

EI56768R/EX7123R

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo n. 3609497

a nome di:

Janssen Pharmaceutica NV

“Niraparib, Abiraterone acetato e prednisone per trattare il cancro della prostata”

DESCRIZIONE

CAMPO TECNICO

La presente descrizione riguarda l'uso di agenti terapeutici a piccole molecole per il trattamento di un cancro della prostata.

FONDAMENTO

R.J. Auchus et al, The Oncologist, vol. 19, n. 12, 31 ottobre 2014, concerne "Uso del prednisone con abiraterone acetato nel cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione"

Ryan C.J. et al., The Lancet Oncology, vol. 16, n. 2, febbraio 2015, riguarda "Abiraterone acetato più prednisone contro placebo più prednisone in uomini non trattati con chemioterapia con cancro prostatico metastatico resistente alla castrazione (COU-AA-302): analisi finale della sopravvivenza complessiva di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di fase 3."

US 2014/336157 riguarda metodi e composizioni per trattare il cancro con un inibitore di 17α -idrossilasi/ $C_{17,20}$ -liasi e un agente terapeutico aggiuntivo.

Gras J: Drugs of the Future, Prous Science, vol. 38, n. 10, 1 ottobre 2013, riguarda "Niraparib cloridrato. Poli [ADP-ribosio] polimerasi (PARP) inibitore, Oncolitico"

Il cancro della prostata è il tumore maligno non cutaneo più comune negli uomini e la seconda principale causa di morte negli uomini per cancro nel mondo occidentale. Il cancro della prostata deriva dalla crescita non regolata di cellule anomale nella ghiandola prostatica. Una volta che si sviluppa un tumore della prostata, gli androgeni come il testosterone promuovono la crescita del cancro della prostata. Nelle sue fasi iniziali, il cancro della prostata localizzato è spesso curabile con una terapia locale che comprende, ad esempio, la rimozione chirurgica della ghiandola prostatica e la radioterapia. Tuttavia, quando la terapia locale non riesce a curare il cancro della prostata, come succede fino a un terzo degli uomini, la malattia progredisce in una malattia metastatica incurabile (cioè una malattia in cui il cancro si è diffuso da una parte del corpo ad altre parti).

Per molti anni, lo standard di cura stabilito per uomini con cancro della prostata maligno resistente alla castrazione (mCRPC) era la chemioterapia con docetaxel. Più recentemente, abiraterone acetato (ZYTIGA®) in

combinazione con prednisone è stato approvato per il trattamento del cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione. Anche agenti mirati al recettore degli androgeni (AR), come enzalutamide (XTANDI®) sono entrati nel mercato per il trattamento del cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione. La chemioterapia a base di platino è stata provata in una serie di studi clinici su pazienti con cancro della prostata molecolarmente non selezionato con risultati limitati e tossicità significative. Tuttavia, rimane un sottogruppo di pazienti che inizialmente non rispondono o diventano refrattari (o resistenti) a questi trattamenti. Per tali pazienti non sono disponibili opzioni terapeutiche approvate.

Niraparib, 2-[4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil]indazolo-7-carbossammide, è un inibitore di poli(adenosina difosfato [ADP]-ribosio) polimerasi (PARP) disponibile per via orale, altamente selettivo, con attività contro le polimerasi di riparazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) PARP-1 e PARP-2. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: *A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination*. J Med Chem. 2015 Apr 23;58(8):3302-3314.

I PARP sono enzimi responsabili della riparazione delle rotture a singolo filamento del DNA (SSB) attraverso un processo chiamato riparazione per escissione di basi. L'inibizione di PARP porta ad un accumulo di SSB non riparati, che si traduce in stallo e collasso delle forcelle di replicazione e, di conseguenza, in rotture a doppio filamento (DSB). Normalmente, le DSB vengono riparate attraverso la ricombinazione omologa (HR). Se non riparate, le DSB provocano la morte cellulare. Quando le cellule tumorali con difetti di riparazione del DNA che coinvolgono la via HR (ad es., i geni del cancro al seno [BRCA]-1/2) vengono trattate con un inibitore di PARP, non sono in grado di riparare in modo efficiente e accurato le DSB, il che crea una condizione sintetica letale. Negli uomini con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), i tumori con anomalie di riparazione del DNA rappresentano circa 20-30% dei tumori sporadici.

Recentemente, l'inibitore di PARP, olaparib, è stato esaminato in uno studio di Fase 2 per valutare l'efficacia e la sicurezza in pazienti con mCRPC post-chemioterapia e agenti mirati all'AR. Il sequenziamento genetico ha identificato delezioni omozigoti, mutazioni deleterie, o entrambe nei geni di riparazione del DNA, inclusi, ma non limitati a BRCA-1/2, ATM, geni dell'anemia di Fanconi, e CHEK2 in campioni tumorali. Sedici pazienti su

49 hanno avuto una risposta (33%; intervallo di confidenza al 95% [CI]: 20%, 48%). La risposta è stata definita come una o più delle seguenti: risposta obiettiva, conversione di cellule tumorali circolanti (CTC), o declino dell'antigene prostatico specifico (PSA) $\leq 50\%$. Di questi 16 pazienti, 14 (88%) hanno avuto una risposta a olaparib ed erano positivi a biomarcatori per anomalie nei geni di riparazione del DNA, inclusi tutti i 7 pazienti con perdita di BRCA-2 (4 con perdita somatica bi-allelica e 3 con mutazioni della linea germinale) e 4 su 5 pazienti con aberrazioni di ATM. Al contrario, solo 2 dei 33 tumori dei pazienti negativi ai biomarcatori (6%) hanno avuto una risposta. La sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS) era significativamente più lunga nel gruppo con biomarcatore positivo rispetto al gruppo con biomarcatore negativo (mediana: 9,8 contro 2,7 mesi, rispettivamente). Anche la sopravvivenza globale (OS) è stata prolungata nel gruppo con biomarcatore positivo rispetto al gruppo con biomarcatore negativo (mediana: 13,8 mesi contro 7,5 mesi, rispettivamente). Tuttavia, rimane la necessità di terapie contro un cancro della prostata, compresi i tumori della prostata sensibili agli ormoni, *naive* agli ormoni ad alto rischio, e resistenti alla castrazione.

SOMMARIO

Nella presente vengono forniti niraparib, abiraterone acetato e prednisone (i composti rivendicati) per l'uso in metodi per il trattamento di un cancro della prostata comprendenti, costituiti da e/o costituiti essenzialmente dal somministrare a un paziente che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore di PARP come definito nelle rivendicazioni, una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore del CYP17 come definito nelle rivendicazioni e una quantità terapeuticamente efficace di un glucocorticoide come definito nelle rivendicazioni.

Nella presente sono forniti i composti rivendicati per l'uso in metodi per il trattamento di un cancro della prostata che comprendono, consistono e/o consistono essenzialmente nel somministrare a un paziente che ne ha bisogno una quantità terapeuticamente efficace di un niraparib, una quantità terapeuticamente efficace di un abiraterone acetato e una quantità terapeuticamente efficace di prednisone.

Nella presente sono forniti i composti rivendicati per l'uso in metodi per il trattamento di un cancro della prostata comprendenti, costituiti e/o costituiti essenzialmente dalla somministrazione a un paziente che ne ha bisogno, di

una quantità terapeutivamente efficace di niraparib, di una quantità terapeutivamente efficace di abiraterone acetato e una quantità terapeutivamente efficace di prednisone.

Sono inoltre fornite composizioni farmaceutiche come definite nelle rivendicazioni comprendenti, costituite da e/o costituite essenzialmente da niraparib, abiraterone acetato e prednisone in una quantità totale terapeutivamente efficace per il trattamento di un cancro della prostata in un paziente umano.

La presente descrizione fornisce anche kit comprendenti costituiti da, e/o costituiti essenzialmente da, una composizione che comprende niraparib; una composizione che comprende abiraterone acetato; e una composizione che comprende prednisone; e istruzioni stampate per la somministrazione delle composizioni a un paziente umano avente un cancro della prostata.

DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1 illustra l'effetto di niraparib e/o abiraterone sul volume del tumore in topi maschi castrati portatori di tumori VCaP.

Figura 2 illustra l'effetto di niraparib e/o abiraterone sulla sopravvivenza in topi maschi castrati portatori di tumori VCaP.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DI REALIZZAZIONI ILLUSTRATIVE

Le presenti invenzioni possono essere comprese più facilmente facendo riferimento alla seguente descrizione dettagliata, presa unitamente agli esempi allegati, che fanno parte di questa descrizione. Resta inteso che queste invenzioni non sono limitate agli specifici prodotti, metodi, condizioni o parametri qui descritti e/o mostrati, e che la terminologia qui usata ha lo scopo di descrivere particolari realizzazioni solo a titolo di esempio e non è destinata ad essere limitativa delle invenzioni rivendicate.

Come impiegati sopra e in tutta la descrizione, i seguenti termini e abbreviazioni, se non diversamente indicato, devono essere intesi con i seguenti significati.

Nella presente descrizione le forme singolari "un", "uno" e "il" includono il riferimento plurale, e il riferimento a un particolare valore numerico include almeno quel particolare valore, a meno che il contesto non indichi chiaramente altrimenti. Così, per esempio, un riferimento a "un ingrediente" è un riferimento a uno o più di tali

ingredienti e loro equivalenti noti agli esperti nella tecnica, e così via. Inoltre, quando si indica che un certo elemento "può essere" X, Y o Z, tale uso non intende escludere in tutti i casi altre scelte per l'elemento.

Quando i valori sono espressi come approssimazioni, mediante l'uso dell'antecedente "circa", si comprenderà che il particolare valore costituisce un'altra realizzazione. Come usato nella presente, "circa X" (dove X è un valore numerico) si riferisce preferibilmente a $\pm 10\%$ del valore indicato, incluso. Ad esempio, la frase "circa 8" si riferisce a un valore compreso tra 7,2 e 8,8 inclusi; come altro esempio, la frase "circa l'8%" si riferisce a un valore compreso tra il 7,2% e l'8,8%, inclusi. Ove presenti, tutti gli intervalli sono inclusivi e combinabili. Ad esempio, quando viene descritto un intervallo da "1 a 5", l'intervallo descritto dovrebbe essere interpretato come comprendente gli intervalli da "1 a 4", "da 1 a 3", "1-2", "1-2 e 4-5", "1-3 e 5" e simili. Inoltre, quando viene fornito appositamente un elenco di alternative, tale elenco può includere anche realizzazioni in cui una qualsiasi delle alternative può essere esclusa. Ad esempio, quando viene descritto un intervallo da "1 a 5", tale descrizione può supportare situazioni in cui uno qualsiasi di 1, 2, 3, 4 o 5 è escluso; quindi, una descrizione "da 1 a 5" può supportare "1 e 3-5, ma non 2", o semplicemente "in cui 2 non è incluso".

