

TRATAMIENTOS CON NIROGACESTAT

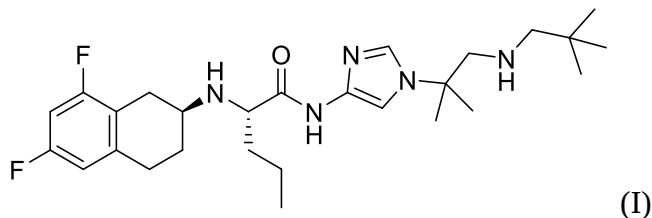
[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense N.º 63/365,125, presentada el 20 de mayo de 2022, y la solicitud provisional estadounidense N.º 63/365,193, presentada el 23 de mayo de 2022, cada una de las cuales se
5 incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente divulgación se refiere a métodos mejorados de tratamiento con nirogacestat.

ANTECEDENTES

10 **[0003]** (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 (“nirogacestat” o compuesto de Fórmula (I) que se muestra a continuación) es un inhibidor de la gamma-secretasa que puede inhibir la producción del péptido A β .



15 **[0004]** Los tumores desmoides, también conocidos como fibromatosis agresiva, son tumores de tejidos blandos poco frecuentes, localmente invasivos y de crecimiento lento. Según la Organización Mundial de la Salud, los tumores desmoides se definen como proliferaciones fibroblásticas clonales que surgen en el tejido blando profundo y se caracterizan por un crecimiento infiltrativo y una tendencia a la recurrencia local pero una
20 incapacidad para hacer metástasis (Kasper *et al.*, *Oncologist*, 2011, 16(5):682-93). Los tumores desmoides se consideran benignos; sin embargo, causan una morbilidad significativa

al infiltrarse o ejercer efectos de masa sobre estructuras vitales (Lewis *et al.*, *Ann Surg.* 1999, 229(6):866-72; Smith *et al.*, *Br J Surg.* 2000, 87(5):608-13). Los tumores desmoides incluyen masas de tejido blando que surgen en cualquier parte del cuerpo en diferentes variedades de tejido conectivo, incluidos los músculos y la fascia aponeurosis. Los tumores desmoides se infiltran en las estructuras circundantes y se propagan a lo largo de los planos y los músculos, lo que puede provocar dolor intenso, deterioro funcional y, más raramente, afecciones potencialmente mortales (Penel *et al.*, *Eur J Cancer.* 2017, 83:125-31). A pesar de la naturaleza benigna de los tumores desmoides, pueden comportarse de manera agresiva, causando una morbilidad significativa, con tasas elevadas de recurrencia local (hasta un 60%) a pesar de escisiones amplias (Penel, 2017).

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

15 COMPENDIO DE LA INVENCION

[0006] La presente invención incluye métodos de mejora para tratar afecciones que responden a la inhibición de la gamma secretasa, tales como tumor desmoide, mieloma múltiple, tumores de células de la granulosa ovárica, con nirogacestat y sales farmacéuticamente aceptables de este.

20 **[0007]** Una modalidad es un método para tratar una afección que responde a la inhibición de la gamma secretasa, como un tumor desmoide o un mieloma múltiple, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente por vía oral 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este dos veces al día, donde el método comprende uno o más de:

25 (a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente

aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de una diarrea de Grado 1 o un valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

5 (b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la foliculitis se resuelva a no más de una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

10 (c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

15 (d) cuando el paciente tiene hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

20 (e) cuando el paciente tiene hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

25 (f) cuando el paciente presenta hipocalemia de Grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta

que la hipocalemia se resuelva a no más de una hipocalemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día; y

5 (g) cuando el paciente tiene una alanina transaminasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) de 3 a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN), suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la ALT, AST o ambas se resuelvan a no más de 3 veces el LSN o el valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

10 **[0008]** En una modalidad, el método comprende además uno o más de:

(h) cuando el paciente tiene una ALT o AST de más de 5 veces el LSN, interrumpir permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este;

15 (i) cuando el paciente tiene anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad grave, interrumpir permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(j) en caso de otra reacción adversa grave o en caso de una reacción adversa potencialmente mortal, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la reacción adversa se resuelva a no más de una reacción adversa de Grado 1 o un valor inicial y luego, después de considerar cuidadosamente el beneficio potencial y la probabilidad de recurrencia de la reacción adversa, (A) reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día y (B) en caso de recurrencia de la reacción adversa grave o potencialmente mortal en la dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día, suspender permanentemente el tratamiento con nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

25

[0009] En otra modalidad, el método comprende (a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de una diarrea de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

[0010] En aún otra modalidad, el método comprende (b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la foliculitis se resuelva a no más de una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

[0011] En aún otra modalidad, el método comprende (c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

