

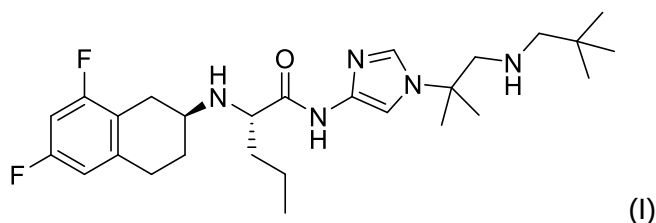
COMPOSICIONES Y TRATAMIENTOS CON NIROGACESTAT

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional estadounidense núm. 63/263,635 presentada el 5 de noviembre de 2021, la Solicitud provisional estadounidense núm. 63/365,125 presentada el 20 de mayo de 2022, la Solicitud provisional estadounidense núm. 63/365,193 presentada el 23 de mayo de 2022, y Solicitud provisional estadounidense núm. 63/369,733 presentada el 28 de julio de 2022, cada una de las cuales se incorpora al presente mediante referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente divulgación se refiere a métodos y composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I)



e donde la composición proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml.

15 ANTECEDENTES

[0003] (S)-2-(((S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino) propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida (“nirogacestat” o compuesto de Fórmula (I)) es un inhibidor de la gamma-secretasa que puede inhibir la producción de péptido A β .

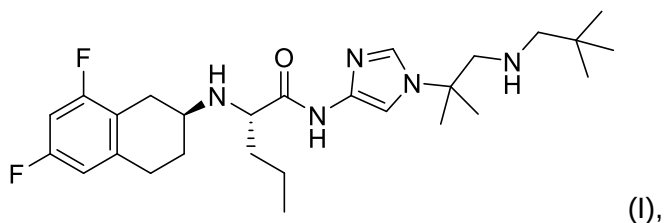
[0004] No todos los compuestos que son inhibidores de la gamma-secretasa tienen características que brinden el mejor potencial para convertirse en terapias útiles. Algunas de estas características incluyen alta afinidad por la gamma-secretasa, duración de la desactivación de la

gamma-secretasa, biodisponibilidad oral, distribución tisular y estabilidad (p. ej., capacidad de formular o cristalizar, vida útil). Las características favorables pueden suponer una mejora de la seguridad, la tolerabilidad, la eficacia, el índice terapéutico, el cumplimiento por parte del paciente, la rentabilidad, la facilidad de fabricación, etc.

- 5 **[0005]** Por consiguiente, existe una necesidad actual de composiciones que comprendan nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para tratar pacientes que tienen una enfermedad o trastorno susceptible de tratamiento con un inhibidor de la gamma-secretasa.

COMPENDIO DE LA INVENCION

- [0006]** Composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde la composición proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml como se describe en el presente.

- 15 **[0007]** Además, en el presente documento se describen métodos para tratar el tumor desmoide que comprenden la administración a un paciente que lo necesita de una forma de dosificación oral que comprende 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

- 20 **[0008]** Además, en el presente documento se describen métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita que comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml

- [0009]** Además, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de menos de 700 ng h/ml.

[0010] También se describen en el presente documento métodos para tratar el tumor desmoide que comprenden la administración a un paciente que lo necesita de 300 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

[0011] Además, en el presente documento se describen métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita que comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml

[0012] Métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 700 ng h/ ml también se describen en el presente documento.

[0013] Además, en el presente documento se describen métodos para tratar el mieloma múltiple que comprenden la administración a un paciente que lo necesita de 200 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

[0014] Además, en el presente documento se describen métodos para tratar el mieloma múltiple que comprenden la administración a un paciente que lo necesita de 100 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

[0015] También se describen en el presente documento métodos para tratar el mieloma múltiple que comprenden la administración una vez al día de 200 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

[0016] Además, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden la administración una vez al día de 150 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

[0017] También se describen en el presente documento métodos para tratar el mieloma múltiple que comprenden la administración una vez al día de 100 mg de nirogacestat o una sal

farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

[0018] También se describen en el presente documento métodos para tratar el mieloma múltiple que comprenden la administración una vez al día de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

5 **[0019]** Además, métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco ($C_{\max}$) de más de 100 ng/ml.

10 **[0020]** Además, métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco ($C_{\max}$) de más de 225 ng/ml.

15 **[0021]** En el presente documento también se describen métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) in vivo de menos de 700 ng h/ml.

20 **[0022]** Además, en el presente documento también se describen métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) in vivo de menos de 3000 ng h/ml.

25 **[0023]** En el presente documento también se describen métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco ($C_{\max}$) de más de 100 ng/ml.

[0024] Además, en el presente documento se describen métodos para tratar mieloma

múltiple en un paciente que lo necesita que comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 225 ng/ml.

- 5 **[0025]** Además, en el presente documento se describen métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita y que comprenden la administración al paciente de una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) inferior a 700 ng h/ml.

- 10 **[0026]** En el presente documento también se describen métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesite, que comprenden la administración al paciente de una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) inferior a 3000 ng h/ml.

- 15 **[0027]** Además, en el presente documento se describen métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una dosis oral única de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el tratamiento concomitante del mieloma múltiple.

- 20 **[0028]** También se describen en el presente documento métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con belantamab mafodotina.

[0029] En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable de nirogacestat en la composición, formas de dosificación o métodos de tratamiento descritos en el presente documento es una forma de sal de bromhidrato. En algunos aspectos, la forma de sal de bromhidrato es una forma de sal de dihidrobromuro.

- 25 **[0030]** En algunos aspectos, las composiciones o dosis se administran por vía oral a un ser humano. En algunos aspectos, las composiciones o dosis están en forma de sólido. En algunos aspectos, las composiciones o dosis están en forma de comprimidos o cápsulas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0031] La Figura 1 es un esquema para un ensayo clínico de Fase 3 para el tratamiento de tumor desmoide con dihidrobromuro de nirogacestat.

[0032] La Figura 2 es un esquema para un ensayo clínico de Fase 3 para el tratamiento de pacientes adultos con tumor desmoide con dolor incontrolable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. Definiciones

[0033] Para facilitar la comprensión de la divulgación establecida en este documento, a continuación se definen varios términos.

10 [0034] En general, la nomenclatura empleada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en el presente son los conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen generalmente el mismo significado que se entiende comúnmente por una persona con
15 conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece esta divulgación.

[0035] En esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Los términos "un" (o "una"), así como los términos "uno/a o más" y "al menos uno/a" pueden usarse indistintamente en el presente documento. En ciertos aspectos, el término "un" o
20 "una" significa "único". En otros aspectos, el término "un" o "una" incluye "dos o más" o "múltiples".

[0036] Además, "y/o" cuando se utiliza en este documento debe considerarse una divulgación específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por lo tanto, el término "y/o" tal como se utiliza en una frase como "A y/o B" en el presente documento pretende incluir "A y B", "A o B", "A" (solo) y "B" (solo). Asimismo, el término
25 "y/o" tal como se utiliza en una frase como "A, B y/o C" pretende abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

[0037] El término "nirogacestat" se refiere al enantiómero único (S)-2-(((S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-N-(1-(2-metil-1-(neopentilamino) propan-2-il)-1H-imidazol-4-il)pentanamida.

[0038] El término "sujeto" se refiere a un animal, incluido, entre otros, un primate (p. ej., humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

[0039] Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" y "tratado" significan tanto tratamiento terapéutico como medidas profilácticas o preventivas en las que el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) una condición, trastorno o enfermedad fisiológico no deseado, o obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Por lo tanto, entre quienes necesitan tratamiento se incluyen aquellos a los que ya se les ha diagnosticado o se sospecha que padecen el trastorno. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, el alivio de los síntomas; la disminución de la extensión de una afección, trastorno o enfermedad; la estabilización (es decir, no empeoramiento) de la afección, trastorno o enfermedad; retraso en la aparición o ralentización de la afección, trastorno o progresión de la enfermedad; mejora de la afección, trastorno o enfermedad o remisión (parcial o total), detectable o indetectable; mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente perceptible por el paciente; o mejora de la afección, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento también incluye prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de un trastorno, enfermedad o afección que se está tratando. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico, o médico.

