



SINOSI DEL PROTOCOLLO

TITOLO:	STUDIO DI FASE III, MULTICENTRICO E RANDOMIZZATO SU ATEZOLIZUMAB RISPETTO A PLACEBO SOMMINISTRATI IN ASSOCIAZIONE CON PACLITAXEL, CARBOPLATINO E BEVACIZUMAB A PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA OVARICO, DELLE TUBE DI FALLOPPIO O PERITONEALE PRIMITIVO DI NUOVA DIAGNOSI IN STADIO III O IV
NUMERO DI PROTOCOLLO:	Roche YO39523 GOG-3015 ENGOT-ov39
NUMERO DI VERSIONE:	3
NUMERO EUDRACT:	2016-003472-52
NUMERO IND:	130637
PRODOTTO OGGETTO DI STUDIO:	Atezolizumab (RO5541267)
FASE:	Fase III
INDICAZIONE:	Carcinoma ovarico, carcinoma delle tube di Falloppio, carcinoma peritoneale primitivo e tumori maligni di origine mülleriana <i>extrauterina</i>
SPONSOR:	F. Hoffmann-La Roche Ltd

Obiettivi ed endpoint

Questo studio valuterà l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di atezolizumab somministrato con paclitaxel+carboplatino+bevacizumab rispetto a placebo+paclitaxel+carboplatino+bevacizumab in pazienti affette da carcinoma ovarico, delle tube di Falloppio e/o peritoneale primitivo di nuova diagnosi non trattato. Di seguito si illustrano gli specifici obiettivi dello studio e gli endpoint corrispondenti.

Tabella 1 Obiettivi ed endpoint corrispondenti

Obiettivo primario di efficacia	Endpoint corrispondenti
<ul style="list-style-type: none"> Valutare l'efficacia di atezolizumab rispetto al placebo in associazione con paclitaxel + carboplatino + bevacizumab in tutte le pazienti e in quelle affette da tumori positivi al ligando 1 della morte cellulare programmata (PD-L1) 	<ul style="list-style-type: none"> PFS valutata dallo sperimentatore, intesa come il tempo intercorso tra la randomizzazione e la comparsa di progressione della malattia (secondo quanto stabilito dallo sperimentatore a seguito di valutazioni tumorali basate sui criteri RECIST v1.1) o il decesso per qualsiasi causa durante lo studio, a seconda di quale evento si verifichi per primo OS, intesa come il tempo intercorso tra la randomizzazione e il decesso per qualsiasi causa

Tabella 1 Obiettivi ed endpoint corrispondenti (segue)

Obiettivi secondari di efficacia	Endpoint corrispondenti
Nelle pazienti con malattia residua misurabile appartenenti al gruppo sottoposto a chirurgia primaria:	
<ul style="list-style-type: none"> Valutare l'efficacia di atezolizumab rispetto al placebo in associazione con paclitaxel + carboplatino + bevacizumab Valutare la durata dell'efficacia osservata con atezolizumab rispetto al placebo in associazione con paclitaxel + carboplatino + bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> OR, intesa come una CR o PR (secondo quanto stabilito dallo sperimentatore con l'ausilio dei criteri RECIST v1.1) nelle pazienti con malattia residua misurabile dopo chirurgia primaria DOR, intesa come l'intervallo di tempo intercorso tra la prima manifestazione di una CR o PR al momento della progressione della malattia (secondo quanto stabilito dallo sperimentatore con l'ausilio dei criteri RECIST v1.1) o al decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verifichi per primo nelle pazienti con malattia residua misurabile dopo chirurgia primaria
Nelle pazienti del gruppo neoadiuvante:	
<ul style="list-style-type: none"> Determinare l'impatto esercitato da atezolizumab rispetto al placebo in associazione con paclitaxel + carboplatino + bevacizumab sui sintomi addominali dell'OC riferiti dalle pazienti, valutati secondo due voci della scala dei sintomi addominali/gastrointestinali del questionario QLQ-OV28 dell'EORTC Valutare i PRO in termini di HRQoL associati ad atezolizumab rispetto al placebo in associazione con paclitaxel + carboplatino + bevacizumab, misurati secondo le scale funzionali e HRQoL del questionario QLQ-C30 dell'EORTC 	<ul style="list-style-type: none"> Miglioramento clinicamente significativo del dolore o del gonfiore addominale riferito dalle pazienti, inteso come una riduzione ≥ 10 punti rispetto al punteggio basale in una delle due voci della scala dei sintomi addominali/gastrointestinali del questionario QLQ-OV28 dell'EORTC (voci 31 e 32) Pazienti del gruppo neoadiuvante: miglioramento clinicamente significativo del funzionamento e dell'HRQoL riferiti dalle pazienti, inteso come un aumento ≥ 10 punti rispetto al punteggio basale in ciascuna delle scale funzionali (funzionamento fisico, nel ruolo, emotivo e sociale) e relative alle condizioni generali di salute e/o HRQoL del questionario QLQ-C30 dell'EORTC Pazienti del gruppo sottoposto a chirurgia primaria: miglioramento clinico, stabilità o

	peggiore del funzionamento e dell'HRQoL riferiti dalle pazienti, intesi rispettivamente come un aumento ≥ 10 punti rispetto al basale, variazioni nell'ordine di 10 punti e una riduzione ≥ 10 punti rispetto al punteggio basale in ciascuna delle scale funzionali (funzionamento fisico, nel ruolo, emotivo e sociale) e relative alle condizioni generali di salute e/o HRQoL del questionario QLQ-C30 dell'EORTC
Obiettivo di sicurezza	Endpoint corrispondenti
<ul style="list-style-type: none"> Valutare la sicurezza e la tollerabilità di atezolizumab rispetto al placebo in associazione con paclitaxel + carboplatino + bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Manifestazione e severità degli eventi avversi, con severità determinata in accordo ai NCI CTAE v. 4.0 Cambiamenti rispetto al basale dei segni vitali target Cambiamenti rispetto al basale di esami di laboratorio target
Obiettivo farmacocinetico	Endpoint corrispondente
<ul style="list-style-type: none"> Caratterizzare la farmacocinetica di atezolizumab somministrato in associazione con paclitaxel + carboplatino + bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Concentrazione sierica minima e massima di atezolizumab

Tabella 1 Obiettivi ed endpoint corrispondenti (segue)

Obiettivi esplorativi	Endpoint corrispondenti
<ul style="list-style-type: none"> Nelle sole pazienti sottoposte a terapia neoadiuvante: valutare lo stato PCR e la sua associazione con gli outcome clinici dopo la somministrazione di atezolizumab rispetto al placebo in associazione con paclitaxel + carboplatino + bevacizumab Valutare l'efficacia di atezolizumab rispetto al placebo somministrati in associazione con paclitaxel + carboplatino + bevacizumab Valutare i PRO in termini di sintomi correlati alla malattia e/o al trattamento associati ad atezolizumab rispetto al placebo somministrati in associazione con paclitaxel + carboplatino + bevacizumab, misurati secondo i questionari QLQ-C30 e QLQ-OV28 dell'EORTC Valutare l'eventuale carico terapeutico sostenuto dalle pazienti in associazione all'aggiunta di atezolizumab a paclitaxel + carboplatino + bevacizumab rispetto a placebo + paclitaxel + carboplatino + bevacizumab, misurato secondo un'unica voce (GP5: "Gli effetti indesiderati del trattamento mi arrecano fastidio") della sottoscala relativa al benessere fisico dello strumento <i>FACT-G Quality of Life</i> Valutare e confrontare, tra i bracci di trattamento, l'utilità per le condizioni di salute delle pazienti misurata secondo il questionario EQ-5D-5L, per generare punteggi di utilità ai fini del loro utilizzo in modelli economici per la rimborsabilità 	<ul style="list-style-type: none"> Nelle pazienti sottoposte a terapia neoadiuvante prima della chirurgia di intervallo, lo stato PCR è inteso come il volume clinico e le caratteristiche istologiche della malattia residua valutati al momento della chirurgia citoreducente di intervallo Tasso di OS a 3 anni dopo la randomizzazione Media e variazioni medie dei sintomi correlati alla malattia e/o al trattamento rispetto al punteggio basale in funzione del ciclo e tra i bracci di trattamento, valutate secondo tutte le voci dei sintomi e/o le scale dei questionari QLQ-C30 e QLQ-OV28 dell'EORTC Risposta della paziente al carico terapeutico, intesa come l'opzione di risposta ad ogni momento di valutazione in funzione del braccio di trattamento alla voce GP5 dello strumento <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)</i> Punteggi di utilità per le condizioni di salute del questionario <i>EuroQoL 5 Dimension, 5 Level (EQ-5D-5L)</i>
Obiettivo di immunogenicità	Endpoint corrispondente
<ul style="list-style-type: none"> Valutare la risposta immunitaria delle pazienti trattate con atezolizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Incidenza di <i>ADA</i> diretti contro atezolizumab durante il trattamento con atezolizumab somministrato in associazione con paclitaxel + carboplatino + bevacizumab rispetto all'incidenza di <i>ADA</i> al basale
Obiettivo esplorativo di immunogenicità	Endpoint corrispondente
<ul style="list-style-type: none"> Valutare gli effetti potenziali degli <i>ADA</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Correlazione tra lo stato degli <i>ADA</i> e la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia

Tabella 1 Obiettivi ed endpoint corrispondenti (segue)

Obiettivo esplorativo in termini di biomarcatori	Endpoint corrispondente
<ul style="list-style-type: none"> • Valutare i biomarcatori esplorativi predittivi, prognostici e farmacodinamici nel tessuto tumorale conservato e/o fresco e nel sangue e la relativa associazione con lo stato della malattia e/o la risposta della paziente al trattamento in studio • Identificare i biomarcatori correlati a resistenza ad atezolizumab somministrato in associazione con carboplatino e/o paclitaxel e/o bevacizumab, oppure in grado di incrementare le conoscenze e la comprensione della biologia della malattia 	<ul style="list-style-type: none"> • Associazione dei biomarcatori esplorativi tumorali immuno-correlati o correlati alla forma della malattia (nel tessuto tumorale conservato e/o fresco e nel plasma, nel sangue intero o nel siero) con lo stato della malattia e/o la risposta alla somministrazione di atezolizumab + paclitaxel + carboplatino + bev acizumab; i biomarcatori potrebbero includere, a mero titolo esemplificativo: <ul style="list-style-type: none"> • CD8 valutato mediante IHC • Stato del gene <i>BRCA</i> (<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>), deficit di ricombinazione omologa e instabilità dei microsatelliti valutati mediante NGS del DNA • Sottotipizzazione molecolare del carcinoma ovarico valutata mediante profilo dell'RNA • Associazione del DNA tumorale libero circolante con il carico tumorale e la risposta al trattamento • Correlazione dei biomarcatori nel sangue e nel tessuto tumorale tra i campioni pre-trattamento e post-progressione prelevati al momento della progressione della malattia. Tali biomarcatori potrebbero includere, a mero titolo esemplificativo: <ul style="list-style-type: none"> • Mutazioni acquisite valutate mediante NGS del DNA • Variazioni del microambiente immunitario e della biologia tumorali valutate mediante profilo dell'RNA e IHC

ADA=anticorpo anti-farmaco; CR=risposta completa; DOR=durata della risposta; EORTC=European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L=*EuroQoL 5 Dimension, 5 Level*; FACT-G=*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; HRQoL=qualità della vita correlata alla salute; GI= gastrointestinale; IHC=immunoistochimica; PCR=risposta patologica e clinica; NCI CTCAE= criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute; NGS=sequenziamento di nuova generazione; OC=carcinoma ovarico; OR=risposta obiettiva; OS=sopravvivenza globale; PFS=sopravvivenza libera da progressione; PR=risposta parziale; PRO=esito riferito dalle pazienti; QLQ-C30=*Quality of Life Questionnaire Core 30*; QLQ-OV28=*Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28*; RECIST v1.1=criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1.