[0012] En aún otra modalidad, el método comprende (d) cuando el paciente tiene una hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

[0013] En aún otra modalidad, el método comprende (e) cuando el paciente tiene una hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta

que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

- 5 **[0014]** En aún otra modalidad, el método comprende (f) cuando el paciente tiene una hipopotasemia de Grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipopotasemia se resuelva a no más de una hipopotasemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una
10 dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

- [0015]** En aún otra modalidad, el método comprende (g) cuando el paciente tiene una ALT o AST de 3 a 5 veces LSN, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la ALT, la AST o ambas se resuelva a no más de 3 veces LSN o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

[0016] En aún otra modalidad, el método comprende (h) cuando el paciente tiene un ALT o AST de más de 5 veces el LSN, interrumpir permanentemente el tratamiento con nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 20 **[0017]** En aún otra modalidad, el método comprende (i) cuando el paciente tiene anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad grave, interrumpir permanentemente el tratamiento con nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0018] En aún otra modalidad, el método comprende uno o más de:

- (a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos
25 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente

aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de una diarrea de Grado 1 o un valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

5 (b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la foliculitis se resuelva a no más de una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

10 (c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

15 (d) cuando el paciente tiene hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

20 (e) cuando el paciente tiene hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

25 (f) cuando el paciente presenta hipocalemia de Grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta

que la hipocalcemia se resuelva a no más de una hipocalcemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día; y

- 5 (g) cuando el paciente tiene ALT o AST de 3 a 5 veces el LSN, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la ALT, AST o ambas se resuelvan a no más de 3 veces el LSN o el valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

[0019] En aún otra modalidad, el método comprende:

- 10 (a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de una diarrea de Grado 1 o un valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;
- 15 (b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la foliculitis se resuelva a no más de una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;
- 20 (c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;
- 25 (d) cuando el paciente tiene hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal

farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

5 (e) cuando el paciente tiene hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis
10 equivalente de base libre) dos veces al día;

 (f) cuando el paciente presenta hipocalemia de Grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipocalemia se resuelva a no más de una hipocalemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de
15 este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día; y

 (g) cuando el paciente tiene una alanina transaminasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) de 3 a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN), suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la ALT, AST o ambas se resuelvan a no más de 3 veces el LSN o el valor inicial y luego reiniciar la administración
20 oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

 (h) cuando el paciente tiene una ALT o AST o más de 5 veces LSN, discontinuar permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o la sal farmacéuticamente de este;

 (i) cuando el paciente tiene anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad grave,
25 discontinuar permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este; y

(j) para otra reacción adversa grave o en el caso de una reacción adversa que ponga en riesgo la vida, suspender el nirogacestat o la sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la reacción adversa se resuelva a no más de una reacción adversa de Grado 1 o al valor inicial y luego, tras considerar cuidadosamente el beneficio potencial y la probabilidad de recurrencia de la reacción adversa (A) reiniciar la administración oral del nirogacestat o la sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día y (B) tras la recurrencia de la reacción adversa grave o que pone en riesgo la vida a 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día, discontinuar permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o la sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0020] En aún otra modalidad, cuando el paciente tiene una reacción dermatológica de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la reacción dermatológica se resuelva a no más de una reacción dermatológica de Grado 1 y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

[0021] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una mutación en el gen supresor de tumores de poliposis adenomatosa coli (APC).

[0022] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una mutación en el gen CTNNB1 (β -catenina).

[0023] En aún otra modalidad cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente fue tratado previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa (como sorafenib, pazopanib, sunitinib, imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, asciminib y ponatinib).

[0024] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene tumores intraabdominales.

[0025] En otra modalidad más de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el paciente es un adulto.

[0026] En otra modalidad más de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el paciente tiene una historia familiar de poliposis adenomatosa familiar.

5 **[0027]** En aún otra modalidad cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente tiene una enfermedad refractaria o recurrente después del tratamiento previo.

[0028] En otra modalidad más de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el paciente es un paciente sin tratamiento previo.

10 **[0029]** En otra modalidad más de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el paciente es una mujer postmenopáusica.

[0030] En otra modalidad más de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el paciente es un hombre (paciente masculino).

15 **[0031]** En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, los agentes reductores de ácido gástrico se evitan o se administran 4 horas después de la administración del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 **[0032]** Otra modalidad es un método para tratar un tumor desmoide en un paciente que tiene antecedentes familiares de poliposis adenomatosa familiar que comprende administrar por vía oral al paciente 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día.

[0033] Aún otra modalidad es un método para tratar un tumor desmoide en un paciente sin tratamiento previo que comprende administrar por vía oral al paciente 150 mg

(dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día.