[0040] En ciertos aspectos, un sujeto es "tratado" con éxito para el cáncer, *p. ej.*, mieloma múltiple, según los métodos de la presente invención si el paciente muestra uno o más de los siguientes: una reducción en el número o ausencia completa de células cancerosas; alivio de uno o más síntomas asociados con el cáncer específico; reducción de la morbilidad y la mortalidad;

mejora de la calidad de vida; aumento de la supervivencia libre de progresión ("PFS"), supervivencia libre de enfermedad ("DFS"), supervivencia general ("OS"), supervivencia libre de metástasis ("MFS"), respuesta completa ("CR"), enfermedad residual mínima ("MRD"), respuesta parcial ("PR"), enfermedad estable ("SD"), una disminución de la enfermedad progresiva ("PD"), un mayor tiempo hasta la progresión ("TTP"), o cualquier combinación de estos. En algunos aspectos, se pueden usar estándares de resultados de tratamiento aceptados a nivel nacional o internacional en un cáncer determinado para determinar si la cantidad terapéuticamente eficaz de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este cumple con cualquiera de estos criterios de valoración particulares (*p. ej.*, CR, PFS, PR).

10 **[0041]** Los términos "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refieren a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido. En una modalidad, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de
 15 ser compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica y adecuado para su uso en contacto con tejidos u órganos de humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edición, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical*
 20 *Excipients*, 5^a edición, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press y la Asociación Farmacéutica Estadounidense: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3^a edición, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Ratón, FL, 2004 (incorporado al presente documento mediante referencia).

[0042] El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición
 25 de ácido relativamente no tóxico, inorgánico y orgánico del Compuesto A o Compuesto B. Estas sales pueden prepararse in situ en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o reaccionando por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada durante la purificación posterior. Las sales representativas incluyen bromhidrato,
 30 clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, sales de glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo,

Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

[0043] Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos en cuestión incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isotiónico y similares.

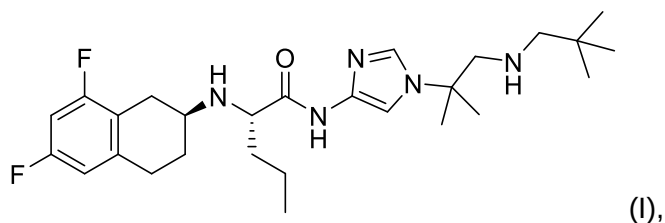
[0044] En ciertos aspectos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de base relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden, de forma similar, prepararse in situ en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (Véase, p.ej., Berge et al., supra).

[0045] El término "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas modalidades, el término "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En determinadas modalidades, el término "aproximadamente" significa dentro del 50 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % o 0,05 % de un valor o rango determinado.

[0046] A menos que el contexto requiera lo contrario, los términos "comprende", "comprenden" y "que comprende/n" se utilizan sobre la base y en el claro entendimiento de que deben interpretarse de forma inclusiva, y no exclusiva, y que el Solicitante tiene la intención de que cada una de esas palabras se interprete así al interpretar esta patente, incluidas las reivindicaciones siguientes.

II. Composiciones

[0047] La presente divulgación se relaciona con composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en donde la composición proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml. En algunos aspectos, las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este proporcionan una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 150 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este proporcionan una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml. En algunos aspectos, las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este proporcionan una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml. En algunos aspectos, las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este proporcionan una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 125 ng/ml, aproximadamente 150 ng/ml, aproximadamente 175 ng/ml, aproximadamente 200 ng/ml, aproximadamente 225 ng/ml, aproximadamente 250 ng/ml, aproximadamente 275 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 325 ng/ml, aproximadamente 350 ng/ml, aproximadamente 375 ng/ml, aproximadamente 400 ng/ml, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml,

aproximadamente 475 ng/ml, o aproximadamente 500 ng/ml.

[0048] En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I) es la sal de bromhidrato. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I) es la sal de dihidrobromuro.

- 5 **[0049]** En algunos aspectos, las composiciones comprenden un compuesto de Fórmula (I) como una forma de sal de dihidrobromuro y proporcionan una concentración plasmática máxima media del fármaco ($C_{\max}$) de más de 100 ng/ml. En algunos aspectos, las composiciones comprenden un compuesto de Fórmula (I) como una forma de sal de dihidrobromuro y proporcionan una concentración plasmática máxima media del fármaco ($C_{\max}$) de
- 10 aproximadamente 150 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, las composiciones comprenden un compuesto de Fórmula (I) como una forma de sal de dihidrobromuro y proporcionan una concentración plasmática máxima media del fármaco ($C_{\max}$) de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml. En algunos aspectos, las composiciones comprenden un compuesto de Fórmula (I) como una forma de sal de
- 15 dihidrobromuro y proporcionan una concentración plasmática máxima media del fármaco ($C_{\max}$) de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml. En algunos aspectos, las composiciones comprenden un compuesto de Fórmula (I) como una forma de sal de dihidrobromuro y proporcionan una concentración plasmática máxima media del fármaco ($C_{\max}$) de aproximadamente 125 ng/ml, aproximadamente 150 ng/ml, aproximadamente 175 ng/ml,
- 20 aproximadamente 200 ng/ml, aproximadamente 225 ng/ml, aproximadamente 250 ng/ml, aproximadamente 275 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 325 ng/ml, aproximadamente 350 ng/ml, aproximadamente 375 ng/ml, aproximadamente 400 ng/ml, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml, aproximadamente 475 ng/ml o aproximadamente 500 ng/ml.
- 25 **[0050]** Las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) se pueden administrar a sujetos por vía oral, parenteral (tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión), rectal, intranasal, tópica o transdérmica (p. ej., mediante el uso de un parche). En algunos aspectos, las composiciones que comprenden el compuesto de
- 30 Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) se pueden administrar a sujetos por vía oral.

[0051] En algunos aspectos, las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) están en forma de un sólido. En un aspecto, las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) son un comprimido o una cápsula.

[0052] En algunos aspectos, las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, para la administración oral, pueden emplearse celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos desintegrantes como almidón (preferentemente de maíz, patata o tapioca), metilcelulosa, ácido algínico y determinados silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia, que pueden incluirse en un comprimido. Asimismo, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco suelen ser útiles para la formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los materiales preferidos a este respecto incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, colorantes o tintes y, si así se desea, también con agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con dichos diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de estos.

[0053] En algunos aspectos, las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) se pueden administrar a un paciente que lo necesite para el tratamiento de un tumor desmoide o mieloma múltiple. Las composiciones pueden incluir cantidades del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en el intervalo de aproximadamente, por ejemplo, 25 mg a 350 mg, 50 mg a 325 mg, 75 mg a 300 mg, 100 mg a 275 mg, 125 mg a 250 mg, 150 mg a 225 mg, 175 mg a 200 mg. En algunos aspectos, las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) se pueden administrar en el intervalo de aproximadamente, por ejemplo, 50 mg a 300 mg, 100 mg a 250 mg, y 150 mg a 200 mg. Las composiciones pueden incluir cantidades del compuesto de Fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) de aproximadamente, por ejemplo, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg y 350 mg. En algunos aspectos, las composiciones pueden incluir cantidades del compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) de aproximadamente, por ejemplo, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg y 350 mg. En algunos aspectos, las composiciones pueden administrarse una vez al día. En otros aspectos, las composiciones pueden administrarse dos veces al día. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este y administrarse una vez al día. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este y administrarse dos veces al día. Las composiciones pueden incluir 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este y administrarse una vez al día. En otros ejemplos, las composiciones pueden incluir 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este y administrarse dos veces al día. En otros ejemplos, las composiciones pueden incluir 150 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este y administrarse una vez al día. En otros ejemplos, las composiciones pueden incluir 150 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este y administrarse dos veces al día.

III. Métodos de tratamiento

20 A. Tumor desmoide

[0054] Nirogacestat se puede administrar a un paciente para tratar el tumor desmoide. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., la forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 150 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal

farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente

5 una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente

10 aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 125 ng/ml, aproximadamente 150 ng/ml, aproximadamente 175 ng/ml, aproximadamente 200 ng/ml, aproximadamente 225 ng/ml, aproximadamente 250 ng/ml, aproximadamente 275 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 325 ng/ml, aproximadamente 350 ng/ml,

15 aproximadamente 375 ng/ml, aproximadamente 400 ng/ml, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml, aproximadamente 475 ng/ml, o aproximadamente 500 ng/ml.

[0055] En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la

20 dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de menos de 700 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un

25 área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral en mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En algunos aspectos,

30 los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En

algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva de plasma (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml, aproximadamente 225 ng h/ml, aproximadamente 250 ng h/ml, aproximadamente 275 ng h/ml, aproximadamente 300 ng h/ml, aproximadamente 325 ng h/ml, aproximadamente 350 ng h/ml, aproximadamente 375 ng h/ml, aproximadamente 400 ng h/ml, aproximadamente 425 ng h/ml, aproximadamente 450 ng h/ml, aproximadamente 475 ng h/ml, aproximadamente 500 ng h/ml, aproximadamente 525 ng h/ml, aproximadamente 550 ng h/ml, aproximadamente 575 g h/ml, aproximadamente 600 ng h/ml, aproximadamente 625 ng h/ml, o aproximadamente 675 ng h/ml.