Disegno dello studio

Descrizione dello studio

La ricerca in oggetto consiste in uno studio di fase III, internazionale, randomizzato, in doppio cieco e a due bracci concepito per valutare l'efficacia e la sicurezza di atezolizumab somministrato con paclitaxel+carboplatino+bevacizumab rispetto a placebo+paclitaxel+carboplatino+bevacizumab in pazienti affette da carcinoma ovarico, delle tube di Falloppio o peritoneale primitivo in stadio III o IV con malattia macroscopica residua postoperatoria (ovvero dopo chirurgia riduttiva del tumore primario) o che verranno sottoposte a terapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo.

Le pazienti idonee dopo chirurgia riduttiva del tumore primario dovranno essere randomizzate entro 42 giorni dalla chirurgia primaria (periodo postoperatorio) e iniziare un trattamento concomitante con paclitaxel (175 mg/m²), carboplatino (area sottesa alla curva concentrazione-tempo a 6 [AUC 6]), e atezolizumab o placebo (1200 mg) il Giorno 1 del Ciclo 1. Tutti i trattamenti verranno somministrati per via endovenosa e ogni ciclo avrà una durata di 21 giorni. Bevacizumab (15 mg/kg) verrà aggiunto al trattamento con paclitaxel, carboplatino e atezolizumab a partire dal Ciclo 2. Dopo 6 cicli di trattamento concomitante con chemioterapia+bevacizumab (5 cicli)+atezolizumab o placebo, le pazienti proseguiranno la terapia con il trattamento di mantenimento a base di bevacizumab+atezolizumab o bevacizumab+placebo per un totale (fasi di trattamento concomitante+mantenimento) di 22 cicli di atezolizumab o placebo e 21 cicli di bevacizumab. Il trattamento in studio verrà interrotto al manifestarsi di uno dei seguenti eventi: progressione della malattia, insorgenza di tossicità inaccettabile, decisione di sospendere la terapia da parte della paziente o del medico, decesso, oppure interruzione dello studio da parte dello Sponsor.

Le pazienti idonee, del gruppo sottoposto a terapia neoadiuvante, verranno randomizzate prima dell'inizio del trattamento in studio. Le pazienti del gruppo neoadiuvante inizieranno un trattamento concomitante con paclitaxel (175 mg/m²), carboplatino (AUC 6), bevacizumab (15 mg/kg) e atezolizumab o placebo (1200 mg) il Giorno 1 del Ciclo 1. Tutti i trattamenti verranno somministrati per via endovenosa e ogni ciclo avrà una durata di 21 giorni. I Cicli 3 e 4 consisteranno nella somministrazione concomitante di paclitaxel (175 mg/m²), carboplatino (AUC 6) e atezolizumab o placebo (1200 mg), con bevacizumab omesso in fase perioperatoria. La chirurgia di intervallo avrà luogo dopo il Ciclo 3 non appena ritenuta clinicamente appropriata e comunque entro un massimo di 6 settimane dalla somministrazione del suddetto ciclo. Nelle 6 settimane successive alla chirurgia di intervallo, le pazienti riprenderanno il trattamento concomitante con chemioterapia +bevacizumab+atezolizumab o

placebo per altri tre cicli (per un totale di 6 cicli). Il trattamento con bevacizumab verrà tuttavia ripreso a partire dal Ciclo 5 (ovvero la somministrazione del farmaco verrà omessa durante il Ciclo 4). Al termine della terapia concomitante, le pazienti inizieranno il trattamento di mantenimento con bevacizumab+atezolizumab o bevacizumab+placebo per un totale massimo di 22 cicli di atezolizumab o placebo e 20 cicli di bevacizumab.

Alla fine della terapia di mantenimento (bevacizumab+atezolizumab o placebo), le pazienti saranno sottoposte a una valutazione di fine trattamento entro 30 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose del trattamento in studio e successivamente accederanno alla fase di follow-up post-trattamento. La durata prevista del trattamento in studio per le singole pazienti ammonterà a circa 66 settimane per le pazienti randomizzate dopo chirurgia primaria e a 70 settimane per quelle randomizzate prima della terapia neoadiuvante.

La PFS verrà valutata dallo sperimentatore a intervalli prestabiliti secondo i parametri radiografici dei criteri RECIST v1.1. Tutti i dati relativi alle indagini radiologiche primarie utilizzati per la valutazione tumorale verranno inoltre raccolti dallo Sponsor affinché un comitato di revisione indipendente possa condurre un'analisi centralizzata su un sottogruppo predefinito di dati di PFS. La OS verrà stabilita dallo sperimentatore. Le valutazioni tumorali proseguiranno fino alla progressione confermata della malattia o per 5 anni dopo aver concluso l'intero trattamento in studio, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Le valutazioni di sicurezza e tossicità verranno effettuate ad ogni somministrazione del ciclo di trattamento.

Se clinicamente fattibile, le pazienti saranno sottoposte al prelievo di un campione tumorale biotico obbligatorio al momento della prima evidenza di progressione radiografica della malattia secondo i criteri RECIST v1.1. L'esame citologico del liquido ascitico e/o da versamento pleurico e l'aspirazione con ago sottile (FNA) non sono ritenuti adeguati. I campioni verranno analizzati retrospettivamente per valutare e/o caratterizzare la pseudoprogressione causata dalle cellule tumorali infiltranti il tumore (IC) rispetto alla progressione effettiva. Saranno altresì esaminati i biomarcatori nel tessuto tumorale correlati a resistenza, progressione della malattia e beneficio clinico di atezolizumab.

Possibilità di un arruolamento supplementare in Cina: lo studio YO39523 arruolerà le pazienti su scala internazionale. In caso di apertura della sperimentazione nella Cina continentale, lo Sponsor mira all'arruolamento complessivo di circa 150 pazienti. Nell'eventualità in cui vengano arruolate meno di 150 pazienti provenienti dalla Cina continentale, potrebbe essere avviata una fase di estensione cinese. La sottopopolazione cinese includerà pertanto pazienti arruolate presso centri situati in Cina sia durante la fase di arruolamento internazionale sia nel corso della fase di estensione cinese. Le pazienti della fase di estensione cinese verranno randomizzate in rapporto 1:1 a due bracci di trattamento e saranno sottoposte allo stesso programma di valutazioni e alle medesime terapie (ossia

paclitaxel, carboplatino, bevacizumab e atezolizumab o placebo) previste dallo studio internazionale. I risultati delle analisi basate sulla fase di estensione cinese saranno riferiti separatamente rispetto a quelli dello studio internazionale.

Numero di pazienti

Lo studio prevede l'inclusione di circa 1300 pazienti affette da carcinoma ovarico, delle tube di Falloppio o peritoneale primitivo in stadio III o IV (ossia tumori maligni di origine mülleriana extrauterina) con malattia macroscopica residua postoperatoria (ovvero dopo chirurgia riduttiva del tumore primario) o che verranno sottoposte a terapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo. Le pazienti saranno randomizzate in rapporto 1:1 a uno dei due bracci di trattamento. L'arruolamento delle pazienti nel contesto neoadiuvante sarà limitato al 20% circa.

Popolazione bersaglio

Criteri di inclusione

Per accedere allo studio le pazienti dovranno soddisfare i seguenti criteri:

- Sottoscrizione del modulo di consenso informato.
- Età \geq 18 anni.
- Capacità di rispettare il protocollo dello studio secondo il giudizio dello sperimentatore.
- Diagnosi istologica di carcinoma ovarico epiteliale, carcinoma peritoneale primitivo o carcinoma delle tube di Falloppio che soddisfa i seguenti criteri:

Qualunque tumore epiteliale di origine mülleriana extrauterina in base all'esame istologico (FNA, esame citologico e/o allestimento di preparati cito-inclusi [*cell-block*] non sono ritenuti sufficienti).

Nelle pazienti che verranno sottoposte a chirurgia riduttiva del tumore primario: stadio III con malattia residua macroscopica o palpabile o stadio IV, secondo l'International Federation of Gynecological Oncologists (FIGO).

Per l'idoneità non è necessaria la presenza di malattia misurabile agli studi radiologici postoperatori.

Lo stadio FIGO viene valutato al termine della chirurgia addomino-pelvica iniziale da cui viene ottenuto un adeguato campione tessutale per la valutazione istologica e la diagnosi, utilizzabile altresì per gli studi esplorativi sui biomarcatori.

La chirurgia riduttiva del tumore primario deve essere eseguita entro 42 giorni dalla randomizzazione.

Nelle pazienti che verranno sottoposte a trattamento neoadiuvante e chirurgia di intervallo: per le pazienti sottoposte a trattamento neoadiuvante è previsto anche un intervento chirurgico di intervallo dopo il Ciclo 3. I campioni tessutali biotipici obbligatori (ottenuti per es. mediante chirurgia o biopsia con ago a scatto; FNA e/o allestimento di preparati cito-inclusi da ascite e/o versamento pleurico non sono ritenuti adeguati) verranno utilizzati per confermare istologicamente che il tumore è di origine mülleriana extrauterina e per la conduzione di studi esplorativi sui biomarcatori.

Le pazienti trattate con terapia neoadiuvante includeranno le pazienti che verranno ritenute non sottoponibili a resezione chirurgica con l'ottenimento di assenza di malattia macroscopica residua a causa dell'estensione e/o della distribuzione della patologia (per es. carcinomatosi peritoneale con distribuzione "a macchia" non resecabile, malattia diaframmatica significativa, interessamento significativo della radice del mesentere, tumore diffuso nell'omento fino alla curvatura maggiore dello stomaco, carcinomatosi estesa "a macchia" alla radice del mesentere, infiltrazione tumorale dello stomaco, lesioni superficiali del fegato).

- Performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group pari a 0, 1 o 2.
- Aspettativa di vita > 12 settimane.
- Adeguata funzionalità ematologica, epatica e renale, in base ai seguenti risultati degli esami di laboratorio nei 14 giorni precedenti la randomizzazione:

Conta assoluta dei neutrofili (ANC) ≥ 1500 cellule/ μl (senza il supporto del fattore stimolante le colonie granulocitarie).

Conta linfocitaria $\geq 500/\mu\text{l}$.

Conta piastrinica $\geq 100.000/\mu\text{l}$ senza trasfusione.

Emoglobina $\geq 9,0$ g/dl.

Per soddisfare questo criterio le pazienti potranno essere sottoposte a trasfusioni.

Creatinina sierica $\leq 1,5$ volte il limite superiore della norma (ULN) dell'istituto.

Bilirubina sierica $\leq 1,5$ volte l'ULN.

Potrà essere consentito l'arruolamento nello studio di pazienti affette da malattia di Gilbert nota che presentano un livello di bilirubina sierica ≤ 3 volte l'ULN.

Aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e fosfatasi alcalina (ALP) $\leq 2,5$ volte l'ULN, fatte salve le seguenti eccezioni:

Pazienti con metastasi epatiche documentate: AST e/o ALT ≤ 5 volte l'ULN.

Pazienti con metastasi epatiche od ossee documentate: ALP \leq 5 volte l'ULN.

Nelle pazienti non sottoposte a trattamento anticoagulante: *International Normalized Ratio* (INR) o tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) \leq 1,5 volte l'ULN.