[0034] En aún otra modalidad cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es dihidrobromuro de nirogacestat.

[0035] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, exhibe una C_{max} de nirogacestat de aproximadamente 480 a aproximadamente 950 ng/ml.

[0036] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, exhibe una C_{max} de nirogacestat de aproximadamente 550 a aproximadamente 1100 ng/ml.

[0037] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, exhibe una C_{max} de nirogacestat de aproximadamente 600 a aproximadamente 800 ng/ml.

[0038] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente exhibe, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una AUC_{last} de nirogacestat menor a 4000 ng·h/ml. En una modalidad, el paciente exhibe, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una AUC_{last} de nirogacestat menor a 4000 ng·h/ml y un C_{max} de nirogacestat de aproximadamente 480 a aproximadamente 950 ng/ml.

[0039] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente exhibe, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una AUC_{last} de nirogacestat de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng·h/ml.

- 5 En una modalidad, el paciente exhibe, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una AUC_{last} de nirogacestat de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng·h/ml y una C_{max} de nirogacestat de aproximadamente 480 a aproximadamente 950 ng/ml.

- [0040]** En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente exhibe, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una AUC_{inf} de nirogacestat menor a 4000 ng·h/ml. En una modalidad, el paciente exhibe, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una AUC_{inf} de nirogacestat menor a 4000 ng·h/ml y un C_{max} de nirogacestat de aproximadamente 480 a aproximadamente 950 ng/ml.
- 10
- 15

- [0041]** En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente exhibe, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una AUC_{inf} de nirogacestat de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng·h/ml. En una modalidad, el paciente exhibe, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una AUC_{inf} de nirogacestat de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng·h/ml y una C_{max} de nirogacestat de aproximadamente 480 a aproximadamente 950 ng/ml.
- 20

- [0042]** En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente exhibe, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 25

una AUC_{last} de nirogacestat de aproximadamente 2200 a aproximadamente 4800 ng·h/ml.

[0043] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente exhibe, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
5 una AUC_{last} de nirogacestat de aproximadamente 2200 a aproximadamente 3300 ng·h/ml.

[0044] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente exhibe, un estado de exposición estable de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día, un C_{max} un nirogacestat de aproximadamente 1000 a
10 aproximadamente 1500 ng/ml.

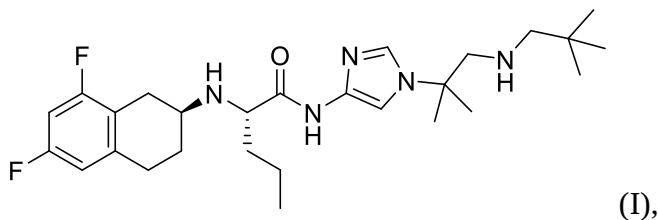
[0045] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente exhibe, un estado de exposición estable de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día, un C_{max} un nirogacestat de aproximadamente 1100 a
15 aproximadamente 1400 ng/ml.

[0046] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente exhibe, un estado de exposición estable de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día, un AUC_{tau} un nirogacestat de aproximadamente 5000
20 a aproximadamente 8000 ng·h/ml.

[0047] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente exhibe, un estado de exposición estable de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día, un AUC_{tau} un nirogacestat de aproximadamente 6000
25 a aproximadamente 7000 ng·h/ml.

[0048] En una modalidad de los métodos mencionados anteriormente, el paciente es tratado con 100 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día, que se reduce a 50 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día en lugar de 100 mg dos veces al día en caso de que se produzcan las reacciones adversas especificadas.

[0049] Composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde la composición proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{rax}) de más de 100 ng/ml se describen en el presente documento.

[0050] Además, en el presente documento se describen métodos para tratar un 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 del mismo a un paciente que lo necesita.

[0051] Además, en el presente documento se describen métodos para tratar un 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 del mismo, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml.

[0052] Además, los métodos para tratar un 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 del mismo, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 700 ng·h/ml.

5 **[0053]** En el presente documento también se divulgan métodos para tratar un tumor desmoide que comprenden la administración a un paciente que lo necesita 300 mg diarios de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

10 **[0054]** Adicionalmente, en el presente documento se divulgan métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita que comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml.

15 **[0055]** En el presente también se divulgan métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 700 ng·h/ml.