[0056] En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide comprenden la administración a un paciente que lo necesita de una forma de dosificación oral que comprende 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) a un paciente que lo necesita.

[0057] En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 150 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos

para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 125 ng/ml, aproximadamente 150 ng/ml, aproximadamente 175 ng/ml, aproximadamente 200 ng/ml, aproximadamente 225 ng/ml, aproximadamente 250 ng/ml, aproximadamente 275 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 325 ng/ml, aproximadamente 350 ng/ml, aproximadamente 375 ng/ml, aproximadamente 400 ng/ml, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml, aproximadamente 475 ng/ml, o aproximadamente 500 ng/ml.

- 10 **[0058]** En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de menos de 700 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que
- 15 lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis
- 20 oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis
- 25 farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma
- 30 de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml, aproximadamente 225 ng h/ml, aproximadamente 250 ng h/ml, aproximadamente 275 ng h/ml, aproximadamente 300 ng h/ml, aproximadamente 325 ng h/ml, aproximadamente 350 ng h/ml, aproximadamente 375 ng h/ml,

aproximadamente 400 ng h/ml, aproximadamente 425 ng h/ml, aproximadamente 450 ng h/ml, aproximadamente 475 ng h/ml, aproximadamente 500 ng h/ml, aproximadamente 525 ng h/ml, aproximadamente 550 ng h/ml, aproximadamente 575 g h/ml, aproximadamente 600 ng h/ml, aproximadamente 625 ng h/ml, o aproximadamente 675 ng h/ml.

- 5 **[0059]** En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente 300 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro).

- 10 **[0060]** En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide comprenden administrar por vía oral nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro). En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide comprenden administrar por vía oral nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) como una forma de dosificación sólida. En algunos aspectos, las formas de dosificación sólidas son comprimidos o cápsulas.

- 15 **[0061]** En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide comprenden administrar nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) una vez al día. En algunos aspectos, los métodos para tratar el tumor desmoide comprenden administrar nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) dos, tres o cuatro veces al día. Si el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) se
20 administra más de una vez al día, la dosis diaria total administrada cada vez puede ser la misma o diferente. Por ejemplo, si se van a administrar 300 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) dos veces al día, el paciente podría recibir dos dosis de 150 mg (p. ej., una dosis de 150 mg a las 8 am y otra de 150 mg a las 8 pm) o una dosis de 100 mg por la mañana y una dosis de 200 mg por la noche.
25 Cada dosis también puede consistir en más de una forma farmacéutica sólida. Por ejemplo, una dosis individual de 150 mg (es decir, la dosis matutina de una dosis diaria total de 300 mg que se administrará en dos dosis separadas) podría administrarse en tres comprimidos de 50 mg.

B. Mieloma múltiple

- [0062]** Nirogacestat también se puede administrar a un paciente para tratar el mieloma

múltiple.

[0063] En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 150 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 125 ng/ml, aproximadamente 150 ng/ml, aproximadamente 175 ng/ml, aproximadamente 200 ng/ml, aproximadamente 225 ng/ml, aproximadamente 250 ng/ml, aproximadamente 275 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 325 ng/ml, aproximadamente 350 ng/ml, aproximadamente 375 ng/ml, aproximadamente 400 ng/ml, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml, aproximadamente 475 ng/ml, o aproximadamente 500 ng/ml.

[0064] En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de

- 225 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de
- 5 aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 750 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 750 ng/ml. En
- 10 algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 350 ng/ml a aproximadamente 750 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple
- 15 en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 250 ng/ml, aproximadamente 275 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 325 ng/ml, aproximadamente 350 ng/ml, aproximadamente 375 ng/ml,
- 20 aproximadamente 400 ng/ml, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml, aproximadamente 475 ng/ml, aproximadamente 500 ng/ml, aproximadamente 525 ng/ml, aproximadamente 550 ng/ml, aproximadamente 575 ng/ml, aproximadamente 600 ng/ml, aproximadamente 625 ng/ml, aproximadamente 650 ng/ml, aproximadamente 675 ng/ml, aproximadamente 700 ng/ml, aproximadamente 725 ng/ml, o aproximadamente 750 ng/ml.
- 25 **[0065]** En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de menos de 700 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita
- 30 comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple

en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml, aproximadamente 225 ng h/ml, aproximadamente 250 ng h/ml, aproximadamente 275 ng h/ml, aproximadamente 300 ng h/ml, aproximadamente 325 ng h/ml, aproximadamente 350 ng h/ml, aproximadamente 375 ng h/ml, aproximadamente 400 ng h/ml, aproximadamente 425 ng h/ml, aproximadamente 450 ng h/ml, aproximadamente 475 ng h/ml, aproximadamente 500 ng h/ml, aproximadamente 525 ng h/ml, aproximadamente 550 ng h/ml, aproximadamente 575 g h/ml, aproximadamente 600 ng h/ml, aproximadamente 625 ng h/ml, o aproximadamente 675 ng h/ml.

[0066] En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de menos de 3000 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de

este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 350 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 400 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 450 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 500 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 550 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 600 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 650 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis

oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 700 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden

5 administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 750 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal

10 farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 800 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de

15 dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 850 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in

20 vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 900 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente

25 950 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1000 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos

30 aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1050 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente

que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1100 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el

5 mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1150 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden

10 administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1200 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal

15 farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1250 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de

20 dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1350 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in

25 vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1400 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente

30 1450 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1500 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos

aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1550 ng h/ml a aproximadamente

5 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1600 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el

10 mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1650 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden

15 administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1700 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal

20 farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1750 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de

25 dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1800 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de

30 vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1850 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente

1900 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1950 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2000 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2050 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2100 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2150 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2200 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2250 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in

vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2300 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la

5 dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2350 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática

10 (AUC_{inf}) de aproximadamente 2400 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2450 ng h/ml a aproximadamente

15 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2500 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el

20 mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2550 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden

25 administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2600 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal

30 farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2650 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de

dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2700 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2750 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml, aproximadamente 225 ng h/ml, aproximadamente 250 ng h/ml, aproximadamente 275 ng h/ml, aproximadamente 300 ng h/ml, aproximadamente 325 ng h/ml, aproximadamente 350 ng h/ml, aproximadamente 375 ng h/ml, aproximadamente 400 ng h/ml, aproximadamente 425 ng h/ml, aproximadamente 450 ng h/ml, aproximadamente 475 ng h/ml, aproximadamente 500 ng h/ml, aproximadamente 525 ng h/ml, aproximadamente 550 ng h/ml, aproximadamente 575 g h/ml, aproximadamente 600 ng h/ml, aproximadamente 625 ng h/ml, aproximadamente 675 ng h/ml, aproximadamente 700 ng h/ml, aproximadamente 725 ng h/ml, aproximadamente 750 ng h/ml, aproximadamente 775 ng h/ml, aproximadamente 800 ng h/ml, aproximadamente 825 ng h/ml, aproximadamente 850 ng h/ml, aproximadamente 875 ng h/ml, aproximadamente 900 ng h/ml, aproximadamente 925 ng h/ml, aproximadamente 950 ng h/ml, aproximadamente 975 ng h/ml, aproximadamente 1000 ng h/ml, aproximadamente 1025 ng h/ml, aproximadamente 1050 ng h/ml, aproximadamente 1075 ng h/ml, aproximadamente 1100 ng h/ml, aproximadamente 1125 ng h/ml, aproximadamente 1150 ng h/ml, aproximadamente 1175 ng h/ml, aproximadamente 1200 ng h/ml, aproximadamente 1225 ng h/ml, aproximadamente 1250 ng h/ml, aproximadamente 1275 ng h/ml, aproximadamente 1300 ng h/ml, aproximadamente 1325 ng h/ml, aproximadamente 1350 ng h/ml, aproximadamente 1375 ng h/ml, aproximadamente 1400 ng h/ml, aproximadamente 1425 ng h/ml, aproximadamente 1450 ng h/ml, aproximadamente 1475 ng h/ml, aproximadamente 1500 ng h/ml, aproximadamente 1525 ng h/ml, aproximadamente 1550 ng h/ml, aproximadamente 1575 ng h/ml, aproximadamente 1600 ng h/ml, aproximadamente 1625 ng h/ml, aproximadamente 1650 ng h/ml, aproximadamente 1675 ng h/ml, aproximadamente 1700 ng h/ml, aproximadamente 1725 ng h/ml, aproximadamente 1750 ng h/ml, aproximadamente 1775 ng h/ml, aproximadamente 1800 ng h/ml, aproximadamente 1825 ng h/ml, aproximadamente 1850 ng h/ml, aproximadamente 1875 ng h/ml, aproximadamente 1900 ng h/ml,