- Nelle pazienti sottoposte a trattamento anticoagulante: regime anticoagulante stabile.
- Esito negativo al test dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) allo screening.
- Esito negativo al test degli anticorpi totali contro l'antigene core (HBcAb) allo screening, o esito positivo al medesimo test, seguito da un test con esito negativo dell'acido desossiribonucleico (DNA) del virus dell'epatite B (HBV) allo screening.

Il test su HBV DNA sarà effettuato su pazienti con esito positivo al test su HBcAb.

- Esito negativo al test degli anticorpi contro il virus dell'epatite C (HCV) o esito positivo al medesimo test seguito da un esito negativo al test dell'HCV RNA allo screening.

Il test dell'HCV RNA sarà effettuato soltanto sui pazienti che avranno ottenuto un esito positivo al test degli anticorpi anti-HCV.

- Nelle donne in età fertile: consenso a praticare l'astinenza dai rapporti eterosessuali o ad adottare un metodo contraccettivo con un tasso di insuccesso $< 1\%$ all'anno durante il periodo di trattamento e per almeno 5 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di atezolizumab e 6 mesi dopo l'ultima dose di bevacizumab, paclitaxel o carboplatino, a seconda di quale medicinale venga somministrato per ultimo.

Con "in età fertile" si intendono donne in cui è già comparso il menarca ma che non sono ancora in stato postmenopausale (≥ 12 mesi consecutivi di amenorrea senza identificazione di cause diverse dalla menopausa) e che non si sono sottoposte a sterilizzazione chirurgica (asportazione delle ovaie, delle tube di Falloppio e/o dell'utero).

Esempi di metodi contraccettivi con tasso di insuccesso $< 1\%$ all'anno includono, a mero titolo esemplificativo, legatura e/o chiusura bilaterale delle tube, vasectomia e dispositivi intrauterini.

Nei paesi con regolamenti locali dati delle autorità sanitarie, i metodi contraccettivi con tasso di insuccesso $< 1\%$ per anno includono la chiusura bilaterale delle tube, la vasectomia del partner, uso consolidato e appropriato della combinazione di contraccettivi ormonali estrogenici-progestinici che inibiscono l'ovulazione e dispositivi intrauterini.

L'affidabilità dell'astinenza dai rapporti sessuali deve essere valutata in relazione alla durata dello studio clinico e allo stile di vita preferito e abituale della paziente.

L'astinenza periodica (per es. metodo del calendario, dell'ovulazione, sintotermico o post-ovulazione) e il coito interrotto non sono ritenuti metodi contraccettivi accettabili.

- Volontà e capacità di sottoporsi a tutte le visite programmate, ai piani terapeutici, agli esami di laboratorio e ad altre procedure previste dallo studio, compresa la compilazione di questionari sugli esiti riferiti dalle pazienti.
- Disponibilità di un campione tumorale rappresentativo fissato in formalina e incluso in paraffina (FFPE) (un campione conservato o un campione di tessuto fresco prelevato prima del trattamento) in blocchi di paraffina (preferibilmente) o almeno 20 vetrini non colorati.

Le pazienti per le quali si disponga di meno di 20 vetrini non colorati al basale potranno essere considerate idonee previo confronto con il Medical Monitor.

Il tessuto tumorale dovrà essere di buona qualità in termini di contenuto tumorale totale e vitale, ed essere valutato per l'espressione di PD-L1 prima dell'arruolamento. Le pazienti il cui tessuto tumorale non sarà valutabile per l'espressione di PD-L1 non saranno ritenute idonee all'arruolamento nello studio.

Nel caso in cui vengano presentati molteplici campioni tumorali (per es. campione conservato e campione tessutale prelevato dalla malattia), le pazienti potranno essere ritenute idonee qualora almeno un campione risulti valutabile per l'espressione di PD-L1. A fini di stratificazione, il punteggio di PD-L1 della paziente corrisponderà al massimo punteggio di PD-L1 tra i campioni.

I campioni accettabili includeranno campioni di tessuto ottenuti mediante chirurgia o biopsia con ago a scatto (almeno tre frustoli per blocco di paraffina).

Per i campioni tumorali FFPE è preferibile un blocco di paraffina.

FNA o pellet cellulare da ascite o versamento pleurico non sono ritenuti accettabili.

Il tessuto tumorale prelevato da metastasi ossee non è valutabile per l'espressione di PD-L1 e, pertanto, non risulta accettabile.

- Per i pazienti arruolati nella fase di estensione cinese: dovranno essere residenti nella Cina continentale, a Hong Kong e a Taiwan di origine cinese e arruolati in centri riconosciuti dalla FDA cinese.

Criteri di esclusione

Le pazienti che soddisferanno uno qualsiasi dei seguenti criteri non potranno accedere allo studio:

- Diagnosi attuale di tumore ovarico epiteliale borderline (in precedenza tumori a basso potenziale di malignità).
- Carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di Falloppio o peritoneale primitivo invasivo recidivante trattato con la sola chirurgia (per es. pazienti con carcinomi ovarici epiteliali o delle tube di Falloppio in stadio IA o IB).

Le pazienti con diagnosi pregressa di tumore borderline resecato mediante chirurgia che hanno successivamente sviluppato un nuovo carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di Falloppio o peritoneale primitivo invasivo non correlato saranno ritenute idonee all'arruolamento, a condizione che in precedenza non siano mai state sottoposte a chemioterapia per un tumore delle ovaie.

- Tumori ovarici non epiteliali (per es. tumori a cellule germinali, tumori stromali dei cordoni sessuali).
- Precedente radioterapia diretta verso qualsiasi zona della cavità addominale o del bacino.

È ammessa una precedente irradiazione focale per carcinoma localizzato della mammella, della testa e del collo, o della cute, a condizione che sia stata completata > 5 anni prima dell'inizio del trattamento in studio e la paziente rimanga libera da malattia recidivante o metastatica.

- Precedente chemioterapia per tumore addominale o pelvico, compresa chemioterapia neoadiuvante (NACT) per carcinoma ovarico, carcinoma peritoneale primitivo o carcinoma delle tube di Falloppio.

È ammessa una precedente chemioterapia per carcinoma localizzato della mammella, a condizione che sia stata completata > 5 anni prima dell'inizio del trattamento in studio e la paziente rimanga libera da malattia recidivante o metastatica.

- Somministrazione di qualsiasi terapia biologica e/o a bersaglio molecolare (ivi inclusi, a mero titolo esemplificativo, vaccini, anticorpi, inibitori della tirosin-chinasi) o ormonale per la gestione e/o il trattamento di carcinoma ovarico epiteliale o peritoneale primitivo.
- Carcinoma sincrono primario dell'endometrio.
- Anamnesi positiva per carcinoma primario dell'endometrio, eccetto quanto segue:

È ammessa una precedente diagnosi di carcinoma dell'endometrio purché vengano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

Carcinoma in stadio IA.

Invasione miometriale superficiale, senza invasione linfovaskolare.

Sottotipi di grado < 3 o non scarsamente differenziati, ivi comprese lesioni papillari sierose, a cellule chiare o altre lesioni di grado FIGO 3.

- Ad eccezione del carcinoma cutaneo non melanomatoso e di altre specifiche neoplasie maligne indicate in precedenza, altri tumori maligni invasivi negli ultimi 5 anni o precedente trattamento antitumorale che renda controindicata la terapia del protocollo (per es., in base a quanto sopra, è ammesso un precedente trattamento chemioterapico per carcinoma mammario concluso > 5 anni fa).
- Gravidanza o allattamento, o intenzione di iniziare una gravidanza durante lo studio.
- Anamnesi positiva per reazioni allergiche o anafilattiche severe, oppure altre reazioni di ipersensibilità agli anticorpi chimerici o umanizzati, o alle proteine di fusione.
- Ipersensibilità o allergia nota ai biofarmaci prodotti a partire da cellule ovariche di criceto cinese o ad uno qualsiasi dei componenti delle formulazioni di atezolizumab e/o bevacizumab.
- Presenza attiva di o anamnesi positiva per malattia autoimmune o immunodeficienza, ivi inclusi, a mero titolo esemplificativo, miastenia grave, miosite, epatite autoimmune, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, malattia infiammatoria intestinale, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, granulomatosi di Wegener, sindrome di Sjögren, sindrome di Guillain-Barré o sclerosi multipla.

Tra le eccezioni si annovera quanto segue:

Le pazienti con anamnesi positiva per ipotiroidismo autoimmune sottoposte a terapia sostitutiva con ormoni tiroidei a dose stabile saranno ritenute idonee.

Le pazienti affette da diabete mellito di tipo I controllato sottoposte a regime insulinico a dose stabile saranno ritenute idonee.

Le pazienti con eczema, psoriasi, lichen simplex cronico o vitiligine che presentano soltanto manifestazioni dermatologiche (le pazienti con artrite psoriasica verrebbero per es. escluse dallo studio) saranno ritenute idonee all'arruolamento nella ricerca, a condizione che soddisfino tutti i seguenti criteri:

Il rash interessa meno del 10% della superficie corporea.

Al basale la malattia risulta ben controllata e necessita soltanto di trattamento con steroidi topici a bassa potenza.

Assenza di esacerbazioni acute di eventuali patologie preesistenti nei precedenti 12 mesi (ovvero che non necessitano di fotochemioterapia a base di psoralene e raggi ultravioletti di tipo A, metotressato, retinoidi, agenti biologici, inibitori orali della calcineurina, steroidi orali o ad alta potenza).

- Anamnesi positiva per fibrosi polmonare idiopatica, polmonite in organizzazione (per es. bronchiolite obliterante), polmonite indotta da farmaci, polmonite idiopatica o evidenza di polmonite attiva in base a una tomografia computerizzata (TC) del torace effettuata allo screening, fatte salve le seguenti eccezioni:

È ammessa un'eventuale anamnesi positiva per polmonite da raggi nel campo di irradiazione localizzato (fibrosi). Le pazienti dovranno comunque soddisfare tutti gli altri criteri attinenti alla radioterapia di cui sopra.

- Positività al test dell'HIV.
- Tubercolosi attiva.
- Infezioni severe nelle 4 settimane precedenti all'inizio dello studio, ivi inclusi, a mero titolo esemplificativo, ricoveri ospedalieri per complicanze dell'infezione, batteriemia o polmonite severa.
- Trattamento con antibiotici terapeutici orali o e.v. nelle 2 settimane precedenti all'inizio dello studio, fatte salve le seguenti eccezioni:

Le pazienti sottoposte a profilassi antibiotica (per es. profilassi per infezioni delle vie urinarie, prima di procedure dentali) saranno ritenute idonee all'arruolamento.

- Cardiovascolopatia significativa, quale malattia cardiaca (di classe II o superiore) secondo i criteri della New York Heart Association, infarto del miocardio o evento cerebrovascolare nei 3 mesi precedenti l'inizio del trattamento in studio, aritmie instabili o angina instabile.

Le pazienti affette da coronaropatia arteriosa nota, insufficienza cardiaca congestizia che non soddisfa i suddetti criteri o con frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 50% dovranno essere sottoposte a un regime medico stabile che risulti ottimizzato a giudizio del medico curante o, laddove appropriato, d'intesa con un cardiologo.

- Procedura chirurgica maggiore nei 28 giorni precedenti la somministrazione della prima dose di bevacizumab o necessità prevista di una procedura chirurgica maggiore nel corso dello studio, ad eccezione delle pazienti sottoposte a NACT e che richiederanno un intervento chirurgico di intervallo. Sono incluse (ma non si limitano a) laparectomie. Tutte le incisioni devono essere completamente cicatrizzate, a giudizio clinico, prima di iniziare la terapia con bevacizumab.