[0056] Adicionalmente, en el presente documento también se divulgan métodos para tratar mieloma múltiple que comprenden la administración a un paciente que lo necesita 200 mg diarios de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

20 **[0057]** Además, en el presente documento también se divulgan métodos para tratar mieloma múltiple que comprenden la administración a un paciente que lo necesita 100 mg diarios de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

25 **[0058]** Además, en el presente documento también se divulgan métodos para tratar mieloma múltiple que comprenden la administración a un paciente que lo necesita 200 mg

diarios de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

[0059] Adicionalmente, métodos para tratar mieloma múltiple que comprenden la administración a un paciente que lo necesita 150 mg (dosis equivalente de base libre) diarios de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

[0060] Además, en el presente documento también se divulgan métodos para tratar mieloma múltiple que comprenden la administración a un paciente que lo necesita 100 mg diarios de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

[0061] Adicionalmente, en el presente documento se divulgan métodos para tratar mieloma múltiple que comprenden la administración a un paciente que lo necesita 50 mg diarios de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.

[0062] Además, métodos para tratar 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 del mismo, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100 ng/ml.

[0063] Además, métodos para tratar 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 del mismo, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 225 ng/ml.

[0064] En el presente también se divulgan métodos para tratar 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 del mismo, en donde la dosis oral

proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 700 ng·h/ml.

[0065] Adicionalmente, en el presente se divulgan métodos para tratar 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 del mismo, en donde la dosis
5 oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 3000 ng·h/ml.

[0066] En el presente documento también se divulgan 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 del mismo, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de más de 100
10 ng/ml.

[0067] Adicionalmente, en el presente documento se divulgan 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 del mismo, en donde la dosis oral proporciona una concentración plasmática máxima media del fármaco (C_{max}) de
15 más de 225 ng/ml.

[0068] Además, en el presente se divulgan métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 700 ng·h/ml.

20 **[0069]** En el presente también se divulgan métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 3000 ng·h/ml.

25 **[0070]** 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 única de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento concomitante de mieloma múltiple.

[0071] 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 del mismo en combinación con belantamab mafodotin.

[0072] Aún otra modalidad es un método para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita que comprende administrarle de forma simultánea al paciente (i) nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (ii) uno o más ingredientes adicionales activos para tratar mieloma múltiple (p. ej., una terapia BCMA (por ejemplo, administrada de manera intravenosa)), donde el método comprende (A) administrarle al paciente por vía oral 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este dos veces al día, y (B) uno o más de:

(a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de una diarrea de Grado 1 o un valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la foliculitis se resuelva a no más de una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego

reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(d) cuando el paciente tiene hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(e) cuando el paciente tiene hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(f) cuando el paciente presenta hipocalcemia de Grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipocalcemia se resuelva a no más de una hipocalcemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día; y

(g) cuando el paciente tiene una alanina transaminasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) de 3 a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN), suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la ALT, AST o ambas se resuelvan a no más de 3 veces el LSN o el valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día. En una modalidad preferida, al paciente se le administra de manera simultánea una terapia BCMA. En otra modalidad, el método comprende además uno o más de:

(h) cuando el paciente tiene una ALT o AST de más de 5

veces el LSN, interrumpir permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este; (i) cuando el paciente tiene anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad grave, interrumpir permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y(j) en caso de otra reacción adversa grave o en caso de una reacción adversa potencialmente mortal, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la reacción adversa se resuelva a no más de una reacción adversa de Grado 1 o un valor inicial y luego, después de considerar cuidadosamente el beneficio potencial y la probabilidad de recurrencia de la reacción adversa, (A) reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día y (B) en caso de recurrencia de la reacción adversa grave o potencialmente mortal en la dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día, suspender permanentemente el tratamiento con nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0073] Aún otra modalidad es un método para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita que comprende administrarle de forma simultánea al paciente (i) nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (ii) uno o más ingredientes adicionales activos para tratar mieloma múltiple (p. ej., una terapia BCMA), donde el método comprende (A) administrarle al paciente por vía oral 100 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este dos veces al día, y (B) uno o más de:

(a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de una diarrea de Grado 1 o un valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la foliculitis se resuelva a no más de

una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

5 (c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

10 (d) cuando el paciente tiene hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

15 (e) cuando el paciente tiene hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

20 (f) cuando el paciente presenta hipocalemia de Grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipocalemia se resuelva a no más de una hipocalemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día; y

25 (g) cuando el paciente tiene una alanina transaminasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) de 3 a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN), suspender el

nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la ALT, AST o ambas se resuelvan a no más de 3 veces el LSN o el valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día. En una modalidad preferida, al paciente se le administra de manera simultánea una terapia BCMA. En otra modalidad, el método comprende además uno o más de: (h) cuando el paciente tiene una ALT o AST de más de 5 veces el LSN, interrumpir permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este; (i) cuando el paciente tiene anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad grave, interrumpir permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (j) en caso de otra reacción adversa grave o en caso de una reacción adversa potencialmente mortal, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la reacción adversa se resuelva a no más de una reacción adversa de Grado 1 o un valor inicial y luego, después de considerar cuidadosamente el beneficio potencial y la probabilidad de recurrencia de la reacción adversa, (A) reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día y (B) en caso de recurrencia de la reacción adversa grave o potencialmente mortal en la dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día, suspender permanentemente el tratamiento con nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0074] En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable de nirogacestat en la composición, formas de dosificación o métodos de tratamiento descritos en este documento es una forma de sal de bromhidrato. En algunos aspectos, la forma de sal de bromhidrato es una forma de sal de dibromhidrato.