aproximadamente 1925 ng h/ml, aproximadamente 1950 ng h/ml, aproximadamente 2000 ng h/ml, aproximadamente 2025 ng h/ml, aproximadamente 2050 ng h/ml, aproximadamente 2100 ng h/ml, aproximadamente 2125 ng h/ml, aproximadamente 2150 ng h/ml, aproximadamente 2175 ng h/ml, aproximadamente 2200 ng h/ml, aproximadamente 2225 ng h/ml, aproximadamente 2250 ng h/ml, aproximadamente 2275 ng h/ml, aproximadamente 2300 ng h/ml, aproximadamente 2325 ng h/ml, aproximadamente 2550 ng h/ml, aproximadamente 2575 ng h/ml, aproximadamente 2600 ng h/ml, aproximadamente 2625 ng h/ml, aproximadamente 2650 ng h/ml, aproximadamente 2675 ng h/ml, aproximadamente 2700 ng h/ml, aproximadamente 2725 ng h/ml, aproximadamente 2750 ng h/ml, aproximadamente 2775 ng h/ml, aproximadamente 2800 ng h/ml, aproximadamente 2825 ng h/ml, aproximadamente 2850 ng h/ml, aproximadamente 2875 ng h/ml, aproximadamente 2900 ng h/ml, aproximadamente 2925 ng h/ml, o aproximadamente 2950 ng h/ml.

[0067] En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden la administración a un paciente que lo necesita de 200 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro). En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden la administración a un paciente que lo necesita de 100 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro). En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden la administración a un paciente que lo necesita de 100 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro). En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden la administración a un paciente que lo necesita 50 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro).

[0068] En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco ($C_{\max}$) de más de 100 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco ($C_{\max}$) de aproximadamente 150 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos

para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml.

- 5 En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos
- 10 para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 125 ng/ml, aproximadamente 150 ng/ml, aproximadamente 175 ng/ml, aproximadamente 200 ng/ml, aproximadamente 225 ng/ml,
- 15 aproximadamente 250 ng/ml, aproximadamente 275 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 325 ng/ml, aproximadamente 350 ng/ml, aproximadamente 375 ng/ml, aproximadamente 400 ng/ml, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml, aproximadamente 475 ng/ml, o aproximadamente 500 ng/ml.

- [0069]** En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente
- 20 que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 225 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o
- 25 una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 750 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej.,
- 30 forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 750 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal

farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 350 ng/ml a aproximadamente 750 ng/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de aproximadamente 250 ng/ml, aproximadamente 275 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 325 ng/ml, aproximadamente 350 ng/ml, aproximadamente 375 ng/ml, aproximadamente 400 ng/ml, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml, aproximadamente 475 ng/ml, aproximadamente 500 ng/ml, aproximadamente 525 ng/ml, aproximadamente 550 ng/ml, aproximadamente 575 ng/ml, aproximadamente 600 ng/ml, aproximadamente 625 ng/ml, aproximadamente 650 ng/ml, aproximadamente 675 ng/ml, aproximadamente 700 ng/ml, aproximadamente 725 ng/ml, o aproximadamente 750 ng/ml.

15 **[0070]** En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de menos de 700 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng h/ml a aproximadamente 650 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar

al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml, aproximadamente 225 ng h/ml, aproximadamente 250 ng h/ml, aproximadamente 275 ng h/ml, aproximadamente 300 ng h/ml, aproximadamente 325 ng h/ml, aproximadamente 350 ng h/ml, aproximadamente 375 ng h/ml, aproximadamente 400 ng h/ml, aproximadamente 425 ng h/ml, aproximadamente 450 ng h/ml, aproximadamente 475 ng h/ml, aproximadamente 500 ng h/ml, aproximadamente 525 ng h/ml, aproximadamente 550 ng h/ml, aproximadamente 575 g h/ml, aproximadamente 600 ng h/ml, aproximadamente 625 ng h/ml, o aproximadamente 675 ng h/ml.

- 10 **[0071]** En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de menos de 3000 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente
- 15 que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar
- 20 al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o
- 25 una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de
- 30 este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 350 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o

una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 400 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar

5 al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 450 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o

10 una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 500 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de

15 este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 550 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en

20 donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 600 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in

25 vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 650 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de

30 aproximadamente 700 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 750 ng h/ml a aproximadamente

2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 800 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 850 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 900 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 950 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1000 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1050 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1100 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de

este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1150 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1200 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1250 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1350 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1400 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1450 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1500 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1550 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los

métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1600 ng h/ml a aproximadamente

5 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1650 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los

10 métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1700 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o

15 una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1750 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1800 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o

20 una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1850 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1900 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en

25

30

donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 1950 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2000 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2050 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2100 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2150 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2200 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2250 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2300 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente

que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2350 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los

5 métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2400 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente

10 que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2450 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar

15 al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2500 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o

20 una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2550 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de

25 este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2600 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en

30 donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2650 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in

vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2700 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en

5 donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 2750 ng h/ml a aproximadamente 2950 ng h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área in

10 vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng h/ml, aproximadamente 225 ng h/ml, aproximadamente 250 ng h/ml, aproximadamente 275 ng h/ml, aproximadamente 300 ng h/ml, aproximadamente 325 ng h/ml, aproximadamente 350 ng h/ml, aproximadamente 375 ng h/ml, aproximadamente 400 ng h/ml, aproximadamente 425 ng h/ml, aproximadamente 450 ng h/ml, aproximadamente 475 ng h/ml, aproximadamente 500 ng h/ml, aproximadamente

15 525 ng h/ml, aproximadamente 550 ng h/ml, aproximadamente 575 g h/ml, aproximadamente 600 ng h/ml, aproximadamente 625 ng h/ml, aproximadamente 675 ng h/ml, aproximadamente 700 ng h/ml, aproximadamente 725 ng h/ml, aproximadamente 750 ng h/ml, aproximadamente 775 ng h/ml, aproximadamente 800 ng h/ml, aproximadamente 825 ng h/ml, aproximadamente 850 ng h/ml, aproximadamente 875 ng h/ml, aproximadamente 900 ng h/ml, aproximadamente

20 925 ng h/ml, aproximadamente 950 ng h/ml, aproximadamente 975 ng h/ml, aproximadamente 1000 ng h/ml, aproximadamente 1025 ng h/ml, aproximadamente 1050 ng h/ml, aproximadamente 1075 ng h/ml, aproximadamente 1100 ng h/ml, aproximadamente 1125 ng h/ml, aproximadamente 1150 ng h/ml, aproximadamente 1175 ng h/ml, aproximadamente 1200 ng h/ml, aproximadamente 1225 ng h/ml, aproximadamente 1250 ng h/ml,

25 aproximadamente 1275 ng h/ml, aproximadamente 1300 ng h/ml, aproximadamente 1325 ng h/ml, aproximadamente 1350 ng h/ml, aproximadamente 1375 ng h/ml, aproximadamente 1400 ng h/ml, aproximadamente 1425 ng h/ml, aproximadamente 1450 ng h/ml, aproximadamente 1475 ng h/ml, aproximadamente 1500 ng h/ml, aproximadamente 1525 ng h/ml, aproximadamente 1550 ng h/ml, aproximadamente 1575 ng h/ml, aproximadamente

30 1600 ng h/ml, aproximadamente 1625 ng h/ml, aproximadamente 1650 ng h/ml, aproximadamente 1675 ng h/ml, aproximadamente 1700 ng h/ml, aproximadamente 1725 ng h/ml, aproximadamente 1750 ng h/ml, aproximadamente 1775 ng h/ml, aproximadamente 1800 ng h/ml, aproximadamente 1825 ng h/ml, aproximadamente 1850 ng h/ml, aproximadamente 1875 ng h/ml, aproximadamente 1900 ng h/ml, aproximadamente 1925 ng

h/ml, aproximadamente 1950 ng h/ml, aproximadamente 2000 ng h/ml, aproximadamente 2025 ng h/ml, aproximadamente 2050 ng h/ml, aproximadamente 2100 ng h/ml, aproximadamente 2125 ng h/ml, aproximadamente 2150 ng h/ml, aproximadamente 2175 ng h/ml, aproximadamente 2200 ng h/ml, aproximadamente 2225 ng h/ml, aproximadamente 2250 ng h/ml, aproximadamente 2275 ng h/ml, aproximadamente 2300 ng h/ml, aproximadamente 2325 ng h/ml, aproximadamente 2550 ng h/ml, aproximadamente 2575 ng h/ml, aproximadamente 2600 ng h/ml, aproximadamente 2625 ng h/ml, aproximadamente 2650 ng h/ml, aproximadamente 2675 ng h/ml, aproximadamente 2700 ng h/ml, aproximadamente 2725 ng h/ml, aproximadamente 2750 ng h/ml, aproximadamente 2775 ng h/ml, aproximadamente 2800 ng h/ml, aproximadamente 2825 ng h/ml, aproximadamente 2850 ng h/ml, aproximadamente 2875 ng h/ml, aproximadamente 2900 ng h/ml, aproximadamente 2925 ng h/ml, o aproximadamente 2950 ng h/ml.