DEFINIZIONI

Come usato nella presente, e se non diversamente definito, i termini "trattare", "trattando" e "trattamento" includono l'eradicazione, la rimozione, la modifica, la gestione o il controllo di un tumore o di cellule o tessuti di cancro della prostata primari, regionali o metastatici e la minimizzazione o il ritardo della diffusione del cancro della prostata.

Come usato nella presente, e se non diversamente definito, la frase "quantità terapeutamente efficace" indica una quantità dell'agente terapeutico efficace per il trattamento di un cancro della prostata.

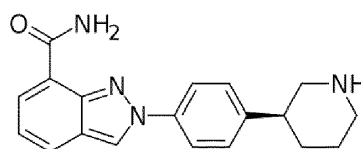
Come usata nella presente, e se non diversamente definito, la frase "terapeutica sicura" indica una quantità dell'agente terapeutico efficace per il trattamento di un cancro della prostata.

La presente invenzione riguarda, *tra l'altro*, i composti rivendicati per l'uso in metodi per il trattamento del cancro della prostata che comprendono la somministrazione a un paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeutamente efficace di niraparib, abiraterone acetato e prednisone. Come accennato sopra, le attuali opzioni

terapeutiche per gli uomini con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) che migliorano la sopravvivenza e limitano la progressione includono la chemioterapia a base di taxani e agenti mirati al recettore degli androgeni come apalutamide ed enzalutamide (XTANDI®). Tuttavia, rimane un sottogruppo di pazienti che inizialmente non rispondono o diventano refrattari a questi trattamenti. Per tali pazienti non sono disponibili opzioni terapeutiche approvate.

In risposta all'insulto genotossico, le poli (adenosina difosfato [ADP]-ribosio) polimerasi (PARP) reclutano proteine che promuovono la riparazione del DNA. Studi recenti hanno osservato un duplice ruolo per PARP nel supportare l'attività del recettore degli androgeni, oltre alla facilitazione della riparazione del DNA. Cioè, i modelli di CRPC hanno mostrato una marcata sovra-regolazione dell'attività PARP. Di conseguenza, l'inibizione di PARP nei modelli preclinici ha potenziato gli effetti antitumorali della castrazione e ha ritardato l'insorgenza della resistenza alla castrazione. Inoltre, colture *ex vivo* di tumore prostatico umano primario hanno rivelato una significativa risposta antitumorale all'inibizione di PARP, che era correlata con una ridotta attività del recettore degli androgeni. Allo stesso modo, nei modelli preclinici, nei test di formazione di colonie è stata osservata una marcata diminuzione della sopravvivenza delle cellule co-trattate con l'anti-androgeno, bicalutamide, e un inibitore di ATM rispetto a quelle trattate con la sola bicalutamide o con un inibitore di ATM. Data la capacità della segnalazione del recettore degli androgeni di rimanere dopo la terapia di castrazione in CRPC, i presenti inventori hanno identificato un ruolo importante per la potenziale sinergia dell'inibizione di PARP e dell'antagonismo del recettore degli androgeni.

Il niraparib, illustrato di seguito, è un inibitore di poli (adenosina difosfato [ADP]-ribosio) polimerasi (PARP) disponibile per via orale, altamente selettivo, con una potente attività contro le polimerasi di riparazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) PARP-1 e PARP-2.



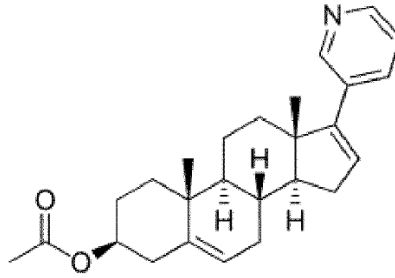
Niraparib

La preparazione di niraparib, 2-[4-[(3S)-piperidin-3-il]fenil]indazolo-7-carbossammide, è descritta nei brevetti U.S.A. n. 8.071.623 e 8.436.185. Niraparib è in fase di studio per il trattamento di tumori ovarici, mammari e prostatici in pazienti con anomalie di riparazione del DNA.

In linee cellulari tumorali che sono state silenziate per i geni BRCA-1 o BRCA-2, o che hanno mutazioni di BRCA-1 e BRCA-2, niraparib dimostra attività antiproliferativa dovuta all'arresto del ciclo cellulare, seguito da apoptosi. Inoltre, studi *in vivo* sui topi hanno dimostrato che niraparib ha attività antitumorale contro i tumori al seno con carenza di BRCA-1, al pancreas e alle ovaie con carenza di BRCA-2.

Niraparib non è un potente inibitore o induttore degli enzimi del citocromo P450 (CYP); pertanto, si ritiene che abbia un basso potenziale di causare interazioni farmaco-farmaco (DDI). Tuttavia, i dati preclinici mostrano che niraparib ha un potenziale moderato di indurre gli enzimi CYP1A2. Niraparib è un farmaco a bassa *clearance*, e *in vitro* è stato osservato un metabolismo limitato con coinvolgimento di più enzimi metabolici (sia CYP che non-CYP). Pertanto, non sono attesi cambiamenti importanti nella farmacocinetica (PK) di niraparib quando co-somministrato con modulatori degli enzimi CYP. Niraparib è un substrato della glicoproteina P. Negli studi sugli animali è stata osservata la distribuzione di niraparib nel sistema nervoso centrale (SNC); tuttavia, niraparib non ha avuto alcun effetto sulla funzione neurologica in uno studio sulla sicurezza del sistema nervoso centrale condotto su topi coscienti. L'intervallo QTc non è stato influenzato nei cani anestetizzati; tuttavia, la pressione arteriosa media, la frequenza cardiaca e l'intervallo cardiaco QRS erano aumentati. In studi di tossicità a dosi ripetute su ratti e cani, sono state osservate tossicità ematologiche che si sono risolte entro la fine del periodo di recupero (in genere da 15 a 28 giorni).

Sebbene niraparib sia preferito, nella presente è anche descritto qualsiasi inibitore di PARP, come talazoparib, rucaparib, olaparib, iniparib, talazoparib e veliparib. Abiraterone acetato (disponibile con il nome commerciale ZYTIGA®), illustrato di seguito, è un inibitore di 17 α -idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17) che blocca la biosintesi degli androgeni nei testicoli, nella ghiandola surrenale e nel tumore alla prostata.



Abiraterone acetato

L'abiraterone, il metabolita attivo dell'abiraterone acetato, inibisce CYP17A1, che si manifesta come due enzimi, 17 α -idrossilasi (IC_{50} = 2,5 nM) e 17,20-liasi (IC_{50} = 15 nM) (sei volte più selettivo per inibizione della 17 α -idrossilasi sulla 17,20-liasi) che sono espressi nei tessuti tumorali testicolari, surrenali e prostatici. Il CYP17 catalizza due reazioni sequenziali: (1) la conversione del pregnenolone e del progesterone nei loro derivati 17 α -ossidrilici mediante la sua attività 17 α -idrossilasica e (2) la successiva formazione di deidroepiandrosterone (DHEA) e androstenedione, rispettivamente, mediante la sua attività 17,20-liasica. DHEA e androstenedione sono androgeni e precursori del testosterone. L'inibizione dell'attività di CYP17 da parte di abiraterone diminuisce quindi i livelli circolanti di androgeni come DHEA, testosterone e diidrotestosterone (DHT).

La somministrazione di abiraterone acetato ha la capacità di abbassare i livelli di testosterone circolante a meno di 1 ng/dL (*cioè*, non rilevabile), e queste concentrazioni sono molto inferiori a quelle raggiunte dalla castrazione (20 ng/dL). È stato osservato che l'aggiunta degli effetti della somministrazione di abiraterone acetato alla castrazione riduce i livelli di DHT dell'85%, DHEA del 97-98% e androstenedione del 77-78% rispetto alla sola castrazione.

Niraparib e abiraterone acetato possono anche essere somministrati o combinati con prednisone. Niraparib e abiraterone acetato e il prednisone possono essere somministrati nella stessa o in diverse composizioni. Esempi di steroidi includono idrocortisone, prednisone, prednisolone, metil-prednisolone o desametasone. La quantità di prednisone somministrata è una quantità sufficiente per trattare il cancro della prostata sia somministrato da solo che in combinazione con niraparib e abiraterone acetato.

In una realizzazione, nella presente vengono forniti i composti rivendicati per l'uso in metodi e composizioni

comprendenti niraparib, abiraterone acetato e uno steroide, in particolare un corticosteroide, o più in particolare un glucocorticoide come definito nelle rivendicazioni. Gli steroidi includono (1) idrocortisone (cortisolo; cypionate (ad es. CORTEF), orale; iniezione di fosfato di sodio (HYDROCORTONE PHOSPHATE); succinato di sodio (ad es. A-HYDROCORT, Solu-CORTEF); cortisone acetato per via orale o forme di iniezione, ecc.), (2) desametasone (es. Decadron, orale; iniezione Decadron-LA, ecc.), (3) prednisolone (es. Delta-CORTEF, prednisolone acetato (ECONOPRED), prednisolone sodio fosfato (HYDELTRASOL), prednisolone tebutato (HYDELTRA- TBA, ecc.)), o (4) prednisone DELTASONE, ecc.) e loro combinazioni. Si veda, ad esempio, GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 10a EDIZIONE 2001. In una realizzazione specifica, sono contemplate forme di dosaggio orali solide a singola unità che comprendono una quantità da circa 50 mg a circa 300 mg di abiraterone acetato e una quantità da circa 0,5 mg a circa 3,0 mg di uno steroide come definito nelle rivendicazioni in una singola composizione, opzionalmente con eccipienti, veicoli, diluenti, ecc. Ad esempio, la forma di dosaggio unitaria singola può comprendere circa 250 mg di abiraterone acetato e circa 1,0 mg, 1,25 mg, 1,5 mg o 2,0 mg di uno steroide come definito nelle rivendicazioni. L'abiraterone acetato è indicato per l'uso in combinazione con il prednisone come trattamento del cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione.