[0075] En algunos aspectos, las composiciones o dosis se administran por vía oral a un ser humano. En algunos aspectos, las composiciones o dosificaciones están en forma de sólido. En algunos aspectos, las composiciones o dosificaciones están en forma de tabletas o cápsulas.

[0076] En aún otra modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, se pueden administrar uno o más fármacos antieméticos y/o uno o más fármacos antidiarreicos al paciente mientras recibe tratamiento con nirogacestat.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5 **[0077]** La FIG. 1 es un esquema de un ensayo clínico de fase 3 para el tratamiento del tumor desmoide con dihidrobromuro de nirogacestat.

[0078] FIG. 2. es un esquema de un ensayo clínico de fase 3 para el tratamiento de pacientes adultos con tumor desmoide con dolor incontrolable.

10 **[0079]** La FIG. 3 proporciona un gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión a partir de la aleatorización (población ITT)

[0080] FIG 4. es un gráfico de cascada del porcentaje de cambio más bajo desde el valor inicial en el tamaño del tumor según RECIST 1.1 (población ITT)

[0081] FIG 5. es un gráfico de cascada del porcentaje de cambio más bajo desde el valor inicial en el tamaño del tumor según RECIST 1.1 (población ITT)

15 **[0082]** FIG. 6. es el cambio desde el valor inicial en la puntuación BPI SF API (peor dolor en las últimas 24 horas) (población ITT)

[0083] FIG. 7. es el cambio desde el valor inicial en la puntuación total de síntomas del DTSS (población ITT)

20 **[0084]** La figura 8 muestra el cambio desde el valor inicial en la puntuación del dominio de funcionamiento físico del DTIS (población ITT).

[0085] La figura 9 es un diagrama de flujo que muestra los criterios para la

interrupción del tratamiento de un participante debido a toxicidades hepáticas en el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. Definiciones

5 **[0086]** Para facilitar la comprensión de la divulgación aquí expuesta, a continuación se definen una serie de términos.

10 **[0087]** Generalmente, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y farmacología descritos en el presente documento son aquellos bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento generalmente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción.

15 **[0088]** En esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "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 "una" significa "único". En otros aspectos, el término "un" o "una" incluye "dos o más" o "múltiples".

20 **[0089]** Además, "y/o" cuando se utiliza en este documento debe considerarse una descripción 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 "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); and C (solo).

25

[0090] 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. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de nirogacestat es el dihidrobromuro de nirogacestat (que también se conoce como hidrobromuro de nirogacestat). Todas las cantidades de nirogacestat o su sal para administración están en términos de su base libre. Por ejemplo, 150 mg de dihidrobromuro de nirogacestat se refiere a una cantidad de dihidrobromuro de nirogacestat que es equivalente a 150 mg de base libre de nirogacestat (es decir, aproximadamente, 199,6 mg de dihidrobromuro de nirogacestat).

10 **[0091]** El término "sujeto" se refiere a un animal, incluido, entre otros, un primate (por ejemplo, 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.

[0092] Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratado" y "tratando" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas cuyo objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) un estado fisiológico, trastorno o enfermedad no deseados, u 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, alivio de los síntomas; disminución del alcance de una afección, trastorno o enfermedad; estado estabilizado (es decir, que no empeora) de afección, trastorno o enfermedad; retraso en la aparición o desaceleración de la afección, trastorno o evolución de la enfermedad; mejora de la afección, trastorno o estado de la enfermedad o remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable; una mejora de al menos un parámetro físico mensurable, no necesariamente discernible por el paciente; o mejora de una afección, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye la obtención de una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento también incluye la prolongación de 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 busca un investigador, veterinario, médico o clínico.

[0093] En ciertos aspectos, un sujeto es "tratado" con éxito para el cáncer, *por ejemplo*, 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 nacional o internacionalmente en un cáncer determinado para determinar si la cantidad terapéuticamente eficaz de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este cumple cualquiera de estos criterios de valoración particulares (*por ejemplo*, CR, PFS, PR)

[0094] Las expresiones "portador farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "portador fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refieren a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante. En una modalidad, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para usarse en contacto con el tejido u órgano de

seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesivas, u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª edición, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press y la Asociación Farmacéutica Estadounidense: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª edición, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Ratón, FL, 2004 (incorporado en el presente documento como referencia).