[0072] En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden administrar por vía oral nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro). En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden administrar por vía oral nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) como una forma de dosificación sólida. En algunos aspectos, la forma de dosificación sólida es un comprimido o cápsula.

[0073] En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden administrar nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) una vez al día. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden administrar nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) dos veces al día. En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden administrar nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) dos, tres o cuatro veces al día. Si el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) se administra más de una vez al día, la dosis diaria total administrada cada vez puede ser la misma o diferente. Por ejemplo, si se van a administrar 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) dos veces al día, el paciente podría recibir dos dosis de 50 mg (p. ej., una dosis de 50 mg a las 8 am y otra de 50 mg a las 8 pm) o una dosis de 25 mg por la mañana y una dosis de 75 mg por la noche. Cada dosis también puede consistir en más de una forma farmacéutica sólida. Por

ejemplo, una dosis individual de 50 mg (es decir, la dosis matutina de una dosis diaria total de 100 mg que se administrará en dos dosis separadas) podría administrarse en dos comprimidos de 25 mg.

[0074] En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden

5 administrar una dosis oral única de nirgacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) para el tratamiento concomitante del mieloma múltiple. En una terapia concomitante para el tratamiento del mieloma múltiple, el nirgacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) se administra con uno o más ingredientes activos adicionales. En algunos aspectos, la terapia
10 concomitante para el tratamiento del mieloma múltiple comprende administrar nirgacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) en combinación con terapia con BCMA. En algunos aspectos, la terapia dirigida por BCMA incluye uno o más de una terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico alogénico, una terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico autólogo, una inmunoterapia (p. ej.,
15 una terapia con anticuerpo monoclonal), una terapia de anticuerpos conjugados con fármacos o una terapia de anticuerpos biespecíficos con especificidad dual para BCMA y un objetivo relacionado con el sistema inmunológico (p. ej., CD3). En otros aspectos, la terapia dirigida por BCMA incluye al menos una terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico alogénico. En otros aspectos, la terapia dirigida por BCMA incluye al menos una terapia de linfocitos T con
20 receptor de antígeno quimérico autólogo. En otro aspecto, la terapia dirigida por BCMA incluye al menos una inmunoterapia (p. ej., una terapia con anticuerpos monoclonales). En otros aspectos, la terapia dirigida por BCMA incluye al menos una terapia de anticuerpos conjugados con fármacos. En otros aspectos, la terapia dirigida a BCMA incluye al menos una terapia con anticuerpos biespecíficos con especificidad dual para BCMA y una diana relacionada con el
25 sistema inmunológico (p. ej., CD3). En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirgacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con belantamab mafodotina.

[0075] En la terapia concomitante (p. ej., en combinación con belantamab mafodotina) para el tratamiento del mieloma múltiple, el nirgacestat o una sal farmacéuticamente aceptable
30 de este (p. ej., una forma de sal dihidrobromuro) se administra al sujeto antes, simultáneamente o posteriormente al otro principio activo (p. ej., belantamab mafodotina).

[0076] En algunos aspectos, el tratamiento del mieloma múltiple comprende administrar la terapia concomitante de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) y otro(s) principio(s) activo(s) (p. ej., belantamab mafodotina) como terapia de primera línea. En tal aspecto, el paciente que tiene mieloma múltiple puede haber
5 recibido previamente y/o estar siendo tratado actualmente por una o más enfermedades o trastornos no relacionados (p. ej., ansiedad).

[0077] En algunos aspectos, el tratamiento del mieloma múltiple comprende administrar nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) y una terapia dirigida por BCMA (p. ej., belantamab mafodotina) a un paciente
10 que ha sido tratado previamente por mieloma múltiple. En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple ha sido tratado previamente para el mieloma múltiple con uno o más de un inhibidor del proteasoma, una terapia inmunomoduladora, una inmunoterapia (p. ej., un anticuerpo monoclonal, tal como un anticuerpo monoclonal dirigido a CD38), un trasplante de células madre, quimioterapia, terapia dirigida (p. ej., un inhibidor de XPO1) o terapia dirigida por BCMA que no
15 esté en combinación con nirogacestat.

[0078] En un aspecto, el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) se administra por vía oral y la terapia dirigida por BCMA (p. ej., belantamab mafodotina) se administra por vía intravenosa o subcutánea al sujeto.

[0079] En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple muestra una respuesta
20 completa después de la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) y terapia dirigida por BCMA (p. ej., belantamab mafodotina). En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple exhibe una respuesta casi completa después de la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este y terapia dirigida por BCMA (p. ej., belantamab mafodotina). En algunos aspectos, el
25 paciente con mieloma múltiple exhibe una respuesta completa estricta después de la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) y terapia dirigida por BCMA (p. ej., belantamab mafodotina). En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple muestra una respuesta menor después de la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma
30 de sal de dihidrobromuro) y terapia dirigida por BCMA (p. ej., belantamab mafodotina). En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple muestra una respuesta parcial después de la

- administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) y terapia dirigida por BCMA (p. ej., belantamab mafodotina). En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple exhibe una respuesta parcial muy buena después de la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una
- 5 forma de sal de dihidrobromuro) y terapia dirigida por BCMA (p. ej., belantamab mafodotina). En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple presenta una enfermedad estable después de la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) y terapia dirigida por BCMA (p. ej., belantamab mafodotina).

EJEMPLOS

10

Ejemplo 1: Farmacocinética

[0080] Los parámetros farmacocinéticos para dosis orales únicas y múltiples de dihidrobromuro de nirogacestat (PF-03084014) se proporcionan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

GRUPO	APERIOD	EXDOSIS	Estadística	Semivida (h)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC último (h*ng/mL)	AUCinf (h*ng/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
Cohorte 1: 150 mg 3x50 mg	1	150	N	10	10	10	10	10	10	10
			Mín	18,1	1,00	547	2080	2160	1060	30,8
			Mediana	26,3	1,49	697	2580	2640	1830	57,0
			Máx	32,0	2,00	1120	4660	4870	3210	69,5
			Media geométrica	25,0	1,34	733	2960	3050	1770	49,2
			% CV geométrico	18,6	23,8	25,2	33,0	33,4	38,5	33,4
Cohorte 1: 150 mg 1x150 mg	2	150	N	10	10	10	10	10	10	10

GRUPO	APERIOD	EXDOSIS	Estadística	Semivida (h)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC último (h*ng/mL)	AUCinf (h*ng/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
			Mín	13,3	0,500	456	1790	1830	864	25,5
			Mediana	26,3	1,50	662	3040	3100	1720	48,4
			Máx	34,7	1,52	1200	5720	5880	3090	82,0
			Media geométrica	24,7	1,20	686	2930	3020	1770	49,7
			% CV geométrico	28,1	37,2	30,5	34,5	34,3	49,2	34,3
Cohorte 2: 100 mg	1	100	N	8	8	8	8	8	8	8
			Mín	19,7	0,500	259	777	805	1000	25,4
			Mediana	24,4	1,28	433	1660	1710	2040	58,4
			Máx	34,6	2,00	654	3710	3940	3880	124
			Media geométrica	25,2	1,19	435	1720	1780	2040	56,1

GRUPO	APERIOD	EXDOSIS	Estadística	Semivida (h)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC último (h*ng/mL)	AUCinf (h*ng/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
% CV geométrico				21,6	44,6	33,2	52,0	52,4	51,7	52,4
Cohorte 3: 50 mg	1	50,0	N	8	8	8	8	8	8	8
Mín				4,24	0,500	49,6	71,6	75,7	677	23,4
Mediana				23,3	1,00	209	653	674	2730	74,9
Máx				32,8	1,52	507	2120	2140	5060	660
Media geométrica				19,3	0,829	183	545	571	2440	87,6
% CV geométrico				73,0	43,4	82,9	140	137,36	67,3	137