Secondo la presente invenzione, il paziente a cui vengono somministrati il niraparib, l'abiraterone acetato e il prednisone può avere un cancro della prostata sensibile agli ormoni, un cancro della prostata localizzato non sensibile agli ormoni ad alto rischio, o un cancro della prostata resistente alla castrazione. La maggior parte, ma non tutti, i cancri della prostata sono adenocarcinomi e il paziente può avere un adenocarcinoma o un cancro della prostata a base di sarcoma. In ognuno di questi casi, il cancro della prostata può essere metastatico.

Il paziente può essere stato sottoposto a uno o più altri tipi di trattamento per il cancro della prostata prima della prima dose di niraparib, abiraterone acetato e prednisone. Ad esempio, il paziente potrebbe essere stato sottoposto a chemioterapia a base di taxani prima di somministrare una prima dose di niraparib, abiraterone acetato e prednisone. In aggiunta o in alternativa, il paziente può essere stato sottoposto ad almeno una linea di terapia mirata al recettore degli androgeni prima di somministrare una prima dose di niraparib, abiraterone

acetato e prednisone. Il periodo di tempo tra la fine dell'altro trattamento e la somministrazione di niraparib, abiraterone acetato e prednisone secondo la presente invenzione può essere di anni, mesi, settimane, giorni, un solo giorno o meno di 24 ore.

Il niraparib, l'abiraterone acetato e/o il prednisone possono essere somministrati al paziente in un'unica composizione, come una singola pillola (ad esempio, una compressa o una capsula), un'iniezione in bolo o simili. In alternativa, niraparib, abiraterone acetato e prednisone possono essere somministrati al paziente separatamente, *cioè* in modo tale che niraparib, abiraterone acetato e prednisone siano fisicamente separati l'uno dall'altro prima della somministrazione. Ad esempio, il niraparib abiraterone acetato può essere somministrato in una prima forma di dosaggio, mentre il prednisone viene somministrato al paziente in una seconda forma di dosaggio separata, oppure il niraparib, l'abiraterone acetato e il prednisone possono essere somministrati in forme di dosaggio separate. Quando il niraparib, l'abiraterone acetato e il prednisone vengono somministrati al paziente separatamente, il periodo di tempo tra le rispettive somministrazioni è preferibilmente minimo (ad es., meno di circa 6 ore) o effettivamente nullo (ad es., come quando il paziente ingerisce due forme di dosaggio contemporaneamente, una delle forme di dosaggio contenenti il niraparib e le altre rispettive forme di dosaggio contenenti abiraterone acetato e prednisone), ma può durare circa un minuto, circa 2 minuti, circa 3 minuti, circa 5 minuti, circa 7 minuti, circa 10 minuti, circa 15 minuti, circa 20 minuti circa 25 minuti, circa 30 minuti, circa 40 minuti, circa 45 minuti, circa 50 minuti, circa 60 minuti, circa 70 minuti, circa 80 minuti, circa 90 minuti, circa 2 ore, circa 3 ore, circa 4 ore, circa 5 ore, circa 6 ore, circa 7 ore, circa 8 ore, circa 9 ore, circa 10 ore, circa 12 ore, circa 13 ore, circa 14 ore o circa 15 ore. Composizioni farmaceutiche comprendenti niraparib, abiraterone acetato e prednisone, o tutti e tre, sono descritte più completamente di seguito.

La somministrazione di niraparib, abiraterone acetato e prednisone può avvenire una volta al giorno. In altre parole, il niraparib può essere somministrato una volta al giorno, l'abiraterone acetato può essere somministrato una volta al giorno e il prednisone può essere somministrato una volta al giorno. In alcuni casi, la somministrazione una volta al giorno include la somministrazione di una singola composizione comprendente niraparib, abiraterone acetato e prednisone al paziente una volta al giorno. In altre realizzazioni, la

somministrazione una volta al giorno include la somministrazione di una singola composizione comprendente il niraparib al paziente una volta al giorno, la somministrazione di una seconda composizione comprendente l'abiraterone acetato al paziente una volta al giorno e la somministrazione di una terza composizione comprendente il prednisone al paziente una volta al giorno. La somministrazione una volta al giorno può in alternativa includere la somministrazione al paziente di una o più composizioni che costituiscono nel complesso il dosaggio giornaliero di niraparib durante un singolo periodo di un giorno, la somministrazione al paziente di una o più composizioni che costituiscono complessivamente il dosaggio una volta al giorno dell'abiraterone acetato durante un periodo di un solo giorno, e la somministrazione di due o più composizioni che costituiscono un dosaggio due o più volte al giorno del prednisone. Ad esempio, il niraparib può essere somministrato al paziente in una singola composizione una volta al giorno, mentre l'abiraterone acetato viene somministrato al paziente sotto forma di due o più forme di dosaggio separate una volta al giorno, e il prednisone viene somministrato al paziente sotto forma di due o più forme di dosaggio separate una volta al giorno. È contemplato qualsiasi regime di dosaggio coperto dalla suddetta descrizione.

La quantità di niraparib che viene somministrata al paziente può essere da circa 30 a circa 400 mg/giorno, da circa 50 a circa 350 mg/giorno, da circa 75 a circa 325 mg/giorno, da circa 100 a circa 300 mg/giorno, da circa 100 a circa 275 mg/giorno, da circa 125 a circa 250 mg/giorno, da circa 150 a circa 225 mg/giorno, da circa 175 a circa 225 mg/giorno, o da circa 190 a circa 210 mg/giorno, o, circa 30, circa 40, circa 50, circa 60, circa 70, circa 80, circa 90, circa 100, circa 110, circa 120, circa 130, circa 140, circa 150, circa 160, circa 170, circa 180, circa 190, circa 200, circa 210, circa 220, circa 230, circa 240, circa 250, circa 260, circa 270, circa 280, circa 290, circa 300, circa 310, circa 320, circa 330, circa 340 o circa 350 mg/giorno.

La quantità di abiraterone acetato che viene somministrata al paziente può essere da circa 500 a circa 1500 mg/giorno, da circa 600 a circa 1300 mg/giorno, da circa 700 a circa 1200 mg/giorno, da circa 800 a circa 1200 mg/giorno, da circa 900 a circa 1100 mg/giorno, da circa 950 a circa 1050 mg/giorno, o può essere di circa 500, circa 600, circa 700, circa 750, circa 800, circa 850, circa 875, circa 900, circa 925, circa 950, circa 1000, circa 1025, circa 1050, circa 1075, circa 1100 o circa 1125 mg/giorno.

La quantità di prednisone che viene somministrata al paziente può essere da circa 1 a circa 25 mg/giorno, da circa 2 a circa 23 mg/giorno, da circa 3 a circa 20 mg/giorno, da circa 4 a circa 18 mg/giorno, da circa 5 a circa 15 mg/giorno, da circa 6 a circa 12 mg/giorno, da circa 7 a circa 11 mg/giorno, da circa 8 a circa 11 mg/giorno, da circa 9 a circa 11 mg/giorno, o può essere di circa 1, circa 2, circa 3, circa 4, circa 5, circa 6, circa 7, circa 8, circa 9, circa 10, circa 11, circa 12, circa 13, circa 14, circa 15, circa 16, circa 17, circa 18, circa 19, circa 20, circa 21, circa 22, circa 23, circa 24 o circa 25 mg/giorno.

La presente invenzione può includere la somministrazione del niraparib, dell'abiraterone acetato e del prednisone al paziente per più giorni, settimane, mesi o anni. Preferibilmente, la somministrazione del niraparib e dell'abiraterone acetato avviene una volta al giorno e la somministrazione del prednisone avviene due volte al giorno. La quantità di niraparib, di abiraterone acetato e di prednisone può essere costante nel tempo (*cioè* di giorno in giorno) o può essere aumentata o diminuita nel tempo. Ad esempio, la quantità di niraparib, abiraterone acetato e prednisone, o due o tutti e tre di questi, che viene somministrata per giorno può essere aumentata o diminuita dopo un giorno di somministrazione, dopo alcuni giorni di somministrazione, dopo una settimana di somministrazione, dopo, e la nuova quantità di dosaggio può essere mantenuta per qualsiasi periodo di tempo desiderato, *ad esempio* giorni, settimane o mesi, o può essere successivamente aumentata o diminuita dopo l'intervallo desiderato. In questo modo, la presente invenzione può includere l'aumento del dosaggio di niraparib (*ad esempio*, la quantità di niraparib che viene somministrata una volta al giorno) almeno una volta nel tempo. La presente invenzione può anche o in alternativa includere l'aumento del dosaggio di abiraterone acetato (*per esempio*, la quantità di abiraterone acetato che viene somministrata una volta al giorno) almeno una volta nel tempo. La presente invenzione può anche o in alternativa includere l'aumento del dosaggio di prednisone (*ad esempio*, la quantità totale di prednisone che viene somministrata su base giornaliera) almeno una volta nel tempo. La quantità di aumento o diminuzione può essere espressa in termini di percentuale e, in tali circostanze, la quantità di un singolo episodio di aumento o diminuzione può essere di circa 5%, circa 10%, circa 15%, circa 20%, circa 25%, circa 30%, circa 35%, circa 40%, circa 45%, circa 50%, circa 55%, circa 60%, circa 65%, circa 70%, circa 80%, circa 85%, circa 90%, circa 95%, circa 100% o superiore a circa 100%.