Per qualsiasi domanda sulla classificazione delle procedure chirurgiche, consultare il Medical Monitor prima dell'ingresso della paziente nello studio.

- Somministrazione di un vaccino vivo attenuato nelle 4 settimane precedenti l'inizio del trattamento in studio o necessità prevista di somministrare un tale vaccino nel corso della sperimentazione o fino a 5 mesi dopo l'ultima dose di atezolizumab
- Trattamento concomitante con una terapia anti-virale per HBV.
- Precedente trapianto allogenico di midollo osseo o trapianto di organi solidi.
- Qualsiasi altra malattia, disfunzione metabolica, obiettività o referto di laboratorio che susciti il ragionevole sospetto della presenza di una patologia o condizione che rappresenti una controindicazione all'uso di un farmaco sperimentale, che possa interferire con l'interpretazione dei risultati.
- Somministrazione di qualsiasi trattamento antitumorale approvato o sperimentale, ivi incluse chemioterapia o terapia ormonale, fatte salve le seguenti eccezioni:

Sono ammesse terapie ormonali sostitutive o contraccettivi orali.

- Utilizzo corrente o recente (entro 10 giorni dalla randomizzazione) di aspirina (> 325 mg/die) o trattamento con dipiridamolo, ticlopidina, clopidogrel e cilostazolo.
- Trattamento con qualsiasi altro agente sperimentale o partecipazione a un altro studio clinico con intento terapeutico antitumorale.
- Trattamento precedente con agonisti di CD137 o terapie che bloccano i punti di controllo immunitari, tra cui anticorpi terapeutici anti proteina della morte cellulare programmata 1, anti-PD-L1 o anti-CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*).
- Trattamento con immunostimolanti sistemici (ivi inclusi, a mero titolo esemplificativo, interferoni, interleuchina-2) nelle 4 settimane o nelle 5 emivite del farmaco (qualora queste ultime abbiano durata superiore) precedenti l'inizio del trattamento in studio.
- Trattamento con immunosoppressori sistemici (ivi inclusi, a mero titolo esemplificativo, prednisone, ciclofosfamide, azatioprina, metotressato, talidomide e agenti anti-fattore di necrosi tumorale) nelle 2 settimane precedenti l'inizio del trattamento in studio, fatte salve le seguenti eccezioni:

Le pazienti trattate con immunosoppressori sistemici acuti a basse dosi saranno ritenute idonee all'arruolamento nello studio.

È ammesso l'utilizzo di corticosteroidi per broncopneumopatia cronica ostruttiva e asma, mineralcorticoidi (per es. fludrocortisone) e corticosteroidi a basse dosi per le pazienti con ipotensione ortostatica o insufficienza surrenale.

- Ipertensione non adeguatamente controllata (pressione arteriosa sistolica > 150 mmHg e/o diastolica > 100 mmHg).

È ammessa la somministrazione di una terapia antipertensiva per il conseguimento di questi parametri.

- Anamnesi positiva per crisi o encefalopatia ipertensiva.
- Cardiovasculopatia significativa (per es. aneurisma aortico necessitante riparazione chirurgica o recente trombosi arteriosa periferica) nei 6 mesi precedenti l'inizio del trattamento in studio.
- Anamnesi positiva per emottisi ($\geq 1/2$ cucchiaino di sangue di colore rosso vivo per episodio) nel mese precedente l'inizio del trattamento in studio.
- Evidenza di sanguinamento attivo, diatesi emorragica, coagulopatia o tumore che interessa i vasi principali (in assenza di trattamento anticoagulante).
- Anamnesi positiva per o evidenza all'esame obiettivo di qualsiasi malattia del sistema nervoso centrale (SNC), compresi tumore cerebrale primario, metastasi a carico dell'SNC, crisi convulsive non controllate con terapia medica standard, metastasi cerebrali o anamnesi positiva per accidente cerebrovascolare (ictus), attacco ischemico transitorio o emorragia subaracnoidea entro 6 mesi dalla prima data di somministrazione del trattamento nell'ambito di questo studio.
- Storia di malattia leptomeningea.
- Uso concomitante di anticoagulanti o agenti trombolitici orali o parenterali a dose piena per finalità terapeutiche in regime non stabile prima dell'inizio del trattamento in studio, fatte salve le seguenti eccezioni:

L'uso di anticoagulanti orali o parenterali a dose piena è ammesso a condizione che l'INR o l'aPTT rientri tra i limiti terapeutici in base agli standard clinici dell'istituto di arruolamento e purché la paziente sia in trattamento con anticoagulanti a dose stabile prima dell'inizio del trattamento in studio.

È ammesso il trattamento anticoagulante profilattico ai fini della pervietà di dispositivi di accesso venoso, a condizione che l'attività dell'agente determini un INR < 1,5 volte l'ULN e l'aPTT rientri tra i limiti della norma prima dell'inizio del trattamento in studio.

È ammessa la profilassi per trombosi venosa profonda con eparina a basso peso molecolare.

- Biopsia con ago a scatto o altre procedure chirurgiche minori

L'intervallo temporale fra l'inserimento di un dispositivo di accesso vascolare (CVAD, per esempio Port-a-cath) e la prima dose di bevacizumab non deve essere minore di due giorni, con una incisione ben cicatrizzata. Se si posiziona un CVAD tra le dosi di bevacizumab, il posizionamento deve avvenire almeno 14 giorni dalla dose bevacizumab precedente (cioè, pre-inserimento CVAD), e almeno 7 giorni dalla dose successiva di bevacizumab (cioè post-inserimento CVAD).nei 7 giorni precedenti la somministrazione della prima dose di bevacizumab.

- Anamnesi positiva per fistola addominale o perforazione gastrointestinale nei 6 mesi precedenti l'inizio del trattamento in studio, fatte salve le seguenti eccezioni:

Le pazienti con incisioni in via di granulazione e cicatrizzazione per seconda intenzione senza alcuna evidenza di infezione o deiscenza fasciale saranno ritenute idonee ma dovranno sottoporsi a esami settimanali delle ferite.

- Segni clinici di occlusione gastrointestinale che richiedono idratazione parenterale oppure nutrizione parenterale o enterale standard.
- Evidenza di aria libera a livello addominale non spiegata da paracentesi o da una recente procedura chirurgica.
- Ferita grave che non va incontro a guarigione, ulcera attiva o frattura ossea non trattata.
- Proteinuria, secondo quanto stabilito dall'analisi delle urine con strisce reattive o da livelli di proteine > 1,0 nel rapporto tra proteine e creatinina urinarie e/o nella raccolta delle urine in 24h.

Tutte le pazienti con livelli di proteine $\geq 2+$ all'analisi basale delle urine con strisce reattive dovranno sottoporsi alla misurazione del rapporto tra proteine e creatinina urinarie e/o nella raccolta delle urine in 24 h ed evidenziare livelli di proteine < 1,0.

- Sensibilità nota a qualsiasi componente di bevacizumab.
- Sensibilità nota a qualsiasi componente di paclitaxel.
- Neuropatia periferica di grado ≥ 2 in base ai criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute, versione 4.0.
- Anamnesi positiva nota per reazioni allergiche severe a composti a base di platino.
- Anamnesi positiva nota per reazioni severe di ipersensibilità a prodotti contenenti Cremophor[®] EL (per es. ciclosporina o teniposide per concentrato iniettabile).

Fine dello studio

La fine prevista dello studio avrà luogo una volta osservato il numero approssimativo predefinito di decessi tra le pazienti PD-L1–positive e nella popolazione *intent-to-treat* (ITT).

Durata dello studio

La durata della ricerca ammonta all'incirca a 55 mesi dall'arruolamento della prima paziente alla "fine dello studio", intesa come sopra.

Medicinali in fase di sperimentazione

Il medicinale in fase di sperimentazione (IMP) nell'ambito dello studio è atezolizumab.

Atezolizumab

Atezolizumab verrà fornito dallo Sponsor sotto forma di liquido sterile in flaconcino di vetro monouso da 20 ml. Il flaconcino contiene circa 20 ml (1200 mg) di soluzione di atezolizumab.

Placebo

Il placebo, fornito anch'esso dallo Sponsor, avrà il medesimo aspetto e conterrà gli stessi eccipienti di atezolizumab, ad esclusione del suo principio attivo.

Medicinali non in fase di sperimentazione

Bevacizumab verrà fornito dallo Sponsor. Paclitaxel e carboplatino verranno utilizzati nelle formulazioni disponibili in commercio. In alcuni Paesi, bevacizumab verrà considerato un IMP ai sensi delle normative locali.

Metodi statistici

Analisi primaria

Le popolazioni dell'analisi primaria di efficacia corrispondono alla popolazione ITT, intesa come tutti le pazienti randomizzate nello studio, e al sottogruppo PD-L1–positivo, inteso come le pazienti della popolazione ITT con stato di PD-L1 pari a IC1/2/3 al momento della randomizzazione. Le pazienti saranno raggruppate in funzione del trattamento assegnato alla randomizzazione.

La popolazione dell'analisi primaria di sicurezza corrisponde alla popolazione di sicurezza, intesa come tutte le pazienti randomizzate trattate con almeno una dose del farmaco in studio. Le pazienti verranno raggruppate in funzione del trattamento effettivamente somministrato e, ai fini dell'analisi, tutte le pazienti che riceveranno qualsiasi dose di atezolizumab saranno incluse nel braccio trattato con questo medicinale.

Nel caso in cui venga avviata la fase di estensione cinese, i dati ricavati dalla stessa non verranno inclusi nell'analisi primaria dello studio principale. Verrà invece condotta un'analisi separata sul sottogruppo cinese, nella quale saranno aggregati e sintetizzati i dati ottenuti dalla

fase di estensione cinese e dalle pazienti della fase di arruolamento internazionale in Cina (per maggiori dettagli, cfr. paragrafo 6.9 e il piano di analisi statistica [SAP]). Salvo diversamente indicato, tutte le analisi discusse in questo paragrafo saranno limitate alle pazienti reclutate nel solo studio internazionale.

Determinazione della dimensione campionaria

Nello studio internazionale verranno randomizzate circa 1300 pazienti in rapporto 1:1, ai due bracci di trattamento.

Gli endpoint coprimari di efficacia sono due: la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) valutate dallo sperimentatore. Il tasso di errore globale di I tipo verrà controllato a un livello di significatività a due code pari a 0,05 per testare la PFS e la OS nel sottogruppo PD-L1–positivo e nella popolazione ITT. La PFS verrà testata parallelamente sia nella popolazione ITT sia nel sottogruppo PD-L1–positivo, allo stesso livello di significatività di 0,002 (a due code). Per testare la OS in entrambe queste popolazioni definite verrà applicato un approccio d'analisi gerarchico. Il valore di alfa assegnato alla OS verrà usato in primo luogo per testare la OS nel sottogruppo PD-L1–positivo. Se verrà raggiunta la significatività, lo stesso valore di alfa usato per l'analisi della OS nel sottogruppo PD-L1–positivo verrà trasferito alla OS nella popolazione ITT. La sequenza d'analisi della OS nelle popolazioni potrà essere invertita. All'analisi della OS nel sottogruppo PD-L1–positivo verrà inizialmente assegnato un livello di alfa pari a 0,046 e il livello effettivo di alfa sarà determinato in base ai risultati delle indagini sulla PFS. Se l'analisi della PFS nella popolazione ITT o PD-L1–positiva raggiungerà la significatività, il suo valore alfa assegnato di 0,002 verrà additionally trasferito alla OS.