10 **[0095]** El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición 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

15 inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada durante la purificación posterior. Las sales representativas incluyen bromhidrato, 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)

20 "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

[0096] 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

25 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.

[0097] 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, por ejemplo, Berge et al., supra).

[0098] El término "tumor intraabdominal" incluye a aquellos pacientes que tienen un tumor intraabdominal (incluido, por ejemplo, en el mesenterio o la pelvis), así como a aquellos pacientes con múltiples tumores diana ubicados tanto en ubicaciones intraabdominales como extraabdominales.

[0099] El término "valor inicial" se refiere a una medición inicial de una afección que se toma en un momento temprano y se utiliza para comparar a lo largo del tiempo para buscar cambios. El valor inicial puede ser una medición realizada justo antes del tratamiento y utilizada después para ver si el tratamiento tuvo un efecto. Por ejemplo, se puede medir el tamaño de un tumor antes del tratamiento (valor inicial) y luego después para ver si el tratamiento tuvo algún efecto.

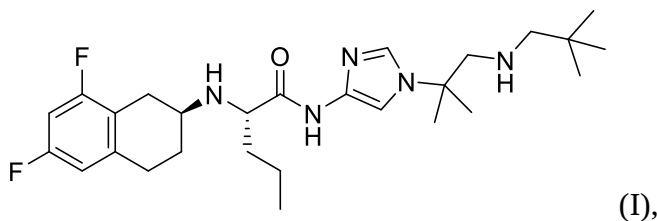
[0100] Los términos "alrededor de" o "aproximadamente" significan un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la materia, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas modalidades, el término "alrededor de" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En determinadas modalidades, el término «alrededor de» o «alrededor de» 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 intervalo determinado.

[0101] El término “paciente sin tratamiento previo” se refiere a un paciente que padece un trastorno o enfermedad particular (como un tumor desmoide o un mieloma múltiple) y que no ha recibido tratamiento previamente para ese trastorno o enfermedad. En una modalidad, el paciente que sin tratamiento previo no se ha sometido previamente a cirugía. En otra modalidad, el paciente sin tratamiento previo no ha sido tratado con un agente farmacéutico. En una modalidad ilustrativa el paciente sin tratamiento previo no ha sido tratado con un inhibidor de la tirosina quinasa, como sorafenib.

[0102] A menos que el contexto requiera lo contrario, los términos "comprende", «comprenden» y «que comprende» se utilizan sobre la base y en el claro entendimiento de que deben interpretarse de manera inclusiva, no exclusiva, y que el Solicitante pretende que cada una de esas palabras sea así interpretado al interpretar esta patente, incluidas las reivindicaciones siguientes.

II. Composiciones

[0103] La presente divulgación se relaciona con composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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.

[0104] En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I) es la sal bromhidrato. En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I) es la sal de dibromhidrato.

[0105] 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 más de 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 del mismo 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 del mismo 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, 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.

[0106] Las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, la forma de sal de dihidrobromuro) se pueden administrar a sujetos por vía oral, parenteral (como técnicas subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales y de infusión), rectal, intranasal, tópica o transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche). En algunos aspectos, las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, la forma de sal de dihidrobromuro) se pueden administrar a sujetos por vía oral.

[0107] En algunos aspectos, las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, la forma de sal de dihidrobromuro) están en la forma de un sólido. En un aspecto, las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, la forma de sal de dihidrobromuro) son una tableta o cápsula.

[0108] En algunos aspectos, las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, la forma de sal de dihidrobromuro) pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, para la administración oral, se pueden emplear
5 celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina junto con diversos desintegrantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), metilcelulosa, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica, que se pueden incluir en un comprimido. Asimismo, los agentes lubricantes tales
10 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
15 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.

[0109] En algunos aspectos, las composiciones que comprenden el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, la forma de sal de dihidrobromuro) se pueden administrar a un paciente que las necesita para el tratamiento
20 de un tumor desmoide o un mieloma múltiple. Las composiciones pueden incluir cantidades del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, forma de sal de dihidrobromuro) en el rango 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
25 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 del mismo (por ejemplo, forma de sal de dihidrobromuro) se pueden administrar en el rango 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 del

mismo (por ejemplo, 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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 del mismo y administrarse una vez al día. En otros ejemplos, las composiciones pueden incluir 50 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y administrarse dos veces al día. Las composiciones pueden incluir 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y administrarse una vez al día. En otros ejemplos, las composiciones pueden incluir 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y administrarse dos veces al día. En otros ejemplos, las composiciones pueden incluir 150 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y administrarse una vez al día. En otros ejemplos, las composiciones pueden incluir 150 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y administrarse dos veces al día.