In alcune realizzazioni, i composti rivendicati sono per l'uso in metodi per il trattamento di un cancro della prostata in cui una quantità terapeuticamente efficace di inibitore di PARP, che è niraparib, un inibitore di 17α -idrossilasi/C17,20-liasi, che è abiraterone acetato (cioè, 3β -acetossi-17-(3-piridil)androsta-5,16-diene), e un glucocorticoide, che è il prednisone, vengono somministrati a un paziente, per esempio, un paziente che ne ha bisogno, in combinazione con un quantità terapeuticamente efficace di almeno un agente terapeutico aggiuntivo comprendente, ma non limitato a, un agente antitumorale o uno steroide. Tali metodi possono anche fornire un trattamento efficace per le persone con un cancro refrattario, comprese le persone che sono attualmente sottoposte a un trattamento per il cancro. Pertanto, in alcune realizzazioni, l'invenzione è diretta al trattamento di un cancro della prostata resistente in un paziente, in cui una quantità terapeuticamente efficace di inibitore di 17α -idrossilasi/C17,20-liasi come definito nelle rivendicazioni viene somministrata a un paziente che sta attualmente ricevendo un agente antitumorale.

In tali composizioni, il niraparib può essere presente in una quantità che è di per sé terapeuticamente efficace, l'abiraterone acetato può essere presente in una quantità che è di per sé terapeuticamente efficace, il prednisone può essere presente in una quantità che è di per sé terapeuticamente efficace, o possono essere valide due o più di queste condizioni. In altre realizzazioni, la quantità totale di niraparib, abiraterone acetato e prednisone quando considerati insieme possono rappresentare una quantità terapeuticamente efficace, *cioè* la quantità di niraparib non sarebbe terapeuticamente efficace di per sé, la quantità di abiraterone acetato non sarebbe terapeuticamente efficace di per sé, e la quantità di prednisone non sarebbe terapeuticamente efficace di per sé. La "quantità terapeuticamente efficace" ai fini delle presenti composizioni è definita come descritto sopra.

Le composizioni contenenti i principi attivi possono essere in una forma adatta all'uso orale, ad esempio, come compresse, pastiglie, losanghe, sospensioni acquose o oleose, polveri o granuli disperdibili, emulsioni, capsule rigide o molli, o sciroppi o elisir.

Le composizioni destinate all'uso orale possono essere preparate secondo qualsiasi metodo noto nella tecnica per la produzione di composizioni farmaceutiche, e tali composizioni possono contenere uno o più agenti scelti dal gruppo costituito da agenti dolcificanti, agenti aromatizzanti, agenti coloranti e agenti conservanti al fine di

fornire preparazioni farmaceuticamente eleganti e appetibili. Le compresse contengono i principi attivi in miscela con eccipienti non tossici accettabili farmaceuticamente che sono adatti per la produzione di compresse. Questi eccipienti possono essere per esempio diluenti inerti, come carbonato di calcio, carbonato di sodio, lattosio, fosfato di calcio o fosfato di sodio; agenti granulanti e disgreganti, per esempio cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, amido di mais o acido alginico; agenti leganti, per esempio amido, gelatina, polivinilpirrolidone o gomma arabica, e agenti lubrificanti, per esempio stearato di magnesio, acido stearico o talco. Le compresse possono essere non rivestite oppure possono essere rivestite mediante tecniche note per mascherare il gusto sgradevole del farmaco, o ritardare la disintegrazione e l'assorbimento nel tratto gastrointestinale e quindi fornire un'azione prolungata per un periodo più lungo. Ad esempio, si può impiegare un materiale di mascheramento del gusto solubile in acqua come idrossipropil-metilcellulosa o idrossipropilcellulosa, o un materiale ritardante come etilcellulosa, acetato butirrato di cellulosa.

Le formulazioni per uso orale possono anche essere presentate come capsule di gelatina dura in cui gli ingredienti attivi sono miscelati con un diluente solido inerte, ad esempio carbonato di calcio, fosfato di calcio o caolino, o come capsule di gelatina molle in cui gli ingredienti attivi sono miscelati con veicolo solubile in acqua come polietilenglicole o un mezzo oleoso, per esempio olio di arachidi, paraffina liquida o olio di oliva.

Le sospensioni acquose contengono i principi attivi in miscela con eccipienti adatti alla produzione di sospensioni acquose. Tali eccipienti sono agenti sospendenti, ad esempio sodio carbossimetilcellulosa, metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, alginato di sodio, polivinilpirrolidone, gomma adragante e gomma arabica; agenti disperdenti o bagnanti possono essere un fosfatide naturale, per esempio lecitina, o prodotti di condensazione di un ossido di alchilene con acidi grassi, per esempio stearato di poliossietilene, o prodotti di condensazione di ossido di etilene con alcoli alifatici a catena lunga, per esempio eptadecaetilenossietanale, o prodotti di condensazione prodotti di ossido di etilene con esteri parziali derivati da acidi grassi e un exitolo come poliossietilene sorbitolo monoleato, o prodotti di condensazione di ossido di etilene con esteri parziali derivati da acidi grassi e anidridi di exitolo, per esempio polietilene sorbitano monoleato. Le sospensioni acquose possono inoltre contenere uno o più conservanti, ad esempio etile, o n-propile p-idrossibenzoato, uno o più

coloranti, uno o più aromatizzanti e uno o più dolcificanti, come saccarosio, saccarina o aspartame.

Le sospensioni oleose possono essere formulate sospendendo i principi attivi in un olio vegetale, ad esempio olio di arachidi, olio di oliva, olio di sesamo o olio di cocco, o in olio minerale come paraffina liquida. Le sospensioni oleose possono contenere un agente addensante, per esempio cera d'api, paraffina dura o alcol cetilico. Agenti dolcificanti come quelli indicati sopra, e agenti aromatizzanti possono essere aggiunti per fornire una preparazione orale appetibile. Queste composizioni possono essere conservate mediante l'aggiunta di un antiossidante come idrossianisolo butilato o alfa-tocoferolo.

Le polveri e i granuli disperdibili adatti alla preparazione di una sospensione acquosa mediante l'aggiunta di acqua forniscono i principi attivi in miscela con un agente disperdente o bagnante, un agente sospendente e uno o più conservanti. Adatti agenti disperdenti o bagnanti e agenti sospendenti sono illustrati da quelli già menzionati sopra. Possono anche essere presenti altri eccipienti, ad esempio agenti dolcificanti, aromatizzanti e coloranti. Queste composizioni possono essere conservate mediante l'aggiunta di un antiossidante come l'acido ascorbico.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono anche essere sotto forma di emulsione olio-in-acqua. La fase oleosa può essere un olio vegetale, ad esempio olio di oliva o olio di arachidi, oppure un olio minerale, ad esempio paraffina liquida o loro miscele. Agenti emulsionanti adatti possono essere fosfatidi presenti in natura, ad esempio lecitina di semi di soia, ed esteri o esteri parziali derivati da acidi grassi e anidridi di exitolo, ad esempio monoleato di sorbitano, e prodotti di condensazione di detti esteri parziali con ossido di etilene, ad esempio poliossietilene sorbitano monoleato. Le emulsioni possono anche contenere dolcificanti, agenti aromatizzanti, conservanti e antiossidanti.

Gli sciroppi e gli elisir possono essere formulati con agenti dolcificanti, ad esempio glicerolo, glicole propilenico, sorbitolo o saccarosio. Tali formulazioni possono anche contenere un emolliente, un conservante, agenti aromatizzanti e coloranti e antiossidanti.

Le composizioni farmaceutiche possono essere sotto forma di una soluzione acquosa iniettabile sterile. Tra i veicoli e i solventi accettabili che possono essere impiegati vi sono, per esempio, acqua, soluzione di Ringer e soluzione isotonica di cloruro di sodio.

La preparazione iniettabile sterile può anche essere una microemulsione olio-in-acqua iniettabile sterile in cui i principi attivi sono disciolti nella fase oleosa. Ad esempio, gli ingredienti attivi possono essere prima sciolti in una miscela di olio di semi di soia e lecitina. La soluzione oleosa viene poi introdotta in una miscela di acqua e glicerolo e lavorata per formare una microemulsione.

Le soluzioni o microemulsioni iniettabili possono essere introdotte nel flusso sanguigno di un paziente mediante iniezione in bolo locale. In alternativa, può essere vantaggioso somministrare la soluzione o microemulsione in modo tale da mantenere costante la concentrazione circolante del presente composto. Per mantenere tale concentrazione costante, può essere usato un dispositivo di somministrazione endovenosa continua. Un esempio di tale dispositivo è la pompa endovenosa Deltec CADD-PLUS™ modello 5400.

Le composizioni farmaceutiche possono essere sotto forma di una sospensione acquosa o oleosa iniettabile sterile per somministrazione intramuscolare e sottocutanea. Tale sospensione può essere formulata secondo la tecnica nota usando quegli opportuni agenti disperdenti o bagnanti e sospendenti che sono stati menzionati sopra.

La preparazione iniettabile sterile può anche essere una soluzione o sospensione iniettabile sterile in un diluente o solvente non tossico accettabile per via parenterale, per esempio come una soluzione in 1,3-butandiolo. Inoltre, oli fissi sterili vengono impiegati convenzionalmente come solvente o mezzo di sospensione. A tale scopo può essere impiegato qualsiasi olio fisso blando, inclusi mono- o digliceridi sintetici. Inoltre, gli acidi grassi come l'acido oleico trovano impiego nella preparazione di iniettabili.

Le composizioni comprendenti niraparib, abiraterone acetato e prednisone possono anche essere somministrate sotto forma di supposte per la somministrazione rettale del farmaco. Queste composizioni possono essere preparate miscelando il farmaco con un adatto eccipiente non irritante che è solido a temperature ordinarie ma liquido alla temperatura rettale e quindi fonderà nel retto per rilasciare il farmaco. Tali materiali includono burro di cacao, gelatina glicerinata, oli vegetali idrogenati, miscele di polietilenglicoli di vari pesi molecolari, ed esteri di acidi grassi di polietilenglicole.

Per uso topico si impiegano creme, unguenti, gelatine, soluzioni o sospensioni, e simili, contenenti i presenti composti. Ai fini della presente descrizione, l'applicazione topica includerà collutori e gargarismi.

Le composizioni comprendenti niraparib, abiraterone acetato e prednisone possono essere somministrate in forma intranasale tramite l'uso topico di veicoli intranasali e dispositivi di somministrazione adatti, o tramite vie transdermiche, usando quelle forme di cerotti cutanei transdermici ben note a coloro che sono esperti nella tecnica. Per essere somministrato sotto forma di un sistema di rilascio transdermico, la somministrazione del dosaggio sarà, naturalmente, continua piuttosto che intermittente durante tutto il regime di dosaggio.