- Se nessuna analisi della PFS (nella popolazione ITT e nel sottogruppo PD-L1–positivo) raggiungerà la significatività, il livello di alfa della OS sarà pari a 0,046.
- Se soltanto un'analisi della PFS (nella popolazione ITT o nel sottogruppo PD-L1–positivo) raggiungerà la significatività, il livello di alfa della OS sarà pari a 0,048.
- Se entrambe le analisi della PFS (nella popolazione ITT e nel sottogruppo PD-L1–positivo) raggiungeranno la significatività, il livello di alfa della OS sarà pari a 0,05.

La dimensione campionaria dello studio viene determinata in funzione del numero di decessi delle pazienti necessario per dimostrare l'efficacia in termini di OS nel sottogruppo PD-L1–positivo e nella popolazione ITT. Al fine di rilevare un miglioramento della OS con l'utilizzo di un *log-rank test* a un livello di significatività a due code pari a 0,046 saranno necessari circa 311 decessi nel sottogruppo PD-L1–positivo per ottenere una potenza dell'81% con un *hazard ratio* (HR) bersaglio di 0,72, e circa 534 decessi nella popolazione ITT per ottenere una potenza dell'80% con un HR bersaglio di 0,78.

Analisi *ad interim*

Non verrà condotta alcuna analisi *ad interim* della PFS. L'analisi primaria della PFS avrà luogo quando si saranno verificati circa 601 eventi di PFS nella popolazione ITT e 347 eventi di PFS nel sottogruppo PD-L1–positivo (a seconda di quale circostanza si manifesti per ultima), ossia, in base alle previsioni, circa 36 mesi dopo l'arruolamento della prima paziente nello studio. In questo modo verrà garantita una potenza del 90% per rilevare un miglioramento della PFS pari a un HR = 0,7 nella popolazione ITT e una potenza del 91% nel sottogruppo PD-L1–positivo con un HR = 0,62, a un livello di significatività a due code di 0,002.

Sulle pazienti delle popolazioni ITT e PD-L1–positiva verranno condotte due analisi *ad interim* della OS. Le tempistiche delle due analisi *ad interim* e dell'analisi finale della OS dipenderanno dai risultati dell'analisi primaria sull'endpoint coprimario di PFS.

Il calcolo della dimensione campionaria e le stime delle tempistiche di analisi si basano sui seguenti presupposti:

- La PFS e la OS sono distribuite esponenzialmente.
- La durata mediana della PFS nel braccio di controllo ammonta a 18 mesi.
- La durata mediana della OS nel braccio di controllo ammonta a 43 mesi.
- La prevalenza di pazienti PD-L1–positive (IC1/2/3) è pari al 60%.
- Le due analisi *ad interim* e l'analisi finale della OS si avvalgono della funzione d'uso (*spending function*) di alfa di Lan-DeMets per approssimare il limite di O'Brien-Fleming.
- Il tasso di abbandono è pari al 5% nell'arco di 12 mesi per PFS e OS.

Il reclutamento di 1300 pazienti avrà luogo nell'arco di 25 mesi.

Appendice 1
Programma delle valutazioni per
le pazienti sottoposte a chirurgia primaria

	Screening		Trattamento concomitante						Trattamento di mantenimento														Conclusione del trattamento/ Interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a				
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a						Ciclo ^a																			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Entro 30 giorni dall'ultima dose del trattamento in studio	Q3Mo per 2 anni dopo l'ultima dose, quindi Q6Mo per 3 anni e infine con cadenza annuale		
Sottoscrizione del modulo di consenso informato	x																											
Dati demografici	x																											
Anamnesi e condizioni basali	x																											
Esame obiettivo completo ^b	x																											
Esame obiettivo limitato ^c			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PS ECOG	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Segni vitali ^d	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Appendice 1
Programma delle valutazioni per
le pazienti sottoposte a chirurgia primaria (segue)

	Screening		Trattamento concomitante						Trattamento di mantenimento														Conclusione del trattamento/ Interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a			
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a						Ciclo ^a														Entro 30 giorni dall'ultima dose del trattamento in studio	Q3Mo per 2 anni dopo l'ultima dose, quindi Q6Mo per 3 anni e infine con cadenza annuale			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20			21	22	
Eventi avversi ^e		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Medicinali concomitanti		x ^f	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Esami ematologici ^g		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Analisi delle urine ^h		x																									
Proteine nelle urine					x		x		x		x		x		x		x		x		x		x			x	
Esami sierologici ⁱ		x	x	x	x	x	x	x	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x ⁱ	x ⁱ	
TSH, T3 libera, T4 libera	x					x					x															x	
Esami sierologici di HIV, HBV, HCV ^j	x																										

Appendice 1
Programma delle valutazioni per
le pazienti sottoposte a chirurgia primaria (segue)

	Screening		Trattamento concomitante						Trattamento di mantenimento														Conclusione del trattamento/ Interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a			
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a						Ciclo ^a																		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20			21	22	
Test di gravidanza sulle urine (nelle pazienti in età fertile) ^k		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PT/INR, <i>aPTT</i>		x																									
ECG a 12 derivazioni	x																										
Valutazione radiologica della malattia ^{l,m,n}	x				x			x				x			x					x				x	x	x	
Livelli sierici di CA-125 ^o	x		x	x	x	x	x	x	x		x		x		x		x		x		x		x		x	x	
QLQ-C30 e QLQ-OV28 dell'EORTC, EQ-5D-5L ^p			x		x		x				x			x			x						x		x	x ^o	

Appendice 1 Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chirurgia primaria (segue)

	Screening		Trattamento concomitante						Trattamento di mantenimento														Conclusione del trattamento/ Interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a							
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a						Ciclo ^a														Entro 30 giorni dall'ultima dose del trattamento in studio	Q3Mo per 2 anni dopo l'ultima dose, quindi Q6Mo per 3 anni e infine con cadenza annuale							
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20			21	22					
FACT-G, singola voce GP5 ^q					x		x											x											x	x	x ^r
Prelievo di campioni per l'analisi farmacocinetica, degli ADA e dei biomarcatori	Cfr. Appendice 3 per consultare il programma di prelievo dei campioni per l'analisi farmacocinetica, degli ADA e dei biomarcatori.																														
Prelievo facoltativo di un campione di sangue intero per l'RBR ^f			x																												
Somministrazione di atezolizumab/placebo			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		

Appendice 1
Programma delle valutazioni per
le pazienti sottoposte a chirurgia primaria (segue)

	Screening		Trattamento concomitante						Trattamento di mantenimento														Conclusione del trattamento/ Interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a				
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a						Ciclo ^a																			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20			21	22		
Somministrazione di bevacizumab				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		Entro 30 giorni dall'ultima dose del trattamento in studio	Q3Mo per 2 anni dopo l'ultima dose, quindi Q6Mo per 3 anni e infine con cadenza annuale
Somministrazione di paclitaxel			x	x	x	x	x	x																				
Somministrazione di carboplatino			x	x	x	x	x	x																				
Raccolta di blocchi di tessuto tumorale FFPE conservato/ fresco allo screening o di 20 vetrini non colorati ^s	x																											

Appendice 1 Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chirurgia primaria (segue)

	Screening		Trattamento concomitante					Trattamento di mantenimento													Conclusione del trattamento/ Interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a					
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a					Ciclo ^a													Entro 30 giorni dall'ultima dose del trattamento in studio	Q3Mo per 2 anni dopo l'ultima dose, quindi Q6Mo per 3 anni e infine con cadenza annuale					
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18			19	20	21	22	
Prelievo di un campione di tessuto tumorale FFPE obbligatorio alla progressione della malattia [†]																										x	

ADA=anticorpo anti-farmaco; *aPTT*=tempo di tromboplastina parziale attivata; CA=antigene tumorale; CR=risposta completa; eCRF=scheda elettronica di raccolta dati; EORTC=European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L=*EuroQoL 5 Dimension, 5 Level*; FACT-G=*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; e.v.=per via endovenosa; FFPE=fissato in formalina e incluso in paraffina; HBV=virus dell'epatite B; HbcAb= anticorpo contro l'antigene core dell'epatite B; HbsAg=antigene di superficie dell'epatite B; HCV=virus dell'epatite C; PD-L1=ligando 1 della morte cellulare programmata; PR=risposta parziale; PRO=esito riferito dalle pazienti; PS ECOG =performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group; Q3Mo=ogni 3 mesi; Q6Mo=ogni 6 mesi; QLQ-C30=*Quality of Life Questionnaire Core 30*; QLQ-OV28=*Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28*; RECIST=criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi; RM=risonanza magnetica; T3=triiodotironina; T4=tiroxina; TC=tomografia computerizzata; TSH=ormone tireostimolante; UPCR=rappporto tra proteine e creatinina urinarie.

Appendice 1

Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chirurgia primaria (segue)

- ^a Ogni ciclo avrà una durata di 21 giorni. Il farmaco in studio verrà somministrato il Giorno 1 (\pm 3 giorni) di ogni ciclo. Tutti gli altri eventi e valutazioni durante il trattamento in studio dovranno verificarsi nei 3 giorni precedenti la somministrazione. La fine del trattamento in studio o la visita di interruzione anticipata dovranno aver luogo nei 30 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose del trattamento in studio. Le visite di follow-up post-trattamento verranno condotte ogni 3 mesi (\pm 14 giorni) per i primi 2 anni dopo la somministrazione dell'ultima dose, quindi ogni 6 mesi (\pm 14 giorni) per 3 anni e infine con cadenza annuale.
- ^b L'esame obiettivo completo dovrà includere una valutazione di testa, occhi, orecchie, naso e gola della paziente, nonché dei seguenti sistemi e apparati: cardiovascolare, dermatologico, muscoloscheletrico, respiratorio, gastrointestinale, urogenitale e neurologico. Eventuali anomalie riscontrate al basale dovranno essere registrate nell'eCRF relativa all'anamnesi generale e alle condizioni basali.
- ^c Gli esami obiettivi limitati diretti ai sintomi della paziente dovranno essere condotti alle visite specificate e ove clinicamente indicato. Le variazioni rispetto alle anomalie riscontrate al basale dovranno essere registrate nella documentazione della paziente. L'insorgenza di nuove anomalie clinicamente significative o il peggioramento di quelle preesistenti dovranno essere registrati come eventi avversi nella eCRF relativa a questi ultimi.
- ^d I segni vitali comprenderanno misurazioni della frequenza respiratoria e cardiaca, della pressione arteriosa sistolica e diastolica con la paziente in posizione seduta, nonché della temperatura corporea. I segni vitali dovranno essere misurati nei 60 minuti precedenti ogni infusione del trattamento in studio, ove clinicamente indicato e ad altri specifici intervalli, come riportato nel programma delle attività.
- ^e Tutti gli eventi avversi gravi e gli eventi avversi di interesse particolare, indipendentemente dalla loro correlazione con il farmaco in studio, verranno segnalati fino a 90 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose del farmaco in studio o all'inizio di una nuova terapia antitumorale, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Tutti gli altri eventi avversi, indipendentemente dalla loro correlazione con il farmaco in studio, verranno segnalati fino a 30 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose del farmaco in studio o all'inizio di una nuova terapia antitumorale, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Dopo questo periodo, lo sperimentatore dovrà segnalare qualsiasi evento avverso grave ritenuto correlato al precedente trattamento con il farmaco in studio.
- ^f Le terapie concomitanti devono essere raccolte 7 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio
- ^g Gli esami ematologici consisteranno nell'emocromo (CBC), comprensivo di emoglobina, conta leucocitaria con formula (neutrofili, linfociti, eosinofili, monociti, basofili e altre cellule) e conta piastrinica.
 - ^h Per essere ritenute idonee, le pazienti dovranno risultare negative alla proteinuria (livelli di proteine $<2+$ all'analisi con strisce reattive $0 \leq 1$ g alla raccolta delle urine nelle 24 ore). Tutte le pazienti con livelli di proteine $\geq 2+$ all'analisi basale con strisce reattive dovranno sottoporsi alla misurazione dell'UPCR ed evidenziare livelli di proteine $< 1,0$ g.

