosteroidi non è consigliata se la chemioterapia viene interrotta durante lo studio, per es. per motivi di tossicità
- o La premedicazione non è consigliata per atezolizumab o bevacizumab. Tuttavia, nel caso in cui la paziente presenti reazioni correlate all'infusione durante l'infusione con atezolizumab o bevacizumab, una premedicazione con antistaminici dovrà essere effettuata per le infusioni successive a discrezione del medico curante.

41. La paziente partecipa attualmente o ha partecipato a uno studio relativo a un agente sperimentale ed è stata sottoposta alla terapia in studio o ha usato un dispositivo sperimentale nelle 4 settimane prima della prima dose del trattamento di studio.
42. Precedenti anticorpi monoclonali (mAb) antitumorali, precedente chemioterapia, terapia antineoplastica target con piccole molecole come trattamento di prima linea per tumore cervicale metastatico o ricorrente.
43. Donne che stanno allattando al seno o in gravidanza
44. Ipersensibilità nota a bevacizumab, atezolizumab o qualsiasi loro eccipiente (compreso Cremophor)
45. Dimostrazione di qualsiasi altra disfunzione neurologica o metabolica riscontrata all'esame fisico o mediante test di laboratorio con conseguente ragionevole sospetto dell'esistenza di una patologia o condizione che controindichi l'uso di un farmaco sperimentale o comporti un rischio maggiore per la paziente di complicazioni correlate al trattamento.
46. Nessuna patologia medica o psichiatrica che possa impedire lo svolgimento di un trattamento sistemico o chirurgico.