Quando le composizioni comprendenti niraparib, abiraterone acetato e prednisone vengono somministrate a un paziente, il livello di dosaggio selezionato per ciascun farmaco dipenderà da una varietà di fattori tra cui, ma non solo, l'attività del particolare composto, la gravità dei sintomi dell'individuo, la via di somministrazione, il tempo di somministrazione, il tasso di escrezione del composto, la durata del trattamento, altri farmaci, composti e/o materiali usati in combinazione e l'età, il sesso, il peso, condizione, salute generale e precedente anamnesi del paziente. La quantità di niraparib, la quantità di abiraterone acetato e la quantità di prednisone e la via di somministrazione saranno infine a discrezione del medico, sebbene generalmente il dosaggio sarà tale da raggiungere concentrazioni locali nel sito di azione che raggiungano l'effetto desiderato senza causare sostanziali effetti collaterali dannosi o deleteri.

Le composizioni possono comprendere, ad esempio, da circa 100 a circa 350 mg di niraparib, da circa 100 a circa 1500 mg di abiraterone acetato e da circa 2 a circa 15 mg di prednisone.

Ad esempio, le presenti composizioni possono includere niraparib in una quantità, per esempio, da 100 a circa 350 mg, da circa 100 a circa 340 mg, da circa 125 a circa 340 mg, da circa 150 a circa 325 mg, da circa 175 a circa 325 mg, da circa 200 a circa 300 mg, o può essere di circa 100, circa 110, circa 120, circa 130, circa 140, circa 150, circa 160, circa 170, circa 180, circa 190, circa 200, circa 210, circa 220, circa 230, circa 240, circa 250, circa 260, circa 270, circa 280, circa 290, circa 300, circa 310, circa 320, circa 330, circa 340 o circa 350 mg.

Le presenti composizioni possono anche includere abiraterone acetato in una quantità, ad esempio, da circa 100 a circa 1500 mg, da circa 125 a circa 1400 mg, da circa 150 a circa 1300 mg, da circa 175 a circa 1200 mg, da circa 200 a da circa 1175 mg, da circa 225 a circa 1150 mg, da circa 250 a circa 1100 mg, da circa 250 a circa

1075 mg, da circa 250 a circa 1050 mg, da circa 250 a circa 1000 mg, da circa 300 a circa 950 mg, da circa 350 a circa 900 mg, da circa 400 a circa 850 mg, da circa 450 a circa 800 mg, o da circa 500 a circa 700 mg, o può essere di circa 100, circa 150, circa 175, circa 200, circa 225, circa 250, circa 275, circa 300, circa 325, circa 350, circa 375, circa 400, circa 450, circa 500, circa 550, circa 600, circa 650, circa 700, circa 750, circa 800, circa 850, circa 900, circa 950, circa 1000, circa 1050, circa 1100, circa 1150, circa 1200, circa 1250, circa 1300, circa 1350, circa 1400, circa 1450 o circa 1500 mg.

Le presenti composizioni possono anche includere prednisone in una quantità, per esempio, di circa 2 circa 15 mg, da circa 2 a circa 14, da circa 3 a circa 13, da circa 4 a circa 12, da circa 5 a circa 11, circa 5 a circa 10, da circa 6 a circa 11, da circa 7 a circa 11, da circa 8 a circa 11, da circa 9 a circa 11, o può essere di circa 2, circa 3, circa 4, circa 5, circa 6, circa 7, circa 8, circa 9, circa 10, circa 11, circa 12, circa 13, circa 14 o circa 15 mg.

Nella presente sono anche descritti kit che includono una composizione che comprende niraparib, una composizione che comprende abiraterone acetato, una composizione che comprende prednisone, e una istruzioni stampate per la somministrazione delle composizioni a un paziente umano affetto da cancro della prostata. Le istruzioni stampate possono fornire istruzioni per la somministrazione delle rispettive composizioni una volta al giorno, due volte al giorno o più volte al giorno. Ad esempio, le istruzioni stampate possono fornire istruzioni per la somministrazione della composizione comprendente niraparib e la composizione comprendente abiraterone acetato a un paziente umano affetto da cancro della prostata una volta al giorno e per la somministrazione della composizione comprendente prednisone al paziente umano due volte al giorno.

Nei presenti kit, la composizione che comprende niraparib, la composizione che comprende abiraterone acetato e la composizione che comprende prednisone possono rappresentare composizioni separate, o due o più tra la composizione che comprende niraparib, la composizione che comprende abiraterone acetato, e la composizione che comprende il prednisone possono essere la stessa. In altre parole, in quest'ultima condizione, i presenti kit comprendono una composizione secondo la presente descrizione che comprende due o tutti tra niraparib, abiraterone acetato e prednisone come descritto sopra. Indipendentemente dal fatto che la composizione che comprende niraparib, la composizione che comprende abiraterone acetato e la composizione che comprende

prednisone rappresentino rispettivamente composizioni separate o meno, le rispettive composizioni possono avere le caratteristiche sopra descritte per le composizioni farmaceutiche oggetto dell'invenzione. Pertanto, la composizione o le composizioni dei presenti kit possono essere configurate per qualsiasi via di somministrazione desiderata e contenere qualsiasi eccipiente, additivo e quantità dei rispettivi farmaci secondo la descrizione precedente, ad esempio, le rispettive composizioni possono comprendere, per esempio, da circa 100 a circa 350 mg di niraparib, da circa 100 a circa 1500 mg di abiraterone acetato, e da circa 2 a circa 15 mg di prednisone (o qualsiasi combinazione di questi) secondo la precedente descrizione riguardante le presenti composizioni.

In alcuni casi, la composizione che comprende abiraterone acetato è una forma di dosaggio configurata per la somministrazione orale a un paziente (*cioè*, una forma di dosaggio orale), la composizione che comprende il prednisone è una forma di dosaggio configurata per la somministrazione orale a un paziente, e la composizione che comprende niraparib è una forma di dosaggio configurata per la somministrazione orale a un paziente, e il kit include da due a cinque delle forme di dosaggio comprendenti abiraterone acetato per ciascuna forma di dosaggio comprendente niraparib, e da una a tre delle forme di dosaggio comprendenti prednisone per tutte le forme di dosaggio comprendenti niraparib. Di conseguenza, il regime di somministrazione previsto per tali kit sarebbe quello di somministrare una delle forme di dosaggio comprendenti niraparib ogni due-cinque delle forme di dosaggio comprendenti abiraterone acetato e ogni una-tre delle forme di dosaggio comprendenti il prednisone che vengono somministrate a un paziente. Ad esempio, la somministrazione una volta al giorno associata a tali kit può comprendere la somministrazione di una singola forma di dosaggio, come una capsula, comprendente niraparib, da due a cinque delle forme di dosaggio comprendenti abiraterone acetato e da una a tre delle forme di dosaggio comprendenti prednisone. In tali casi, le rispettive forme di dosaggio comprendenti abiraterone acetato e prednisone possono contenere individualmente meno abiraterone acetato e prednisone di quanto fornirebbe una dose terapeuticamente efficace, ma, poiché sono destinate ad essere assunte rispettivamente in gruppi da due a cinque o da uno a tre, la combinazione delle forme di dosaggio da due a cinque o da una a tre rappresenterebbe una quantità terapeuticamente efficace di abiraterone acetato e prednisone, rispettivamente. In una realizzazione, la somministrazione associata ai presenti kit comprende la

somministrazione di una singola forma di dosaggio comprendente niraparib, quattro forme di dosaggio comprendenti abiraterone acetato, e due forme di dosaggio comprendenti prednisone.

In alcuni casi, uno o più tra niraparib, abiraterone acetato e prednisone vengono somministrati in un regime di più volte al giorno, e uno o entrambi gli altri tra niraparib, abiraterone acetato e prednisone vengono somministrati su un una volta al giorno. Ad esempio, il niraparib e l'abiraterone acetato possono essere somministrati una volta al giorno, mentre il prednisone viene somministrato due o tre volte al giorno. Una realizzazione comporta la somministrazione di niraparib e abiraterone acetato una volta al giorno e la somministrazione di prednisone due volte al giorno. In una particolare realizzazione, la somministrazione associata ai presenti kit comprende la somministrazione di una singola forma di dosaggio comprendente niraparib, quattro forme di dosaggio comprendenti abiraterone acetato, e due forme di dosaggio comprendenti prednisone, in cui il niraparib e l'abiraterone acetato vengono somministrati una volta al giorno (*cioè*, ciascuna delle forme di dosaggio separate viene somministrata insieme in un singolo caso), e il prednisone viene somministrato due volte al giorno (*cioè*, una delle forme di dosaggio che include il prednisone viene somministrata in un determinato momento durante un particolare giorno, e la seconda delle forme di dosaggio che include il prednisone viene somministrata in un momento successivo durante un giorno particolare, come quattro ore, cinque ore, sei ore, sette ore, otto ore, nove ore, 10 ore, 11 ore o 12 ore dopo).

A seconda di quale dei precedenti regimi di somministrazione, o di un altro regime, si applica, le istruzioni stampate forniranno una guida appropriata per fornire la somministrazione una volta al giorno della composizione o delle composizioni che sono incluse nel kit.

La presente invenzione è inoltre definita nei seguenti esempi. Si deve comprendere che questi esempi, pur indicando realizzazioni preferite dell'invenzione, sono forniti solo a titolo illustrativo e non devono essere interpretati come limitativi delle rivendicazioni allegate.