Appendice 1

Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chirurgia primaria (segue)

- ⁱ Gli esami sierologici comprenderanno la misurazione dei livelli di azoto ureico ematico (BUN), creatinina, sodio, potassio, magnesio, calcio, glucosio, bilirubina totale, ALT, AST, fosfatasi alcalina e albumina. Gli esami sierologici effettuati durante la fase di mantenimento e alla visita di interruzione del trattamento possono essere effettuati a ogni ciclo, invece che a cicli alterni, in accordo alle procedure locali.
- ⁱ Prima dell'arruolamento nello studio, tutte le pazienti verranno sottoposte al test per l'infezione da HIV. Le pazienti risultate positive saranno escluse dalla sperimentazione. Se una paziente ha esito negativo al test dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e positivo al test degli anticorpi totali contro l'antigene core (HBcAb) allo screening, deve essere effettuato anche il test su HBV DNA per verificare se la paziente ha una infezione da HBV. Se una paziente ha esito positivo al test degli anticorpi contro HCV allo screening, deve essere effettuato anche il test su HCV RNA, per verificare se la paziente ha una infezione da HCV.
- ^k Test di gravidanza sulle urine oltre che al ciclo 1, deve essere effettuato per tutti i cicli 2-22. alla visita di conclusione del trattamento e a 3 e 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento, in accordo a quanto indicato dalle autorità sanitarie locali.
- ^l Tutte le valutazioni radiografiche verranno condotte in base all'intervallo temporale (per es. 9 settimane, 12 settimane, ecc.), indipendentemente dal ciclo di trattamento. Nei 28 giorni precedenti l'inizio del trattamento in studio, nelle pazienti sottoposte a chirurgia riduttiva del tumore primario dovrà essere condotta una TC o una RM iniziale di almeno torace, addome e bacino al fine di stabilire il basale postchirurgico (chirurgia citoriduttiva primaria) per l'estensione della malattia residua. In assenza di progressione della malattia, sarà necessario ripetere le indagini radiologiche con la stessa metodica di analisi e sul medesimo campo della valutazione iniziale pre-trattamento (1) ogni 9 settimane durante la fase di trattamento concomitante, (2) ogni 12 settimane nella fase di mantenimento (la prima indagine radiologica nella fase di mantenimento verrà eseguita 12 settimane dopo l'ultima indagine radiologica nella fase di trattamento concomitante), (3) ogni 3 mesi per i primi 2 anni dopo la conclusione dell'intera terapia prevista dal protocollo, (4) e quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni, indipendentemente dal fatto che la paziente abbia mostrato malattia misurabile alla TC o RM iniziale. Ove clinicamente indicato, potrebbero essere condotte TC o RM dopo 5 anni di follow-up per la sopravvivenza. Esami di imaging allo screening di collo e testa sono effettuati secondo giudizio clinico.
- ^m Nei 28 giorni precedenti l'inizio del trattamento in studio dovrà essere condotta una TC o una RM di almeno torace, addome e bacino della paziente, al fine di stabilire il basale postchirurgico (chirurgia citoriduttiva primaria) per l'estensione della malattia residua (Indagine radiologica 1).
- ⁿ Valutazione radiografica della malattia di follow-up: in assenza di progressione della malattia e/o reazione allergica al mezzo di contrasto e.v. sarà necessario ripetere le indagini radiologiche con la stessa metodica di analisi e sul medesimo campo della

Appendice 1

Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chirurgia primaria (segue)

valutazione pre-trattamento ai seguenti intervalli (ossia 9 settimane, 12 settimane, ecc.), indipendentemente dal fatto che la paziente abbia mostrato malattia misurabile alla TC o RM iniziale e a prescindere dal ciclo di trattamento:

Indagini radiologiche 2 e 3: ogni 9 settimane (± 5 giorni) dalla randomizzazione durante la fase di trattamento concomitante (indicativamente dopo i Cicli 3 e 6, ma potrebbero subire delle variazioni).

Indagini radiologiche 4, 5, 6 e 7: ogni 12 settimane (± 5 giorni) dopo l'ultima indagine radiologica durante la fase di trattamento concomitante, ovvero nel corso della fase di mantenimento (indicativamente dopo i Cicli 10, 14, 18 e 22).

Dopo la conclusione dell'intera terapia prevista dal protocollo, ogni 3 mesi (± 14 giorni) per 2 anni, quindi ogni 6 mesi (± 14 giorni) per 3 anni. Ove clinicamente indicato, potrebbero essere condotte TC o RM dopo 5 anni di follow-up per la sopravvivenza.

- ° È richiesta la registrazione del valore basale pre-chemioterapia. Ove disponibile, includere anche il valore prechirurgico. Ove clinicamente indicato, potrebbero essere misurati i livelli di CA-125 dopo 5 anni.
- ° La paziente dovrà rispondere a tutti i questionari sui PRO nella loro interezza presso il centro sperimentale all'inizio della visita prima di discutere le sue condizioni di salute, i risultati degli esami di laboratorio o le cartelle cliniche, prima della somministrazione del trattamento in studio e/o prima della conduzione di ogni altra valutazione (per es. indagini radiologiche) prevista dalla ricerca che potrebbe pregiudicare le risposte della paziente.

I questionari QLQ-C30 e QLQ-OV28 dell'EORTC e il questionario EQ-5D-5L dovranno essere sottoposti alle pazienti e compilati dalle stesse in quest'ordine in occasione degli intervalli di valutazione indicati di seguito durante ogni periodo di trattamento e post-trattamento:

Trattamento concomitante: al basale (Giorno 1 del Ciclo 1) (± 3 giorni) e successivamente il Giorno 1 (± 3 giorni) di ogni ciclo alterno fino al Ciclo 6 (ossia ogni 6 settimane)

Trattamento di mantenimento: il Giorno 1 del Ciclo 8 (± 3 giorni) e successivamente il Giorno 1 (± 3 giorni) di ciascun ciclo ogni 12 settimane fino al Ciclo 22.

Interruzione o conclusione del trattamento: alla fine del trattamento o alla visita di interruzione entro 30 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose del trattamento in studio.

Follow-up post-trattamento: ogni 3 mesi (± 14 giorni) nel primo anno del periodo di follow-up per la sopravvivenza, che avrà inizio 3 settimane (± 14 giorni) dopo l'ultimo trattamento di mantenimento, ogni 6 mesi (± 14 giorni) nel secondo anno del periodo di follow-up per la sopravvivenza e con cadenza annuale negli ultimi 3 anni del periodo di follow-up per la sopravvivenza.

Appendice 1

Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chirurgia primaria (segue)

- ^q La singola voce GP5 del questionario FACT-G rappresenterà il parametro finale da sottoporre alle pazienti e dovrà essere compilata dalle stesse in occasione degli intervalli di valutazione indicati di seguito durante ogni periodo di trattamento e post-trattamento:
- Trattamento concomitante: il Giorno 1 del Ciclo 3 (± 3 giorni) e il Giorno 1 del Ciclo 5 (± 3 giorni).
- Trattamento di mantenimento: il Giorno 1 del Ciclo 8 (± 3 giorni) e successivamente il Giorno 1 (± 3 giorni) di ciascun ciclo ogni 12 settimane fino al Ciclo 22.
- Interruzione o conclusione del trattamento: alla fine del trattamento o alla visita di interruzione entro 30 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose del trattamento in studio.
- Follow-up post-trattamento: ogni 3 mesi (± 14 giorni) nel primo anno del periodo di follow-up per la sopravvivenza, che avrà inizio 3 settimane (± 14 giorni) dopo l'ultimo trattamento di mantenimento, ogni 6 mesi (± 14 giorni) nel secondo anno del periodo di follow-up per la sopravvivenza e con cadenza annuale (± 14 giorni) negli ultimi 3 anni del periodo di follow-up per la sopravvivenza.
- ^r Il Giorno 1 del Ciclo 1, le pazienti che avranno acconsentito alla raccolta di un campione facoltativo per l'RBR verranno sottoposte al prelievo di un campione di sangue intero per l'isolamento del DNA. Se il campione di sangue per le analisi genetiche nell'RBR non verrà prelevato durante la visita programmata, potrà essere raccolto dopo la randomizzazione nel corso dello studio clinico.
- ^s Il tessuto tumorale dovrà essere di buona qualità in termini di contenuto tumorale totale e vitale (i centri verranno informati se la qualità del campione presentato risulterà inadeguata alla determinazione dello stato tumorale di PD-L1). Dovrà essere fornito un blocco FFPE o almeno 20 vetrini non colorati. I campioni ottenuti mediante aspirazione con ago sottile, *brushing*, *pellet* cellulare da versamento pleurico, lavaggio e da metastasi ossee non sono ritenuti accettabili. Per quanto riguarda i campioni prelevati tramite biopsia con ago a scatto, dovranno essere sottoposti a valutazione almeno tre frustoli (asportati con ago di calibro minimo 18). I campioni tumorali conservati potranno essere reperiti al di fuori del periodo di screening di 28 giorni. La chirurgia primaria dovrà essere eseguita entro 42 giorni dalla randomizzazione. I campioni tessutali di screening dovranno essere presentati nell'arco del periodo di screening di 28 giorni.
- ^t Il prelievo di un campione alla progressione della malattia è obbligatorio ove clinicamente fattibile. I campioni raccolti al momento della progressione radiografica dovranno essere preferibilmente prelevati da lesioni in via di sviluppo. Dovrà essere fornito un blocco FFPE o almeno 15 vetrini non colorati. I campioni ottenuti mediante aspirazione con ago sottile, *brushing*, *pellet* cellulare da versamento pleurico, lavaggio e da metastasi ossee non sono ritenuti accettabili. Per quanto riguarda i campioni prelevati tramite biopsia con ago a scatto, dovranno essere sottoposti a valutazione almeno due frustoli (asportati con ago di calibro minimo 18).