Ejemplo 2: Ensayo de Fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de
nirogacestat versus placebo en pacientes adultos con tumores desmoides
progresivos/fibromatosis agresiva (DT/AF)

[0081] Se está llevando a cabo un estudio de Fase 3, doble ciego y controlado con placebo para determinar la eficacia y seguridad del dihidrobromuro de nirogacestat en participantes con tumores desmoides progresivos. Un estudio de Fase 1 sobre tumores sólidos proporcionó eficacia preliminar (Messersmith, W., *et al.*, "A Phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral γ -secretase inhibitor PF-03084014," *Clin. Cancer Res.*, 21:60-7 (2015)), incluidas respuestas duraderas a largo plazo y seguridad de nirogacestat en participantes desmoides (Villalobos, V.M., *et al.*, "Long-Term Follow-Up of Desmoid Fibromatosis Treated with PF-03084014, an Oral Gamma Secretase Inhibitor, *Ann. Surg. Oncol.*, 25:768-75 (2018)). Estos resultados alentadores conducen a un estudio de Fase 2 en participantes con tumores desmoides progresivos (Kummar, S., *et al.*, "Clinical Activity of the γ -Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults with Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis), *J. Clin. Oncol.*, 35:1561-69 (2017)). Este estudio demostró que nirogacestat resultó en una tasa de respuesta del 29 %, una reducción significativa del tumor medida por resonancia magnética (MRI) y ningún participante progresó durante la terapia. Es importante destacar que los participantes del grupo de respuesta habían fracasado con terapias sistémicas previas (imatinib o sorafenib), lo que indica la necesidad de opciones terapéuticas alternativas para esta población de pacientes. Estos resultados respaldan la realización de estudios adicionales sobre nirogacestat en esta población.

[0082] Los Objetivos y Criterios de valoración se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2

Objetivos claves	Criterios de valoración
Primario	Primario
Determinar la eficacia (según lo definido por la supervivencia libre de progresión ("PFS")) de nirogacestat en participantes adultos con	La PFS definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de evaluación de la progresión o muerte por cualquier causa

Objetivos claves	Criterios de valoración
tumor desmoide progresivo ("DT")/fibromatosis agresiva ("AF").	se determinará utilizando los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión (v) 1.1. (Eisenhauer, E.A., "New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), <i>Eur. J. Cancer</i> , 45:228-47 (2009). La fecha documentada de progresión se determinará mediante una revisión radiológica central, ciega e independiente.
Secundario	Secundario
Evaluar la seguridad y tolerabilidad de nirogacestat en participantes adultos con DT/AF progresiva medida por la incidencia de eventos adversos (AE);	Los criterios de valoración de seguridad incluirán la incidencia de EA emergentes del tratamiento, cambios en los parámetros de laboratorio, signos vitales, hallazgos del examen físico y electrocardiogramas (ECG). La tolerabilidad se evaluará de acuerdo con las toxicidades clasificadas por los Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) v5.0 del Instituto Nacional del Cáncer;
Determinar la tasa de respuesta general (respuesta completa ("CR") + respuesta parcial ("PR") de nirogacestat en participantes con DT/AF progresiva;	Tasa de respuesta general, definida como la proporción de participantes con CR + PR evaluados según los criterios RECIST v1.1;
Para determinar la duración de la respuesta;	Duración de la respuesta para los participantes cuya mejor respuesta sea CR o

Objetivos claves	Criterios de valoración
	PR;
Comparar los cambios en el volumen del tumor medidos por resonancia magnética en participantes con DT/AF progresiva; y	Cambio en el volumen del tumor desde el inicio según lo evaluado por resonancia magnética volumétrica; y
Evaluar los síntomas y el impacto del tumor desmoide utilizando los resultados informados por el paciente (PRO).	Los síntomas y los impactos se evaluarán evaluando el cambio desde el inicio en la evaluación PRO específica de desmoides, el inventario de síntomas del MD Anderson (MDASI) y el formulario breve del inventario breve del dolor (BPI).

[0083] Diseño general: El estudio de Fase 3 será multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y basado en eventos para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de nirogacestat y placebo en participantes adultos con DT/AF progresiva. Este estudio constará de 2 fases, una fase doble ciego y una fase opcional de extensión de etiqueta abierta (OLE).

[0084] Tras la progresión de la enfermedad (confirmada mediante revisión central utilizando RECIST v1.1), o la finalización de la fase doble ciego (una vez que se haya observado el número requerido de eventos y se haya completado el análisis primario de PFS), se desenmascarará la asignación al tratamiento de los participantes, y si son elegibles, los participantes tendrán la opción de inscribirse en la fase OLE opcional.

[0085] Tipo de participante y características de la enfermedad:

1. El participante tiene DT/AF que ha progresado en un ≥ 20 % según lo medido por RECIST v1.1 dentro del período de 12 meses anterior a la primera dosis del tratamiento del estudio.

2. El participante tiene:

a. DT/AF progresiva mensurable y recién diagnosticada que no es susceptible de resección quirúrgica o radioterapia;

O

b. DT/AF recurrente y progresiva después de la CR hasta el tratamiento inicial;

5 O

c. DT/AF preexistente y ha recibido terapia previamente y el tumor residual ha progresado.

3. El participante acepta proporcionar tejido tumoral nuevo o de archivo para confirmar la enfermedad.

10 4. Si el participante fue tratado previamente con una terapia en investigación para el tratamiento de DT/AF, el participante debe haber completado la terapia previa al menos 28 días antes de firmar el consentimiento informado. Todas las toxicidades de la terapia previa deben resolverse a $\leq$ Grado 1 o al valor inicial.

15 5. Los participantes que estén recibiendo medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) como tratamiento para afecciones distintas de DT/AF deben recibirlos antes de la progresión observada (criterios de inclusión 1) para:

a. Uso diario programado crónico (definido como estable durante 28 días antes de firmar el consentimiento informado); o

20 b. Uso ocasional (definido como ≤ 3 días por semana) para el tratamiento del dolor o como antiinflamatorio en afecciones autorizadas como dolor de cabeza, artritis, etc.

c. El participante tiene un estado funcional ≤ 2 del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG) en el momento de la detección.

6. El participante tiene una función adecuada de órganos y médula ósea según lo definido

por los siguientes valores de laboratorio de detección:

- a. Conteo absoluto de neutrófilos $\geq 1500/\mu\text{L}$;
- b. Plaquetas $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$;
- c. Hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$;
- 5 d. Bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ límite superior normal (ULN) (la bilirrubina aislada $> 1,5 \times$ ULN es aceptable si la bilirrubina está fraccionada y es bilirrubina directa $< 35 \%$);
- e. Aspartato aminotransferasa (AST) (transaminasa glutámico oxalacética sérica)/alanina aminotransferasa (ALT) (piruvato transaminasa glutámico sérica) $\leq 2 \times$ ULN; y
- f. Creatinina $\leq 1,5 \times$ ULN o si creatinina $> 1,5 \times$ ULN, el aclaramiento de creatinina
10 calculado debe ser $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (usando la fórmula de Cockcroft-Gault);
- g. El participante puede tragar comprimidos y no tiene afecciones gastrointestinales que afecten la absorción.

[0086] El esquema para este ensayo clínico de Fase 3 se proporciona en la Figura 1.

15 Ejemplo 3: Ensayo de fase 3 controlado con placebo de nirogacestat en adultos con tumores desmoides sintomáticos/fibromatosis agresiva (DT/AF).

[0087] Se llevará a cabo un estudio de Fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de nirogacestat y placebo en participantes adultos con dolor no controlado debido a DT/AF. Este estudio constará de 2 fases, una doble ciego y una fase opcional de extensión de etiqueta abierta (OLE) para
20 participantes elegibles.

[0088] Los participantes serán evaluados hasta 28 días antes de la primera dosis del tratamiento del estudio y la elegibilidad se basará en los criterios de inclusión y exclusión. Durante el período de detección, los participantes potenciales también serán evaluados para determinar

su disposición a llevar un diario para registrar su dolor y el uso de medicamentos durante 12 semanas.

[0089] Durante el período de detección, los participantes deben mantener registros diarios del dolor y el uso de analgésicos, que se utilizarán para calcular su intensidad promedio del dolor (API) y el uso promedio de analgésicos (AAU) semanales. Solo los participantes que tengan dolor no controlado relacionado con el tumor definido por un API > 4 durante un mínimo de dos semanas consecutivas serán asignados al azar al estudio.