[0110] Una modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 50 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una $C_{\max}$ de menos de 200 ng/ml (tal como menos de 190 ng/ml). En una modalidad, la composición farmacéutica sólida proporciona tras la administración oral inicial al sujeto humano una $C_{\max}$ de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 ng/ml.

[0111] Otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 50 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que

proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una AUC_{last} de menos de 725 ng·h/ml). En una modalidad, la composición farmacéutica oral sólida exhibe tras la administración oral inicial al sujeto humano una C_{max} de menos de 200 ng/ml (tal como menos de 190 ng/ml, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 ng/ml).

5 **[0112]** Aún otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 50 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una AUC_{last} de aproximadamente 375 a aproximadamente 725 ng·h/ml). En una modalidad, la composición
10 farmacéutica oral sólida exhibe tras la administración oral inicial al sujeto humano una C_{max} de menos de 200 ng/ml (tal como menos de 190 ng/ml, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 ng/ml).

[0113] Aún otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 50 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o
15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una AUC_{inf} de menos de 725 ng·h/ml). En una modalidad, la composición farmacéutica oral sólida exhibe tras la administración oral inicial al sujeto humano una C_{max} de menos de 200 ng/ml (tal como menos de 190 ng/ml, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 ng/ml).

20 **[0114]** Aún otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 50 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una AUC_{inf} de aproximadamente 375 a aproximadamente 725 ng·h/ml). En una modalidad, la composición
25 farmacéutica oral sólida exhibe tras la administración oral inicial al sujeto humano una C_{max} de menos de 200 ng/ml (tal como menos de 190 ng/ml, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 ng/ml).

[0115] Una modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 100 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una $C_{\max}$ de menos de 600 ng/ml (tal como menos de 570 ng/ml, o de aproximadamente 300 a aproximadamente 570 ng/ml).

[0116] Otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 100 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una AUC_{last} de menos de 2300 ng·h/ml). En una modalidad, la composición farmacéutica oral sólida exhibe tras la administración oral inicial al sujeto humano una $C_{\max}$ de menos de 600 ng/ml (tal como menos de 570 ng/ml, o de aproximadamente 300 a aproximadamente 570 ng/ml).

[0117] Aún otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 100 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una AUC_{last} de aproximadamente 1200 a aproximadamente 2300 ng·h/ml). En una modalidad, la composición farmacéutica oral sólida exhibe tras la administración oral inicial al sujeto humano una $C_{\max}$ de menos de 600 ng/ml (tal como menos de 570 ng/ml, o de aproximadamente 300 a aproximadamente 570 ng/ml).

[0118] Otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 100 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una AUC_{inf} de menos de 2300 ng·h/ml). En una modalidad, la composición farmacéutica oral sólida exhibe tras la administración oral inicial al sujeto humano una $C_{\max}$ de menos de 600 ng/ml (tal como

menos de 570 ng/ml, o de aproximadamente 300 a aproximadamente 570 ng/ml).

[0119] Aún otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 100 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una AUC_{inf} de aproximadamente 1200 a aproximadamente 2300 ng·h/ml). En una modalidad, la composición farmacéutica oral sólida exhibe tras la administración oral inicial al sujeto humano una C_{max} de menos de 600 ng/ml (tal como menos de 570 ng/ml, o de aproximadamente 300 a aproximadamente 570 ng/ml).

[0120] Una modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una C_{max} de menos de 1000 ng/ml (tal como menos de 950 ng/ml, o de aproximadamente 480 a aproximadamente 950 ng/ml).

[0121] Otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una AUC_{last} de menos de 4000 ng·h/ml). En una modalidad, la composición farmacéutica oral sólida exhibe tras la administración oral inicial al sujeto humano una C_{max} de menos de 1000 ng/ml (tal como menos de 950 ng/ml, o de aproximadamente 480 a aproximadamente 950 ng/ml).

[0122] Aún otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una AUC_{last} de

aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng·h/ml). En una modalidad, la composición farmacéutica oral sólida exhibe tras la administración oral inicial al sujeto humano una $C_{\max}$ de menos de 1000 ng/ml (tal como menos de 950 ng/ml, o de aproximadamente 480 a aproximadamente 950 ng/ml).

- 5 **[0123]** Otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat) que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una $AUC_{\inf}$ de menos de 4000 ng·h/ml). En una modalidad, la composición farmacéutica oral sólida exhibe tras la
10 administración oral inicial al sujeto humano una $C_{\max}$ de menos de 1000 ng/ml (tal como menos de 950 ng/ml, o de aproximadamente 480 a aproximadamente 950 ng/ml).