Appendice 2
Programma delle valutazioni per
le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia di intervallo (segue)

	Screening		Trattamento concomitante neoadiuvante			Visita prechirurgica/ chirurgica	Trattamento concomitante post-neoadiuvante		Trattamento di mantenimento														Visita conclusiva del trattamento/ di interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a									
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a				Ciclo ^a		Ciclo ^a																								
			1	2	3		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19			20	21	22						
Medicinali concomitanti		x ^f	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x			
Esami ematologici ^g		x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Analisi delle urine ^h		x																															
Proteine nelle urine					x			x		x		x		x		x		x		x		x		x					x				
Esami sierologici ⁱ		x	x	x	x		x	x	x	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ	x	x ⁱ		x ⁱ		
TSH, T3 libera e T4 libera	x						x				x				x					x								x				x	
Esami sierologici di HIV, HBV, HCV ^j	x																																

Appendice 2

Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia di intervallo (segue)

	Screening		Trattamento concomitante neoadiuvante			Visita prechirurgica/ chirurgica	Trattamento concomitante post-neoadiuvante			Trattamento di mantenimento												Visita conclusiva del trattamento/ di interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a																			
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a				Ciclo ^a			Ciclo ^a																																
			1	2	3		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18			19	20	21	22															
Test di gravidanza sulle urine (nelle donne in età fertile) ^k	x			x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x						
PT/INR, aPTT	x																																									
ECG a 12 derivazioni	x																																									
Valutazione radiografica della malattia ^{l, m}					x		x					x				x								x																	x	x
Livelli sierici di CA-125 ⁿ	x		x	x	x		x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x

Appendice 2

Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia di intervallo (segue)

	Screening		Trattamento concomitante neoadiuvante			Visita prechirurgica/ chirurgica	Trattamento concomitante post-neoadiuvante			Trattamento di mantenimento												Visita conclusiva del trattamento/ di interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a				
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a				Ciclo ^a			Ciclo ^a																	
			1	2	3		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18			19	20	21	22
QLQ-C30 e QLQ-OV28 dell'EORTC, EQ-5D-5L ^o			x			x		x																		x	XP
FACT-G, singola voce GP5 ^p						x		x																		x	XP
Prelievo di campioni di sangue per l'analisi farmacocinetica, degli ADA e dei biomarcatori	Cfr. Appendice 3 per consultare il programma di prelievo dei campioni per l'analisi farmacocinetica, degli ADA e dei biomarcatori.																										

Appendice 2
Programma delle valutazioni per
le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia di intervallo (segue)

	Screening		Trattamento concomitante neoadiuvante			Visita prechirurgica/ chirurgica	Trattamento concomitante post-neoadiuvante			Trattamento di mantenimento													Visita conclusiva del trattamento/ di interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a				
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a				Ciclo ^a			Ciclo ^a																		
			1	2	3		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19			20	21	22	
Prelievo di un campione di sangue intero facoltativo per l'RBR			x ^q																								Entro 30 giorni dall'ultima dose del trattamento in studio	Q3Mo per 2 anni dopo l'ultima dose, quindi Q6Mo per 3 anni e infine con cadenza annuale
Somministrazione di atezolizumab/ placebo			x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Somministrazione di bevacizumab			x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Somministrazione di paclitaxel			x	x	x		x	x	x																			
Somministrazione di carboplatino			x	x	x		x	x	x																			

Appendice 2
Programma delle valutazioni per
le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia di intervallo (segue)

	Screening		Trattamento concomitante neoadiuvante			Visita prechirurgica/ chirurgica	Trattamento concomitante post-neoadiuvante			Trattamento di mantenimento													Visita conclusiva del trattamento/ di interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a						
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a				Ciclo ^a			Ciclo ^a																				
			1	2	3		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19			20	21	22			
Raccolta di blocchi di tessuto tumorale FFPE conservato/fresco allo screening o di 20 vetrini non colorati ^f	x																												Entro 30 giorni dall'ultima dose del trattamento in studio	Q3Mo per 2 anni dopo l'ultima dose, quindi Q6Mo per 3 anni e infine con cadenza annuale
Biopsia ^s			x																											
Raccolta di un campione di tessuto tumorale FFPE proveniente dal materiale chirurgico																														

Appendice 2
Programma delle valutazioni per
le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia di intervallo (segue)

	Screening		Trattamento concomitante neoadiuvante			Visita prechirurgica/ chirurgica	Trattamento concomitante post-neoadiuvante			Trattamento di mantenimento												Visita conclusiva del trattamento/ di interruzione anticipata ^a	Follow-up post-trattamento ^a				
	Dal Giorno -28 al Giorno -1	Dal Giorno -14 al Giorno -1	Ciclo ^a				Ciclo ^a			Ciclo ^a																	
			1	2	3		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18			19	20	21	22
Prelievo di un campione di tessuto tumorale FFPE obbligatorio alla progressione della malattia ^t																										x	

Appendice 2

Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia di intervallo (segue)

ADA = anticorpo anti-farmaco; aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivata; CA = antigene tumorale; CR = risposta completa; eCRF = scheda elettronica di raccolta dati; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L = *EuroQoL 5 Dimension, 5 Level*; FACT-G = *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; e.v. = per via endovenosa; FFPE = fissato in formalina e incluso in paraffina; HBV = virus dell'epatite B; HbcAb = anticorpo contro l'antigene *core* dell'epatite B; HbsAg = antigene di superficie dell'epatite B; HCV = virus dell'epatite C; PD-L1 = ligando 1 della morte cellulare programmata; PR = risposta parziale; PRO = esito riferito dalle pazienti; PS ECOG = performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group; Q3Mo = ogni 3 mesi; Q6Mo = ogni 6 mesi; QLQ-C30 = *Quality of Life Questionnaire Core 30*; QLQ-OV28 = *Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Module 28*; RECIST = criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi; RM = risonanza magnetica; T3 = triiodotironina; T4 = tiroxina; TC = tomografia computerizzata; TSH = ormone tireostimolante; UPCR = rapporto tra proteine e creatinina urinarie.

- ^a Ogni ciclo avrà una durata di 21 giorni. Il farmaco in studio verrà somministrato il Giorno 1 (\pm 3 giorni) di ogni ciclo. Tutti gli altri eventi e valutazioni durante il trattamento in studio dovranno verificarsi nei 3 giorni precedenti la somministrazione. La fine del trattamento in studio o la visita di interruzione anticipata dovranno aver luogo nei 30 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose del trattamento in studio. Le visite di follow-up post-trattamento verranno condotte ogni 3 mesi (\pm 14 giorni) per i primi 2 anni dopo la somministrazione dell'ultima dose, quindi ogni 6 mesi (\pm 14 giorni) per 3 anni e infine con cadenza annuale.
- ^b L'esame obiettivo completo dovrà includere una valutazione di testa, occhi, orecchie, naso e gola della paziente, nonché dei seguenti sistemi e apparati: cardiovascolare, dermatologico, muscoloscheletrico, respiratorio, gastrointestinale, urogenitale e neurologico. Eventuali anomalie riscontrate al basale dovranno essere registrate nell'eCRF relativa all'anamnesi generale e alle condizioni basali.
- ^c Gli esami obiettivi limitati diretti ai sintomi della paziente dovranno essere condotti alle visite specificate e ove clinicamente indicato. Le variazioni rispetto alle anomalie riscontrate al basale dovranno essere registrate nella documentazione della paziente. L'insorgenza di nuove anomalie clinicamente significative o il peggioramento di quelle preesistenti dovranno essere registrati come eventi avversi nella eCRF relativa a questi ultimi.
- ^d I segni vitali comprenderanno misurazioni della frequenza respiratoria e cardiaca, della pressione arteriosa sistolica e diastolica con la paziente in posizione seduta, nonché della temperatura corporea. I segni vitali dovranno essere misurati nei 60 minuti precedenti a ogni infusione del trattamento in studio, ove clinicamente indicato e ad altri specifici intervalli, come riportato nel programma delle attività.
- ^e Tutti gli eventi avversi gravi e gli eventi avversi di interesse particolare, indipendentemente dalla loro correlazione con il farmaco in studio, verranno segnalati fino a 90 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose del farmaco in studio o all'inizio di una nuova terapia antitumorale, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Tutti gli altri eventi avversi, indipendentemente dalla loro correlazione con il farmaco in studio, verranno segnalati fino a 30 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose del farmaco in studio o all'inizio di una nuova terapia antitumorale, a seconda di quale evento si verifichi per primo. Dopo questo periodo, lo sperimentatore dovrà segnalare qualsiasi evento avverso grave ritenuto correlato al precedente trattamento con il

Appendice 2

Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia di intervallo (segue)

farmaco in studio.

- ^f Le informazioni sui medicinali concomitanti dovranno essere raccolte 7 giorni prima dell'inizio del trattamento in studio.
- ^g Gli esami ematologici consisteranno nell'emocromo (CBC), comprensivo di emoglobina, conta leucocitaria con formula (neutrofili, linfociti, eosinofili, monociti, basofili e altre cellule) e conta piastrinica.
- ^h Per essere ritenute idonee, le pazienti dovranno risultare negative alla proteinuria (livelli di proteine <2+ all'analisi con strisce reattive o ≤1 g alla raccolta delle urine nelle 24 ore). Tutte le pazienti con livelli di proteine ≥2+ all'analisi basale con strisce reattive dovranno sottoporsi alla misurazione dell'UPCR ed evidenziare livelli di proteine < 1,0 g.
- ⁱ Gli esami sierologici comprenderanno la misurazione dei livelli di azoto ureico ematico (BUN), creatinina, sodio, potassio, magnesio, calcio, glucosio, bilirubina totale, ALT, AST, fosfatasi alcalina e albumina. Gli esami sierologici effettuati durante la fase di mantenimento e alla visita di interruzione del trattamento possono essere effettuati a ogni ciclo, invece che a cicli alterni, in accordo alle procedure locali.
- ^j Prima dell'arruolamento nello studio, tutte le pazienti verranno sottoposte al test per l'infezione da HIV. Le pazienti risultate positive saranno escluse dalla sperimentazione. Se una paziente ha esito negativo al test dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e positivo al test degli anticorpi totali contro l'antigene core (HBcAb) allo screening, deve essere effettuato anche il test su HBV DNA per verificare se la paziente ha una infezione da HBV. Se una paziente ha esito positivo al test degli anticorpi contro HCV allo screening, deve essere effettuato anche il test su HCV RNA, per verificare se la paziente ha una infezione da HCV.
- ^k Test di gravidanza sulle urine oltre che al ciclo 1, deve essere effettuato per tutti i cicli 2-22. alla visita di conclusione del trattamento e a 3 e 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento, in accordo a quanto indicato dalle autorità sanitarie locali.
- ^l Tutte le valutazioni radiografiche verranno condotte in base all'intervallo temporale (per es. 9 settimane, 12 settimane, ecc.), indipendentemente dal ciclo di trattamento. Entro 14 giorni dalla randomizzazione dovrà essere condotta una TC o una RM iniziale di almeno torace, addome e bacino della paziente al fine di stabilire il primo basale prima dell'inizio della terapia neoadiuvante e della chirurgia citoreduttiva di intervallo. Nei 14 giorni precedenti la ripresa del trattamento in studio dovrà essere condotta una TC o una RM di almeno torace, addome e bacino della paziente, al fine di stabilire il nuovo basale (postchirurgico dalla chirurgia citoreduttiva di intervallo) per l'estensione della malattia residua (Indagine radiologica 3). Ove clinicamente indicato, potrebbero essere condotte TC o RM dopo 5 anni di follow-up per la sopravvivenza. Esami di imaging allo screening di collo e testa sono effettuati secondo giudizio clinico.

Appendice 2

Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia di intervallo (segue)

^m Valutazione radiografica della malattia di follow-up: in assenza di progressione della malattia e/o reazione allergica al mezzo di contrasto e.v. sarà necessario ripetere le indagini radiologiche con la stessa metodica di analisi e sul medesimo campo della valutazione pre-trattamento ai seguenti intervalli (ossia 9 settimane, 12 settimane, ecc.), indipendentemente dal fatto che la paziente abbia mostrato malattia misurabile alla TC o RM iniziale e a prescindere dal ciclo di trattamento:

Indagine radiologica 2 nella fase di trattamento concomitante: 9 settimane (\pm 5 giorni) dalla randomizzazione durante la fase di trattamento concomitante (indicativamente alla fine del Ciclo 3).

Indagine radiologica 3: indagine radiologica postchirurgica condotta dopo la chirurgia citoriduttiva di intervallo prima dell'inizio del Ciclo 4 durante la fase di trattamento concomitante.