[0090] Los participantes elegibles serán asignados al azar (1:1) para recibir el tratamiento del estudio (nirogacestat o placebo) después de todas las evaluaciones previas a la aleatorización/predosis en el Día 1 del Ciclo 1. Después de recibir la primera dosis del tratamiento del estudio, el participante regresará al clínica para visitas de estudio programadas en el Ciclo 1 (Día 15), Ciclo 2 (Días 1 y 15), Ciclo 3 (Días 1 y 15), Fin del Estudio (EOS) (14 días después del Ciclo 3, Día 15) y Seguimiento (30 días después de la última dosis del tratamiento del estudio, si el participante no ingresa a la fase OLE).

[0091] Durante el período de tratamiento del estudio de 12 semanas, los participantes deberán registrar su puntuación diaria de dolor, uso de analgésicos y dosificación del tratamiento del estudio en un dispositivo electrónico (eDiary). Los recordatorios diarios se realizarán por medios electrónicos y/o telefónicos para garantizar el estricto cumplimiento de los procedimientos de recopilación de datos sobre el dolor y el uso de medicamentos. Durante las visitas clínicas programadas del estudio, se revisará el registro diario de la puntuación del dolor y la lista de medicamentos de los pacientes. Además, se administrará el Cuestionario europeo de calidad de vida en cinco dimensiones ("EQ-5D"), el Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer ("EORTC QLQ-C30"), la Impresión global de cambio del paciente ("IGP-C") y la Impresión global de gravedad del paciente ("IGP-S"), y el Inventario breve del dolor ("BPI-SF") para recoger datos sobre el estado de salud.

[0092] Al finalizar el estudio, los participantes regresarán al sitio para una visita EOS (aproximadamente 14 días después del día 15 del Ciclo 3). Durante la visita EOS, los participantes elegibles tendrán la opción de inscribirse en la fase OLE opcional.

[0093] Los participantes que interrumpan permanentemente el tratamiento del estudio

antes de tiempo por cualquier motivo, deberán regresar al centro del estudio lo antes posible para completar la visita de fin de tratamiento ("EOT") previa a la interrupción del tratamiento del estudio o lo más cerca posible de la última dosis del tratamiento del estudio, y no podrán inscribirse en la fase OLE opcional.

- 5 **[0094]** El esquema para este ensayo clínico de Fase 3 se proporciona en la Figura 2.

Ejemplo 4: Mieloma múltiple

- 10 **[0095]** El propósito de este estudio será evaluar la seguridad y eficacia del nirogacestat en combinación con un agente que se dirige al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), por ejemplo, un conjugado de fármaco-anticuerpo (ADC), un anticuerpo biespecífico, terapia CAR-T o monoclonal. anticuerpo, en adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario.

[0096] Los criterios de valoración pueden incluir:

- Fase DE: Número de participantes que alcanzaron ORR (ORR se define como el porcentaje de participantes con PR o mejor, según los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma "IMWG").
- 15 • Fase CE: Número de participantes que lograron la Tasa de beneficio clínico (CBR) (CBR se define como el porcentaje de participantes con cáncer avanzado o metastásico que han logrado una respuesta completa, una respuesta parcial y una enfermedad estable a una intervención terapéutica en ensayos clínicos de agentes anticancerígenos).
- Fase DE y Fase CE: Número de participantes que lograron una Respuesta Parcial ("PR"):
- 20 Se analizará el número de participantes con PR según los criterios del IMWG.
- Fase DE y Fase CE: Número de participantes que lograron una Respuesta Parcial Muy Buena ("VGPR"): Se analizará el número de participantes con VGPR según los criterios del IMWG.
- Fase DE y Fase CE: Número de participantes que lograron una Respuesta Completa
- 25 (CR): Se analizarán los participantes con CR según los criterios del IMWG.

- Fase DE y Fase CE: Concentración de nirogacestat cuando se administra en combinación con un segundo agente: Se recolectarán muestras de sangre para determinar las concentraciones de nirogacestat.
- Fase CE: Número de participantes que lograron la supervivencia libre de progresión (PFS) (PFS se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha más temprana de enfermedad progresiva (PD) confirmada según IMWG, o muerte por cualquier causa).
- Fase CE: Duración de la respuesta (DoR) (DoR se define como el tiempo desde la primera evidencia documentada o PR o mejor hasta la enfermedad progresiva según IMWG o la muerte debido a la enfermedad progresiva entre los participantes que logran una respuesta parcial confirmada o mejor).
- Fase CE: Tiempo hasta la respuesta (TTR) (TTR se define como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la primera evidencia documentada de respuesta (PR o mejor), entre los participantes que logran una respuesta (PR confirmada o mejor)).
- Fase CE: Número de participantes que lograron la supervivencia general (OS) (OS se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa).

[0097] Los criterios de valoración adicionales pueden incluir:

- Tasa de respuesta general (ORR) (ORR se define como la proporción de participantes que logran una respuesta parcial (PR) o mejor según los criterios del IMWG 2016).
- Muy buena respuesta parcial (VGPR) o mejor tasa de respuesta (VGPR o mejor tasa de respuesta se define como la proporción de participantes que logran una VGPR o mejor respuesta (respuesta completa estricta ("sCR") + respuesta completa ("CR") + VGPR) según los criterios del IMWG 2016).
- Respuesta completa (CR) o mejor tasa de respuesta (CR o mejor tasa de respuesta se define como la proporción de participantes que logran una CR o mejor respuesta (sCR+CR) según los criterios del IMWG 2016).

- Tasa de respuesta completa estricta (sCR) (la tasa de sCR se define como la proporción de participantes que logran una sCR según los criterios del IMWG 2016).

5 • Duración de la respuesta (la duración de la respuesta se define como el tiempo desde la fecha de la documentación inicial de una respuesta (PR o mejor) hasta la fecha de la primera evidencia documentada de enfermedad progresiva (PD), según los criterios del IMWG 2016).

- Tiempo hasta la respuesta (el tiempo hasta la respuesta se define como el tiempo entre la fecha de la primera dosis del tratamiento del estudio y la primera evaluación de eficacia en la que el participante cumplió con todos los criterios de PR o mejores).

[0098] Los criterios de inclusión pueden incluir:

10 • Diagnóstico documentado de mieloma múltiple en recaída/refractario ("MM") con enfermedad medible (suero, orina o cadenas ligeras libres ("FLC") según los criterios del IMWG.

- Al menos 3 líneas previas de terapia MM, incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38 (a menos que esté contraindicado), y refractario a la última línea de tratamiento.

15 • Grupo Cooperativo de Oncología del Este ("ECOG") 0 o 1

- Ausencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante (producto)

- Participantes con un estado funcional ECOG de 0-1, a menos que un ECOG inferior a ($\leq$)2 se deba únicamente a complicaciones esqueléticas y/o dolor esquelético debido al MM.

20 • Participantes con enfermedad mensurable definida como al menos uno de los siguientes:
Proteína M sérica superior a ($\geq$)0,5 gramos por decilitro ($\geq$ 5 gramos por litro) o Proteína M en orina $\geq$ 200 mg por 24 horas o Ensayo de cadenas ligeras libres ("FLC") en suero: nivel de FLC involucrado $\geq$ 10 mg por decilitro ($\geq$ 100 mg por litro) y una proporción anormal de FLC en suero ($<0,26$ o $>1,65$).

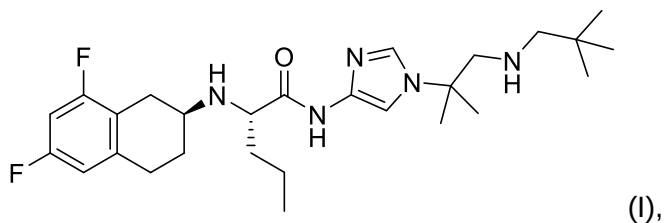
[0099] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta

memoria descriptiva se incorporan al presente en su totalidad mediante referencia en la misma medida que si se indicara específica e individualmente que cada publicación, patente o solicitud de patente se incorpora en su totalidad mediante referencia. Cuando se encuentre que un término en la presente solicitud se define de manera diferente en un documento incorporado al presente como referencia, la definición proporcionada en el presente documento servirá como definición del término.