ESEMPI

Esempio 1 - Terapia combinata con valutazione del paziente

Niraparib viene fornito come capsule o compresse da 200 mg per la somministrazione orale una volta al giorno a

un paziente, abiraterone acetato viene fornito come capsule o compresse (4 × 250 mg, dose totale 1000 mg) per la somministrazione orale una volta al giorno, e prednisone viene fornito in compresse o capsule (2 × 5 mg) per somministrazione orale due volte al giorno (una compressa da 5 mg ciascuna due volte al giorno). La somministrazione di niraparib inizia con una dose di partenza di 200 mg una volta al giorno, il 67% dell'attuale dose clinica per niraparib in monoterapia. La dose di abiraterone acetato, 1000 mg una volta al giorno, rimane invariata per tutto il periodo di trattamento e anche la dose di prednisone, 5 mg due volte al giorno, rimane invariata durante il periodo di trattamento. Tutti i farmaci vengono somministrati insieme dal Ciclo 1 Giorno 1 in poi. I farmaci devono essere deglutiti interi. I pazienti assumono la loro dose al mattino (con o senza cibo), tranne nei giorni in cui si verifica il campionamento farmacocinetico (PK). L'acqua è consentita. Uno spuntino (ad es., cracker, formaggio e succo) viene somministrato dopo il prelievo del campione di sangue PK a 2 ore, un pranzo standard (ad es., sandwich "submarine" di tacchino con formaggio, lattuga, pomodoro e crema spalmabile più una tazza di tè o caffè) viene fornito dopo la raccolta del campione di sangue PK a 4 ore e viene fornita una cena standard (ad es., pollo, broccoli e riso più 1 tazza di tè o caffè) dopo la raccolta del campione di sangue PK a 8 ore.

Valutazione farmacocinetica. I campioni di sangue vengono raccolti in un intervallo di somministrazione di 24 ore al giorno 28 del ciclo 1 secondo il programma di tempo ed eventi per le valutazioni PK e farmacodinamiche. Vengono misurati i livelli plasmatici di niraparib e del suo principale metabolita (M1), nonché di abiraterone acetato e del suo metabolita attivo, abiraterone, insieme ai livelli plasmatici di prednisone. Vengono calcolati i seguenti parametri farmacocinetici chiave allo stato stazionario di niraparib, abiraterone acetato e prednisone.

Valutazione dell'attività antitumorale. Le valutazioni dell'attività antitumorale includono le seguenti:

- Misurazioni del tumore: scansioni TC o MRI di torace, addome e pelvi e scansioni ossee su tutto il corpo^(99m Tc),
- antigene prostatico specifico del siero (PSA)
- CTC
- stato di sopravvivenza
- SSEs

Vengono condotte valutazioni dell'antigene prostatico specifico (PSA), applicando le raccomandazioni del

Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3). Durante la fase di trattamento, scansioni ossee con radionuclidi o valutazioni di TC/MRI vengono eseguite opzionalmente a discrezione dello sperimentatore in conformità con le linee guida istituzionali, in caso di osservazione della progressione del PSA o sospetto di progressione clinica.

Verranno analizzati tutti i soggetti arruolati. Saranno condotte valutazioni per l'attività antitumorale. Valutazioni. Le valutazioni del PSA e le valutazioni della progressione ossea si baseranno sulle raccomandazioni del PCWG3, le valutazioni dei tessuti molli (malattia viscerale e/o linfonodale) si baseranno sui criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) versione 1.1.

L'attività antitumorale sarà analizzata come segue:

- Declino del PSA a 12 settimane: variazione percentuale del PSA rispetto alla linea di base (aumento o diminuzione) a 12 settimane usando un grafico a cascata.
- Declino massimo del PSA: la variazione massima (aumento o diminuzione) in qualsiasi momento usando un grafico a cascata.
- Risposta CTC definita come CTC=0 per 7,5 mL di sangue a 8 settimane post-basale.
- Tasso di risposta obiettiva (ORR) del tessuto molle (malattia viscerale e/o linfonodale) come definito da RECIST versione 1.1 senza evidenza di progressione ossea secondo i criteri PCWG3.

L'analisi per i tassi di risposta sarà tabulata e sarà presentato anche il suo intervallo di confidenza esatto al 95% bilaterale.

Le valutazioni antitumorali saranno condotte come specificato nei programmi temporali e degli eventi 1 e 2. Le valutazioni non programmate dovrebbero essere prese in considerazione se clinicamente indicate, e i risultati raccolti nella eCRF. Le valutazioni dell'attività antitumorale includono le seguenti:

Misurazioni del tumore: scansioni TC o MRI del torace, dell'addome e del bacino e scansioni ossee di tutto il corpo (^{99m}Tc). La stessa modalità di visualizzazione dovrebbe essere usata durante la valutazione di un singolo soggetto. La visualizzazione sarà valutata dall'investigatore. Dopo la prima documentazione di risposta o progressione, è necessario ripetere la visualizzazione circa 4 settimane dopo per la conferma.

- PSA sierico
- stato di sopravvivenza

- CTC
- eventi scheletrici sintomatici (SSEs)

La valutazione della risposta al trattamento mediante PSA, visualizzazione, e CTC sarà eseguita secondo i criteri PCWG3. Gli SSEs dovrebbero essere valutati secondo i criteri PCWG3. La progressione mediante valutazioni del tumore e PSA deve essere valutata secondo PCWG3.

Farmacodinamica. Vengono raccolti campioni di sangue per l'isolamento delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC). I lisati di cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) vengono usati per quantificare il poliADP-ribosio nelle PBMC mediante saggio di immunoassorbimento legato ad enzima chemiluminescente.

Valutazioni di biomarcatori. Tutti i pazienti hanno subito prelievo di tessuto tumorale (archiviato o raccolto di recente) e campioni di sangue durante la fase di *screening* per la determinazione dell'analisi dei biomarcatori; i risultati non determinano l'ammissibilità.

Campione positivo a biomarcatori per anomalie di riparazione del DNA

Per valutare se i pazienti sono positivi ai biomarcatori, durante lo studio può rendersi disponibile un saggio basato sul sangue che fornirà un metodo più rapido rispetto all'analisi basata sui tessuti per determinare lo stato di positività ai biomarcatori, essendo inoltre più conveniente per i pazienti. Prima che il saggio basato sul sangue diventi disponibile, tessuto tumorale (archiviato o raccolto di recente) richiederà l'analisi. Per garantire che tutti i pazienti, indipendentemente da quando accedono allo studio, abbiano gli stessi dati sui biomarcatori disponibili per l'analisi (cioè, per studi di concordanza e ponte), verranno raccolti sia campioni di tessuto tumorale che di sangue da tutti i pazienti che firmano il modulo di consenso informato pre-screening (ICF). Il processo per determinare la positività al biomarcatore sarà diverso per i pazienti che accedono alla fase di prescreening prima che sia disponibile l'analisi basata sul sangue, rispetto a quei pazienti che accedono dopo che l'analisi basata sul sangue sia disponibile. Tuttavia, lo stato di positività a biomarcatore sia nel tessuto tumorale che nel sangue sarà valutato per tutti i pazienti.

Per essere ammissibili allo studio, i pazienti devono essere confermati positivi al biomarcatore dal tessuto tumorale (archiviato o raccolto di recente) o da esami del sangue, se disponibili. I biomarcatori di interesse per questo studio e i criteri di positività dei biomarcatori sono elencati nella Tabella 1. Le analisi saranno eseguite

per definire un surrogato per la perdita bi-allelica (ad esempio, frequenza di coespressione della mutazione con perdita del numero di copie) e questi surrogati possono essere usati per determinare la positività a biomarcatore non appena tali informazioni diventano disponibili.

Tabella 1: Gruppo dei biomarcatori e criteri di positività

Geni	Definizione	Lesione genomica richiesta per la positività	
BRCA-1	Gene del cancro mammario 1	- Delezione omozigote - delezione eterozigote + mutazione deleteria - perdita di eterozigosi neutrale sulle copie + mutazione deleteria	
BRCA-2	Gene del cancro mammario 2		
FANCA	Gene del gruppo di complementazione dell'anemia di Fanconi A		
PALB2	Gene Partner e localizzatore di BRCA2		
CHEK2	Gene di chinasi di punto di controllo 2		
BRIP1	Gene di proteina C-elicasi terminale 1 interattiva di BRCA1		
HDAC2	Gene di istone deacetilasi 2		
ATM	Gene mutato di atassia telangiectasia		
ATM	Gene mutato di atassia telangiectasia		Mutazione mono-allelica deleteria nel dominio catalitico di chinasi
Geni di controllo			
AR	Gene di recettore degli androgeni		
TP53	Gene di proteina tumorale 53		

La perdita monoallelica in tutti i geni sarà accettabile per l'ingresso nello studio fino a quando non sarà convalidato l'algoritmo esistente per la perdita biallelica.

Cellule tumorali circolanti

I campioni di sangue saranno raccolti in una provetta Cellsave nei momenti specificati nel Programma orario ed eventi. L'enumerazione delle CTC sarà valutata presso il laboratorio centrale, per valutare la risposta al farmaco in studio.

Sangue intero per RNA

I campioni di sangue intero saranno raccolti in una provetta Paxgene. Le trascrizioni multiple dell'acido ribonucleico (RNA) trovate nei tumori della prostata sono rilevabili nell'RNA e l'analisi di questi campioni consentirà la valutazione dei potenziali meccanismi di resistenza che possono emergere con niraparib.

DNA tumorale circolante

I campioni di plasma raccolti durante il corso del trattamento saranno usati per lo screening dei cambiamenti nei livelli o nei tipi di anomalie di riparazione del DNA osservati nel tempo dal DNA tumorale circolante (ctDNA), e per monitorare potenziali marcatori di resistenza al niraparib.

Tutti i soggetti saranno sottoposti a prelievo di campioni di tessuto tumorale (archiviato o raccolto di recente) e di sangue durante la fase di *screening* per la determinazione dell'analisi dei biomarcatori; i risultati non determinano l'ammissibilità. Può essere condotta la valutazione dell'associazione tra biomarcatori e attività antitumorale. Può anche essere valutata la concordanza delle alterazioni genomiche tra il DNA tumorale e il DNA tumorale circolante. Le cellule tumorali circolanti (CTC) saranno valutate per la risposta ai farmaci in studio.

Valutazione della sicurezza. Le valutazioni di sicurezza si basano sulla revisione medica delle segnalazioni di eventi avversi e sui risultati delle misurazioni dei segni vitali, degli elettrocardiogrammi (a 12 derivazioni), degli esami fisici, dei test clinici di laboratorio e dell'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

Analisi di Farmacocinetica e Farmacocinetica/Farmacodinamica. I dati individuali e medi di concentrazione plasmatica-tempo sono riassunti con statistiche descrittive e saranno tracciati i profili di concentrazione nel

tempo di niraparib e del suo principale metabolita (M1), nonché di abiraterone acetato e del suo metabolita attivo (abiraterone). I parametri PK sono riassunti con statistiche descrittive. Le relazioni tra niraparib, abiraterone acetato, prednisone e farmacodinamica o attività clinica o punti finali di sicurezza vengono opzionalmente valutate.