Indagine radiologica 4: 9 settimane (\pm 5 giorni) dall'Indagine radiologica 3 (indagine radiologica postchirurgica condotta dopo la chirurgia citoriduttiva di intervallo) durante la fase di trattamento concomitante (indicativamente alla fine del Ciclo 6). Durante la fase di trattamento concomitante, le valutazioni radiologiche tumorali dovranno essere effettuate ogni 9 settimane, indipendentemente dal ciclo di trattamento.

Indagini radiologiche 5, 6 e 7 nella fase di mantenimento: ogni 12 settimane (\pm 5 giorni) dopo l'ultima indagine radiologica durante la fase di trattamento concomitante, ovvero nel corso della fase di mantenimento (indicativamente dopo i Cicli 10, 14, 18 e 22).

Dopo la conclusione dell'intera terapia prevista dal protocollo, ogni 3 mesi (\pm 14 giorni) per 2 anni, quindi ogni 6 mesi (\pm 14 giorni) per 3 anni. Ove clinicamente indicato, potrebbero essere condotte TC o RM dopo 5 anni di follow-up per la sopravvivenza.

ⁿ È richiesta la registrazione del valore basale pre-chemioterapia. Ove disponibile, includere anche il valore prechirurgico. Ove clinicamente indicato, potrebbero essere misurati i livelli di CA-125 dopo 5 anni.

^o La paziente dovrà rispondere a tutti i questionari sui PRO nella loro interezza presso il centro sperimentale all'inizio della visita prima di discutere le sue condizioni di salute, i risultati degli esami di laboratorio o le cartelle cliniche, prima della somministrazione del trattamento in studio e/o prima della conduzione di ogni altra valutazione (per es. indagini radiologiche) prevista dalla ricerca che potrebbe pregiudicare le risposte della paziente.

I questionari QLQ-C30 e QLQ-OV28 dell'EORTC e il questionario EQ-5D-5L dovranno essere sottoposti alle pazienti e compilati dalle stesse in quest'ordine in occasione degli intervalli di valutazione indicati di seguito durante ogni periodo di trattamento e post-trattamento:

I questionari QLQ-C30 e QLQ-OV28 dell'EORTC e il questionario EQ-5D-5L verranno sottoposti e completati dalle pazienti in questo ordine, in occasione degli intervalli di valutazione indicati di seguito durante ogni periodo di trattamento e post-trattamento:

Trattamento concomitante: al basale (Giorno 1 del Ciclo 1) (\pm 3 giorni); dopo il C3/prima della visita chirurgica di intervallo (\pm 3 giorni); dopo la chirurgia di intervallo al G1C4 (\pm 3 giorni); il G1C6 (\pm 3 giorni).

Appendice 2

Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia di intervallo (segue)

Trattamento di mantenimento: il Giorno 1 del Ciclo 8 (3 giorni) e successivamente il Giorno 1 (\pm 3 giorni) di ciascun ciclo ogni 12 settimane fino al Ciclo 22.

Interruzione o conclusione del trattamento: alla fine del trattamento o alla visita di interruzione entro 30 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose del trattamento in studio.

Follow-up post-trattamento: ogni 3 mesi (\pm 14 giorni) nel primo anno del periodo di follow-up per la sopravvivenza, che avrà inizio 3 settimane (\pm 14 giorni) dopo l'ultimo trattamento di mantenimento, ogni 6 mesi (\pm 14 giorni) nel secondo anno del periodo di follow-up per la sopravvivenza e con cadenza annuale negli ultimi 3 anni del periodo di follow-up per la sopravvivenza.

Appendice 2

Programma delle valutazioni per le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia di intervallo (segue)

- ^p La singola voce GP5 del questionario FACT-G rappresenterà il parametro finale da sottoporre alle pazienti e dovrà essere compilata dalle stesse in occasione degli intervalli di valutazione indicati di seguito durante ogni periodo di trattamento e post-trattamento:
- Trattamento concomitante: dopo il Ciclo 3/prima della visita chirurgica di intervallo (± 3 giorni) e il Giorno 1 del Ciclo 6 (± 3 giorni).
- Trattamento di mantenimento: il Giorno 1 del Ciclo 8 (± 3 giorni) e successivamente il Giorno 1 (± 3 giorni) di ciascun ciclo ogni 12 settimane fino al Ciclo 22.
- Interruzione o conclusione del trattamento: alla fine del trattamento o alla visita di interruzione entro 30 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose del trattamento in studio.
- Follow-up post-trattamento: ogni 3 mesi (± 14 giorni) nel primo anno del periodo di follow-up per la sopravvivenza, che avrà inizio 3 settimane (± 14 giorni) dopo l'ultimo trattamento di mantenimento, ogni 6 mesi (± 14 giorni) nel secondo anno del periodo di follow-up per la sopravvivenza e con cadenza annuale (± 14 giorni) negli ultimi 3 anni del periodo di follow-up per la sopravvivenza.
- ^q Il Giorno 1 del Ciclo 1, le pazienti che avranno acconsentito alla raccolta di un campione facoltativo per l'RBR verranno sottoposte al prelievo di un campione di sangue intero per l'isolamento del DNA. Se il campione di sangue per le analisi genetiche nell'RBR non verrà prelevato durante la visita programmata, potrà essere raccolto dopo la randomizzazione nel corso dello studio clinico.
- ^r Il tessuto tumorale dovrà essere di buona qualità in termini di contenuto tumorale totale e vitale (i centri verranno informati se la qualità del campione presentato risulterà inadeguata alla determinazione dello stato tumorale di PD-L1). Dovrà essere fornito un blocco FFPE o almeno 20 vetrini non colorati. I campioni ottenuti mediante aspirazione con ago sottile, brushing, pellet cellulare da versamento pleurico, lavaggio e da metastasi ossee non sono ritenuti accettabili. Per quanto riguarda i campioni prelevati tramite biopsia con ago a scatto, dovranno essere sottoposti a valutazione almeno tre frustoli (asportati con ago di calibro minimo 18). La raccolta di un campione tumorale conservato ottenuto mediante biopsia con ago a scatto o laparoscopia potrà avere luogo al di fuori del periodo di screening di 28 giorni.
- ^s Dalle pazienti arruolate nella coorte sui biomarcatori, i campioni tumorali biotipici dovranno essere prelevati mediante biopsia con ago a scatto (di calibro minimo 18) o escissionale il Giorno 15 del Ciclo 1. Dovranno essere presentati per l'analisi tre frustoli per blocco di paraffina.
- ^t Il prelievo di un campione alla progressione della malattia è obbligatorio ove clinicamente fattibile. I campioni raccolti al momento della progressione radiografica dovranno essere preferibilmente prelevati da lesioni in via di sviluppo. Dovrà essere fornito un blocco FFPE o almeno 15 vetrini non colorati. I campioni ottenuti mediante aspirazione con ago sottile, brushing, pellet cellulare da versamento pleurico, lavaggio e da metastasi ossee non sono ritenuti accettabili. Per quanto riguarda i campioni prelevati tramite biopsia con ago a scatto, dovranno essere sottoposti a valutazione almeno due frustoli (asportati con ago di calibro minimo 18).

Appendice 3

Programma di prelievo dei campioni per l'analisi farmacocinetica, di immunogenicità e dei biomarcatori

Visita	Punto temporale	Tipo di campione	
		Pazienti sottoposte a chirurgia primaria	Pazienti sottoposte a NACT e chirurgia di intervallo (e, ove applicabile, la sola coorte sui biomarcatori; n = 100)
Screening (Dal giorno -28 al Giorno -1)	—	—	—
Randomizzazione	—	Biomarcatori di atezolizumab/placebo (tessuto)	Biomarcatori di atezolizumab/placebo (tessuto)
Giorno 1 del Ciclo 1	Prima della prima infusione (<i>fino a 24 ore prima</i>)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero) ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero) Biomarcatori di atezolizumab/placebo (<i>sangue, plasma^a</i>)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero) ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero) Biomarcatori di atezolizumab/placebo (<i>sangue, plasma^a</i>)
	30 minuti (± 15 minuti) dopo la fine dell'infusione	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero)
Giorno 1 del Ciclo 15	—	—	Biomarcatori di atezolizumab/placebo (tessuto) (sola coorte di analisi dei biomarcatori; n = 100) Biomarcatori di atezolizumab/placebo (plasma ^a) (sola coorte di analisi dei biomarcatori; n = 100)
Ciclo 2	Prima della prima infusione (<i>fino a 24 ore prima</i>)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero) ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero) Biomarcatori di atezolizumab/placebo (plasma ^a)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero) ATA diretti contro atezolizumab/placebo (siero) Biomarcatori di atezolizumab/placebo (plasma ^a)
Ciclo 3	Prima della prima infusione (<i>fino a</i>	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero)

Appendice 3

Programma di prelievo dei campioni per l'analisi farmacocinetica, di immunogenicità e dei biomarcatori (segue)

		Tipo di campione	
Visita	Punto temporale	Pazienti sottoposte a chirurgia primaria	Pazienti sottoposte a NACT e chirurgia di intervallo (e, ove applicabile, la sola coorte sui biomarcatori; n = 100)
	<i>24 ore prima</i>)	<i>ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero)</i>	<i>ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero)</i>
	30 minuti (\pm 15 minuti) dopo la fine dell'infusione	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero)
Ciclo 4	Prima della prima infusione (fino a 24 ore prima)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero) ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero) Biomarcatori di atezolizumab/placebo (plasmaa)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero) ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero) Biomarcatori di atezolizumab/placebo (plasmaa)
Ciclo 8 e Ciclo 16	Prima della prima infusione (fino a 24 ore prima)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero) ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero)	—
Alla visita chirurgica	—	—	Biomarcatori di atezolizumab/placebo (tessuto) Biomarcatori di atezolizumab/placebo (plasmaa)
Alla progressione della malattia	—	Biomarcatori di atezolizumab/placebo (tessuto, plasmaa)	Biomarcatori di atezolizumab/placebo (tessuto, , plasmaa)
Visita di interruzione/ conclusiva del trattamento ^c	(\pm 24 ore)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero) ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero)	Biomarcatori di atezolizumab/placebo (plasmaa) Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero) ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero)
\geq 90 giorni dopo l'ultima dose di atezolizumab	(\pm una settimana)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero) ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero)	Farmacocinetica di atezolizumab/placebo (siero) ADA diretti contro atezolizumab/placebo (siero)

Appendice 3

Programma di prelievo dei campioni per l'analisi farmacocinetica, di immunogenicità e dei biomarcatori (segue)

ADA = anticorpo anti-*farmaco*; *NACT* = chemioterapia neoadiuvante.

Le valutazioni tumorali potranno essere posticipate o differite rispetto al lasso temporale per tenere conto di festività, vacanze e ritardi imprevisti.

^a Plasma EDTA (acido etilendiamminotetracetico).

^b Le pazienti che porteranno a termine il periodo del trattamento in studio dovranno tornare presso il centro per sottoporsi a una visita conclusiva del trattamento a 30 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose del farmaco in studio. Le pazienti che interromperanno anticipatamente il trattamento con il farmaco in studio dovranno tornare presso il centro per sottoporsi a una visita di interruzione del trattamento 30 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose del farmaco in studio. La visita in cui la valutazione della risposta evidenzierà una progressione della malattia potrà essere designata come visita di interruzione del trattamento.

Appendice 3
Programma di prelievo dei campioni per l'analisi farmacocinetica, di immunogenicità e dei biomarcatori (segue)