[0100] Si bien la invención se ha descrito en relación con aspectos específicos de la misma, se entenderá que la invención es susceptible de modificaciones adicionales y esta solicitud está destinada a cubrir cualquier variación, uso o adaptación siguiendo, en general, los principios e incluyendo tales desviaciones de la presente divulgación que entran dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la que pertenece la invención y se pueden aplicar a las características esenciales aquí expuestas, y sigue en el ámbito de la reivindicación.

[0101] Además de las diversas modalidades descritas en el presente documento, la presente divulgación incluye las siguientes modalidades numeradas del E1 al E80. Esta lista de modalidades se presenta como una lista ejemplar y la solicitud no se limita a estas modalidades.

[0102] E1. Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en donde la composición proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml.

[0103] E2. La composición de E1, en donde la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una forma de sal de bromhidrato.

[0104] E3. La composición de E2, en donde la forma de sal de bromhidrato es una forma de sal de dihidrobromuro.

[0105] E4. La composición de cualquiera de E1-E3, en donde la composición se administra por vía oral a un ser humano.

[0106] E5. La composición de E4, en donde la composición está en forma de un sólido.

5 **[0107]** E6. La composición de E4, en donde la composición es un comprimido o una cápsula.

[0108] E7. La composición de cualquiera de E1-E6, en donde la composición comprende adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 **[0109]** E8. Un método para tratar el tumor desmoide que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una forma de dosificación oral que comprende 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

[0110] E9. Un método para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ ml.

15 **[0111]** E10. Un método para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área in vivo bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) de menos de 700 ng h/ml.

20 **[0112]** E11. El método de cualquiera de E8-E10, en donde la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una forma de sal de bromhidrato.

[0113] E12. El método de E11, en donde la forma de sal de bromhidrato es una forma de sal de dihidrobromuro.

[0114] E13. El método de cualquiera de E8-E12, en donde el paciente es un ser humano.

25 **[0115]** E14. El método de cualquiera de E8-E13, en donde la dosis oral se proporciona como una forma de dosificación oral sólida.

[0116] E15. El método de E14, en donde la forma de dosificación oral sólida es un comprimido o cápsula.

[0117] E16. Un método para tratar el tumor desmoide que comprende la administración de 300 mg por día de nirogacestat a un paciente que lo necesita o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

[0118] E17. El método de E16, en donde la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una forma de sal de bromhidrato.

[0119] E18. El método de E17, en donde la forma de sal de bromhidrato es una forma de sal de dihidrobromuro.

10 **[0120]** E19. El método de cualquiera de E16-E18, en donde el paciente es un ser humano.

[0121] E20. El método de cualquiera de E16-E19, en donde el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra por vía oral.

[0122] E21. El método de E20, en donde el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra por vía oral como una forma de dosificación sólida.

15 **[0123]** E22. El método de E21, en donde la forma de dosificación sólida es un comprimido o cápsula.

[0124] E23. El método de cualquiera de E16-E22, en donde el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra una vez al día.

20 **[0125]** E24. El método de cualquiera de E16-E22, en donde el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra dos, tres o cuatro veces por día.

[0126] E25. Un método para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml.

[0127] E26. Un método para tratar el tumor desmoide en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) in vivo de menos de 700 ng h/ml.

5 **[0128]** E27. El método de E25 o E26, en donde la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una forma de sal de bromhidrato.

[0129] E28. El método de E27, en donde la forma de sal de bromhidrato es una forma de sal de dihidrobromuro.

[0130] E29. El método de cualquiera de E25-E28, en donde el paciente es un ser humano.

10 **[0131]** E30. El método de cualquiera de E25-E29, en donde la dosis oral se proporciona como una forma de dosificación oral sólida.

[0132] E31. El método de E30, en donde la forma de dosificación oral sólida es un comprimido o cápsula.

15 **[0133]** E32. Un método para tratar el mieloma múltiple que comprende la administración a un paciente que lo necesita 200 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

[0134] E33. Un método para tratar el mieloma múltiple que comprende la administración a un paciente que lo necesita 100 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

20 **[0135]** E34. El método de E32 o E33, en donde la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una forma de sal de bromhidrato.

[0136] E35. El método de E34, en donde la forma de sal de bromhidrato es una forma de sal de dihidrobromuro.

[0137] E36. El método de cualquiera de E32-E35, en donde el paciente es un ser humano.

[0138] E37. El método de cualquiera de E32-E36, en donde el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra por vía oral.

[0139] E38. El método de E37, en donde el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra por vía oral como una forma de dosificación sólida.

5 **[0140]** E39. El método de E38, en donde la forma de dosificación sólida es un comprimido o cápsula.

[0141] E40. El método de cualquiera de E32-E39, en donde el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra una vez al día.

10 **[0142]** E41. El método de cualquiera de E32-E39, en donde el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra dos, tres o cuatro veces por día.

[0143] E42. Un método para tratar el mieloma múltiple que comprende la administración una vez al día de 200 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

15 **[0144]** E43. Un método para tratar el mieloma múltiple que comprende la administración una vez al día de 150 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

[0145] E44. Un método para tratar el mieloma múltiple que comprende la administración una vez al día de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

20 **[0146]** E45. Un método para tratar el mieloma múltiple que comprende la administración una vez al día de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesita.

[0147] E46. El método de cualquiera de E42-E45, en donde la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una forma de sal de bromhidrato.

25 **[0148]** E47. El método de E46, en donde la forma de sal de bromhidrato es una forma de

sal de dihidrobromuro.

[0149] E48. El método de cualquiera de E42-E47, en donde el paciente es un ser humano.

[0150] E49. El método de cualquiera de E42-E48, en donde el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra por vía oral.

5 **[0151]** E50. El método de E49, en donde el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra por vía oral como una forma de dosificación sólida.

[0152] E51. El método de E50, en donde la forma de dosificación sólida es un comprimido o cápsula.

10 **[0153]** E52. Un método para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml.

15 **[0154]** E53. Un método para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 225 ng/ml.

20 **[0155]** E54. Un método para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) in vivo de menos de 700 ng h/ml.

[0156] E55. Un método para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) in vivo de menos de 3000 ng h/ml.

25 **[0157]** E56. El método de cualquiera de E52-E55, en donde la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una forma de sal de bromhidrato.

[0158] E57. El método de E56, en donde la forma de sal de bromhidrato es una forma de sal de dihidrobromuro.

[0159] E58. El método de cualquiera de E52-E57, en donde el paciente es un ser humano.

[0160] E59. El método de cualquiera de E52-E58, se proporciona dosis oral como una
5 forma de dosificación sólida.

[0161] E60. El método de E59, en donde la forma de dosificación sólida es un comprimido o cápsula.

[0162] E61. El método de cualquiera de E52-E60, en donde la dosis oral se administra una vez al día.

10 **[0163]** E62. El método de cualquiera de E52-E61, en donde la dosis oral se administra dos, tres o cuatro veces por día.

[0164] E63. Un método para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración
15 plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml.

[0165] E64. Un método para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 225 ng/ml.

20 **[0166]** E65. Un método para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática (AUC_{inf}) in vivo de menos de 700 ng h/ml.

[0167] E66. Un método para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita,
25 que comprende administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva

plasmática (AUC_{inf}) in vivo de menos de 3000 ng h/ml.

[0168] E67. El método de cualquiera de E63-E66, en donde la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una forma de sal de bromhidrato.

5 **[0169]** E68. El método de E67, en donde la forma de sal de bromhidrato es una forma de sal de dihidrobromuro.

[0170] E69. El método de cualquiera de E63-E68, en donde el paciente es un ser humano.

[0171] E70. El método de cualquiera de E63-E69, se proporciona dosis oral como una forma de dosificación sólida.

10 **[0172]** E71. El método de E70, en donde la forma de dosificación sólida es un comprimido o cápsula.

[0173] E72. El método de cualquiera de E63-E71, en donde la dosis oral se administra una vez al día.

[0174] E73. El método de cualquiera de E63-E72, en donde la dosis oral se administra dos, tres o cuatro veces por día.

15 **[0175]** E74. Un método para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral única de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el tratamiento concomitante de mieloma múltiple.

20 **[0176]** E75. Un método para tratar el mieloma múltiple en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con belantamab mafodotina.

[0177] E76. El método de E74 o E75, en donde la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una forma de sal de bromhidrato.

[0178] E77. El método de E76, en donde la forma de sal de bromhidrato es una forma de sal de dihidrobromuro.

[0179] E78. El método de cualquiera de E74-E77, en donde el paciente es un ser humano.

[0180] E79. El método de cualquiera de E74-E78, en donde la dosis oral es una forma de dosificación sólida.

[0181] E80. El método de E79, en donde la forma de dosificación sólida es un comprimido
5 o cápsula.