Analisi dell'attività antitumorale. Il paziente viene analizzato per l'attività antitumorale. Le valutazioni del PSA si basano sulle raccomandazioni del PCWG3 e come segue: Tasso di risposta del PSA: un calo $\geq 50\%$ rispetto al livello basale durante lo studio e sono confermate da una seconda misurazione 3-4 settimane dopo; risposta del PSA a 12 settimane: variazione percentuale rispetto al livello basale (aumento o diminuzione) a 12 settimane usando un grafico a cascata; declino massimo del PSA $\geq 50\%$: la variazione massima (aumento o diminuzione) in qualsiasi momento usando un grafico a cascata.

Analisi di sicurezza. I parametri di sicurezza valutati sono l'incidenza, l'intensità e il tipo di eventi avversi, misurazioni dei segni vitali, ECG, esame fisico (le anomalie saranno registrate come eventi avversi), PS ECOG, e risultati di laboratorio clinico.

Esempio 2 - Efficacia di niraparib più abiraterone in un modello di tumore prostatico umano (VCaP) innestato in topi maschi castrati

Scopo: Questo studio ha valutato l'efficacia di niraparib combinato con abiraterone in topi maschi castrati portatori di tumori alla prostata VCaP umani. Le letture erano il volume del tumore e la sopravvivenza.

Coltura cellulare

La linea di tumore prostatico VCaP umano è stata derivata da una metastasi vertebrale di un paziente con cancro della prostata resistente alla castrazione. Le cellule tumorali VCaP portano una fusione TMPRSS2-ERG ed esprimono il recettore degli androgeni. La linea cellulare tumorale VCaP è stata mantenuta in terreno DMEM integrato con siero bovino fetale al 10% a 37°C in un'atmosfera al 5% di CO₂ in aria. Le cellule tumorali sono state sotto-coltivate due volte alla settimana mediante trattamento con tripsina-EDTA. Le cellule sono state raccolte durante la fase di crescita esponenziale per l'iniezione del tumore.

Iniezione di cellule tumorali e disegno dello studio

Ad ogni topo sono state iniettate per via sottocutanea nel fianco destro cellule tumorali VCaP (1×10^7) in 0,1 ml di PBS con Matrigel (1:1) per lo sviluppo del tumore. La data di inoculazione delle cellule tumorali è stata indicata come giorno 0. I topi sono stati distribuiti nei gruppi di trattamento al fine di garantire una dimensione media del tumore di circa 200 mm³, e in quel momento la castrazione è stata eseguita su tutti i topi. Il trattamento è stato iniziato 1 giorno dopo la castrazione come indicato nella Tabella 2, che mostra la somministrazione dell'articolo di prova e il numero di animali in ciascun gruppo. La data di raggruppamento prima dell'inizio del trattamento è stata indicata come giorno 0 del post-raggruppamento (PG-D0). La somministrazione è continuata per 35 giorni (giorno 57) e i topi sono stati monitorati per il volume del tumore durante la somministrazione e fino a quando ciascun topo ha raggiunto il punto finale dello studio. I topi sono stati soppressi quando il volume del tumore raggiungeva 1500 mm³.

I volumi tumorali sono stati misurati due volte a settimana in due dimensioni usando un calibro, e il volume espresso in mm³ usando la formula: $V = 0,5 a \times b^2$ dove a e b sono rispettivamente la lunghezza e la larghezza del tumore.

Tabella 2: Disegno dello studio

Gruppo	N	Trattamento	Dose (mg/kg)	Via di dosaggio	Programma
1	10	Veicolo 1 + Veicolo 2	--	p.o. + p.o.	Qd × 35 (A.M.) + Qd × 35 (P.M.)
2	10	Niraparib	31,4 mg/kg e regolato a 50 mg/kg da PG-D5	p.o.	Qd × 35 (P.M.)
3	10	Abiraterone	200mg/kg	p.o.	Qd × 35 (A.M.)
4	10	Abiraterone + Niraparib	31,4 mg/kg e adattato a 50 mg/kg da PG-D5 + 200 mg/kg	p.o. + p.o.	Qd × 35 (A.M.) + Qd × 35 (P.M.)

Nota:

1. N: numero di animali ;
2. Volume di dosaggio: regolato in base al peso corporeo (10 μ L/g).
3. Dosato prima abiraterone, seguito da niraparib 7-8 ore dopo.

Analisi dei dati e statistiche

Prism (GraphPad versione 7) è stato usato per rappresentare graficamente tutti i dati ed eseguire alcuni calcoli, tra cui la durata mediana della vita, la sopravvivenza e il volume del tumore. Il test del log-rango di Mantel-Cox è stato usato per valutare i dati di sopravvivenza.

L'inibizione della crescita tumorale (TGI) è stata calcolata come segue: $TGI (\%) = 100 \times (1 - T/C)$. T e C sono il volume medio del tumore dei gruppi trattati e di controllo, rispettivamente, in un dato giorno. Un valore $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

Risultati

Ciascun trattamento ha inibito la crescita tumorale rispetto al controllo del veicolo, durante il periodo di somministrazione del Giorno 23-57 (Figura 1). Niraparib ha inibito la crescita del tumore di circa 25% dai giorni 41-55, rispetto al controllo del veicolo. Abiraterone ha mostrato una maggiore inibizione della crescita tumorale dai giorni 37-55 (variabile tra 35% e 46%), rispetto al gruppo di controllo. La combinazione di niraparib e abiraterone ha mostrato l'inibizione più drastica della crescita tumorale dai giorni 37-55 (tra 38% e 58%), rispetto al gruppo di controllo del veicolo.

L'inibizione della crescita tumorale (TGI) al giorno 58 è calcolata nella Tabella 3 e mostra che ciascun trattamento ha ridotto significativamente la crescita tumorale rispetto al gruppo di controllo. Questi risultati mostrano che niraparib o abiraterone come agenti singoli inibivano la crescita dei tumori VCaP, ma che la combinazione di niraparib/abiraterone è risultata la più efficace nell'inibire la crescita tumorale.

Tabella 3. Attività antitumorale dei composti di prova mediante analisi di inibizione della crescita tumorale

Gruppo	Trattamento	Dose (mg/kg)	Tumore al giorno	TGI (%) ^b	Valore P ^c
1	Veicolo 1+ Veicolo 2	-	839±32	-	--
2	Niraparib	31,4 mg/kg e regolato a 50 mg/kg da PG-D5 mg/kg	664±50	20,8	0,032
3	Abiraterone	200mg/kg	523±51	37,6	<0,001
4	Abiraterone + Niraparib	200 mg/kg + 31,4 mg/kg e regolato a 50 mg/kg da PG-D5	355±35	57,7	<0,001

Nota: a: Media ± SEM; b, c: rispetto al controllo del veicolo. TGI, inibizione della crescita tumorale.

Le curve e le statistiche di sopravvivenza sono mostrate in Figura 2 e Tabella 4. Il gruppo di controllo del veicolo ha mostrato MLS di 77,5 giorni (Tabella 3). Niraparib da solo non ha aumentato la MLS né ha fornito un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto al gruppo di controllo del veicolo. L'abiraterone da solo ha aumentato l'MLS di 10,5 giorni e ha aumentato significativamente la sopravvivenza rispetto al gruppo di controllo del veicolo ($p = 0,0192$). Il gruppo di combinazione niraparib/abiraterone ha mostrato il maggiore impatto sulla sopravvivenza, con un MLS di 105,5 giorni e un aumento significativo della sopravvivenza rispetto al gruppo di controllo del veicolo ($p < 0,0001$). Il trattamento con niraparib/abiraterone ha inoltre prolungato significativamente la sopravvivenza rispetto ai singoli agenti niraparib ($p < 0,0001$) e abiraterone ($p = 0,0021$). Questi risultati dimostrano che niraparib o abiraterone come agenti singoli prolungavano significativamente la sopravvivenza dei topi portatori di tumori VCaP, ma che la combinazione di niraparib/abiraterone era la più efficace nel prolungare la sopravvivenza.

Tabella 4. Effetto di Niraparib e/o Abiraterone sulla sopravvivenza dei topi portatori di tumore

Gruppo	Trattamento	MLS (giorni) ^a	ILS (%)	Valore P ^b
1	Veicolo 1+ Veicolo 2	77,5 (69-93)	-	-
2	Niraparib (31,4 mg/kg e regolato a 50 mg/kg da PG-D5)	79 (72-93)	-0,6	0,999
3	Abiraterone (200 mg/kg)	88 (79-104)	13,1	0,026
4	Abiraterone + Niraparib (200 mg/kg + 31,4 mg/kg e regolato a 50 mg/kg da PG-D5)	105,5 (97-111)	31,0	<0,001

Nota: a: MLS, mediana durata della vita (intervalli di sopravvivenza). b: Il test log-rango è stato usato per determinare i valori p di sopravvivenza tra ciascun gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo del veicolo. ILS, aumento della durata della vita; rispetto al gruppo 1.

Mentre la suddetta descrizione insegna i principi della presente invenzione, con esempi forniti a scopo illustrativo, si comprenderà che la pratica dell'invenzione comprende tutte le abituali variazioni, adattamenti e/o modifiche che rientrano nel campo delle seguenti rivendicazioni.

RIVENDICAZIONI

1. Niraparib, abiraterone acetato, e prednisone per l'uso in un metodo per il trattamento di un cancro della prostata comprendente la somministrazione a un paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di niraparib, una quantità terapeuticamente efficace di abiraterone acetato, e una quantità terapeuticamente efficace di prednisone.
2. Niraparib, abiraterone acetato, e prednisone per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui il cancro della prostata è cancro della prostata sensibile agli ormoni o resistente alla castrazione.
3. Niraparib, abiraterone acetato, e prednisone per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui niraparib viene somministrato in una composizione separata da abiraterone acetato, in cui niraparib viene somministrato in una composizione separata da abiraterone acetato e prednisone, in cui il prednisone viene somministrato in una composizione separata dal niraparib e abiraterone acetato, o in cui niraparib, abiraterone acetato e prednisone vengono somministrati ciascuno in composizioni separate.
4. Niraparib, abiraterone acetato, e prednisone per l'uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui niraparib e abiraterone acetato vengono somministrati ciascuno una volta al giorno al paziente.
5. Niraparib, abiraterone acetato, e prednisone per l'uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, comprendente la somministrazione di circa 500 fino a circa 1500 mg/giorno, circa 600 fino a circa 1300 mg/giorno, o circa 900 fino a circa 1100 mg/giorno dell'abiraterone acetato al paziente.
6. Niraparib, abiraterone acetato, e prednisone per l'uso secondo la rivendicazione 5, comprendente la somministrazione di circa 1000 mg/giorno o circa 500 mg/giorno di abiraterone acetato al paziente.
7. Niraparib, abiraterone acetato, e prednisone per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, comprendente la somministrazione di circa 30 fino a circa 400 mg/giorno, circa 100 fino a circa 300 mg/giorno, o circa 175 fino a circa 225 mg/giorno del niraparib al paziente.
8. Niraparib, abiraterone acetato, e prednisone per l'uso secondo la rivendicazione 6, comprendente la somministrazione di circa 200 mg/giorno di niraparib al paziente.
9. Niraparib, abiraterone acetato, e prednisone per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4 e 7,

comprendente la somministrazione di circa 1 fino a circa 25 mg/giorno, circa 5 fino a circa 15 mg/giorno, o circa 9 fino a circa 11 mg/giorno del prednisone al paziente.

10. Niraparib, abiraterone acetato, e prednisone per l'uso secondo la rivendicazione 8, comprendente la somministrazione di circa 10 mg/giorno o circa 5 mg/giorno di prednisone al paziente.

11. Niraparib, abiraterone acetato e prednisone per l'uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, comprendente la somministrazione di niraparib e abiraterone acetato al paziente una volta al giorno per più giorni, e l'aumento del dosaggio di uno o entrambi di niraparib e abiraterone acetato almeno una volta nel tempo, per esempio in cui il dosaggio di niraparib viene aumentato almeno una volta nel tempo, opzionalmente comprendente inoltre la somministrazione del prednisone al paziente due volte al giorno per più giorni, e l'aumento del dosaggio del prednisone almeno una volta nel tempo.

12. Niraparib, abiraterone acetato, e prednisone per l'uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, comprendente la somministrazione orale al paziente del niraparib, dell'abiraterone acetato, e del prednisone.

13. Niraparib, abiraterone acetato e prednisone per l'uso secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il paziente è stato sottoposto a chemioterapia a base di taxani prima della somministrazione di una prima dose del niraparib e dell'abiraterone acetato, e/o in cui il paziente è stato sottoposto ad almeno una linea di terapia mirata al recettore degli androgeni prima della somministrazione di una prima dose del niraparib e dell'abiraterone acetato.

14. Composizione farmaceutica comprendente niraparib, abiraterone acetato, e prednisone in una quantità totale che è in forme di dosaggio orale multiple terapeuticamente efficaci per il trattamento del cancro della prostata in un paziente umano.

15. Composizione secondo la rivendicazione 14, in cui detta composizione è configurata per la somministrazione orale, e/o in cui la composizione comprende da circa 100 a circa 350 mg di niraparib, da circa 100 a circa 1500 mg di abiraterone acetato, e da circa 2 a circa 15 mg di prednisone.

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.

LEGENDA – DISEGNI

Figure 1-2

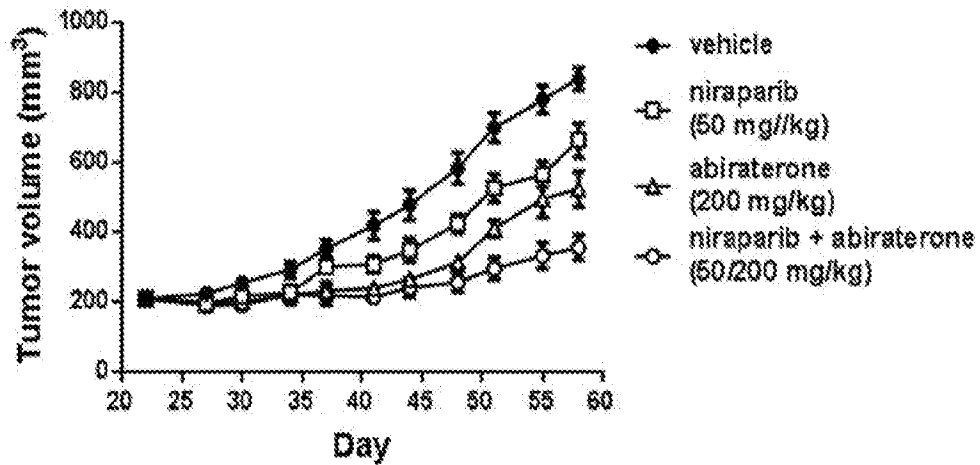
Figure: figura

FIGURA 1	
Effect of niraparib and/ abiraterone on tumor volume in castrated male mice bearing VCaP tumors	Effetto di niraparib e/o abiraterone sul volume del tumore in topi maschi castrati portanti tumori VCaP
Vehicle	Veicolo
Tumor volume	Volume del tumore
Day	Giorno
Means +/- SEM are graphed. N=10/group. Tumors were implanted on Day 0, castration occurred on Day 22 when tumors were approximately 200 mm ³ , and dosing occurred Day 23-57 <i>qd</i> . Note that niraparib was dosed at 31.4 mg/kg for the first 5 days of dosing, then at 50 mg/kg for the remainder of the dosing period. Abiraterone was dosed at 200 mg/kg throughout the dosing period.	
Medie +/- SEM sono riportate in grafico. N=10/gruppo. I tumori sono stati impiantati al giorno 0, la castrazione è avvenuta il giorno 22 quando i tumori erano approssimativamente di 200 mm ³ , e il dosaggio è avvenuto al giorno 23-57 <i>qd</i> . Si noti che niraparib è stato dosato a 31,4 mg/kg per i primi 5 giorni di dosaggio, poi a 50 mg/kg per il resto del periodo di dosaggio. Abiraterone è stato dosato a 200 mg/kg per tutto il periodo di dosaggio.	
FIGURA 2	
Effect of niraparib and/ abiraterone on survival in castrated male mice bearing VCaP tumors	Effetto di niraparib e/o abiraterone sulla sopravvivenza in topi maschi castrati portanti tumori VCaP
Vehicle	Veicolo
Percent survival	Percentuale di sopravvivenza
Day	Giorno

N=10/group. Tumors were implanted on Day 0, castration occurred on Day 22 and dosing occurred Day 23-57 *qd*. Note that niraparib was dosed at 31.4 mg/kg for the first 5 days of dosing, then at 50 mg/kg for the remainder of the dosing period. Abiraterone was dosed at 200 mg/kg throughout the dosing period.

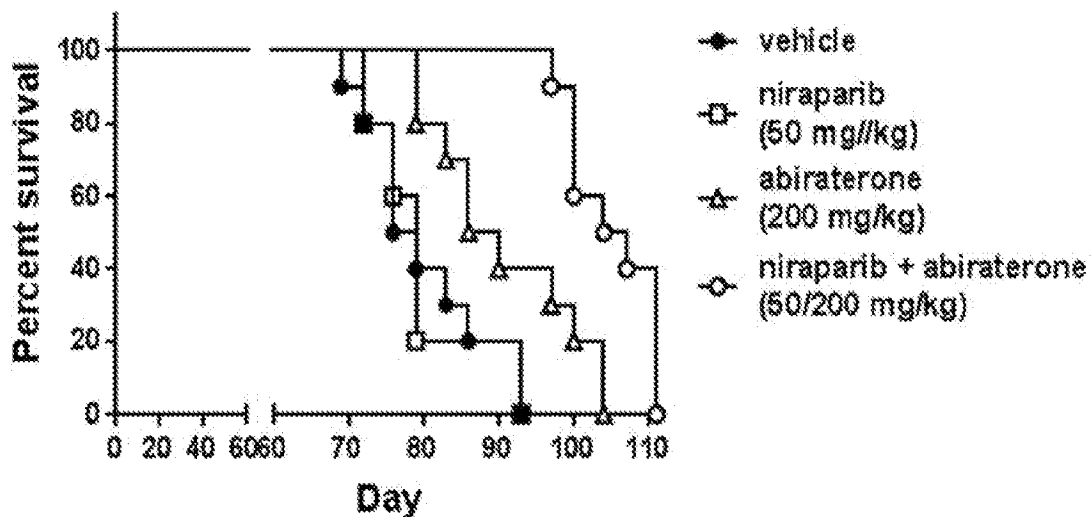
N=10/gruppo. I tumori sono stati impiantati al giorno 0, la castrazione è avvenuta il giorno 22 e il dosaggio è avvenuto al giorno 23-57 *qd*. Si noti che niraparib è stato dosato a 31,4 mg/kg per i primi 5 giorni di dosaggio, poi a 50 mg/kg per il resto del periodo di dosaggio. Abiraterone è stato dosato a 200 mg/kg per tutto il periodo di dosaggio.

Figure 1: Effect of Niraparib and/or Abiraterone on Tumor Volume in Castrated Male Mice Bearing VCaP Tumors.



Means +/- SEM are graphed. N=10/group. Tumors were implanted on Day 0, castration occurred on Day 22 when tumors were approximately 200 mm³, and dosing occurred Day 23-57 *qd*. Note that niraparib was dosed at 31.4 mg/kg for the first 5 days of dosing, then at 50 mg/kg for the remainder of the dosing period. Abiraterone was dosed at 200 mg/kg throughout the dosing period.

Figure 2: Effect of Niraparib and/or Abiraterone on Survival in Castrated Male Mice Bearing VCaP Tumors.



N=10/group. Tumors were implanted on Day 0, castration occurred on Day 22 and dosing occurred Day 23-57 *qd*. Note that niraparib was dosed at 31.4 mg/kg for the first 5 days of dosing, then at 50 mg/kg for the remainder of the dosing period. Abiraterone was dosed at 200 mg/kg throughout the dosing period.