- [0124]** Aún otra modalidad es una composición farmacéutica oral sólida (tal como una tableta o cápsula) que contiene 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como dihidrobromuro de nirogacestat)
15 que proporciona tras la administración oral inicial a un sujeto humano una $AUC_{\inf}$ de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng·h/ml). En una modalidad, la composición farmacéutica oral sólida exhibe tras la administración oral inicial al sujeto humano una $C_{\max}$ de menos de 1000 ng/ml (tal como menos de 950 ng/ml, o de aproximadamente 480 a aproximadamente 950 ng/ml).

20 III. Métodos de tratamiento

A. Tumor desmoide

- [0125]** Se puede administrar nirogacestat a un paciente para tratar un tumor desmoide. En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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/l, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml, aproximadamente 475 ng/ml o aproximadamente 500 ng/ml.
- 25 **[0126]** En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 700 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor

desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (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 gh/ml, aproximadamente 600 ng·h/ml, aproximadamente 625 ng·h/ml o aproximadamente 675 ng·h/ml.

[0127] En algunos aspectos, los métodos para tratar un 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) a un paciente que lo necesita.

[0128] En algunos aspectos, los métodos para tratar un 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 del mismo (por ejemplo, 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 un 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 del mismo (por ejemplo, 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 un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 un 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 del mismo (por ejemplo, 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 un 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 del mismo (por ejemplo, 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/l, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml, aproximadamente 475 ng/ml o aproximadamente 500 ng/ml.

[0129] En algunos aspectos, los métodos para tratar un 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 700 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar un 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar un 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar un 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar un 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (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 ng·h/ml, aproximadamente 600 ng·h/ml, aproximadamente 625 ng·h/ml o aproximadamente 675 ng·h/ml.

[0130] En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente 300 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro).

5 **[0131]** En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide comprenden administrar oralmente el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro). En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide comprenden administrar oralmente el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro)
10 como una forma de dosificación sólida. En algunos aspectos, las formas de dosificación sólida son tabletas o cápsulas.

[0132] En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide comprenden administrar el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) una vez al día. En algunos aspectos, los métodos para tratar
15 un tumor desmoide comprenden administrar el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) dos, tres o cuatro veces al día. Si el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) se administra más de una vez al día, la dosis total diaria administrada cada vez puede ser la misma o diferente. Por ejemplo, si 300 mg de nirogacestat
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) se administra 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 una dosis 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. 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
25 de una dosis diaria total de 300 mg que se administrará en dos dosis separadas) podría administrarse en tres comprimidos de 50 mg.

[0133] En una modalidad, el paciente que tiene un tumor desmoide recibe tratamiento con 150 mg de nirogacestat dos veces al día (para una dosis diaria total de 300 mg de nirogacestat). En una modalidad preferida, el nirogacestat se administra en forma de su sal de dihidrobromuro. En una modalidad preferida, la dosis se modifica debido a reacciones
5 adversas de la siguiente manera:

[0134] En una modalidad, la dosis se modifica para reacciones adversas graves seleccionadas como se describe en la Tabla 1 a continuación. Todas las reacciones o eventos adversos se clasifican de acuerdo con los Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU., versión 5,0, que se
10 incorpora por la presente como referencia. Para eventos adversos (o reacciones adversas) o eventos adversos graves no enumerados en los CTCAE, se utilizó el siguiente sistema de clasificación: Grado 1 se refiere a leve; síntomas asintomáticos o leves; solo observaciones clínicas o diagnósticas; tratamiento no indicado. El Grado 3 se refiere a una afección grave o médicamente significativa pero que no pone en peligro la vida de inmediato; que requiere
15 hospitalización o prolongación de la hospitalización; que incapacita; que limita las actividades de cuidado personal de la vida diaria. Las actividades de autocuidado de la vida diaria se refieren a bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no permanecer postrado en cama.

Tabla 1: Modificaciones de dosis por reacciones adversas

20

Reacción adversa	Intervención
Diarrea	
Diarrea de Grado 3 que persiste durante $\geq$ 3 días a pesar del tratamiento médico máximo	Suspender el medicamento (nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) hasta que la enfermedad se resuelva a Grado $\leq$ 1 o al valor inicial, luego reiniciar

	con una dosis de 100 mg dos veces al día.
Reacciones en la piel	
Foliculitis de grado 3	Suspender el medicamento hasta que la enfermedad se resuelva a Grado ≤ 1 o al valor inicial, luego reiniciar con una dosis de 100 mg dos veces al día.
Erupción maculopapular de grado 3	Suspender el medicamento hasta que la enfermedad se resuelva a Grado ≤ 1 o al valor inicial, luego reiniciar con una dosis de 100 mg dos veces al día.
Hidradenitis de Grado 3	Suspender el medicamento hasta que la enfermedad se resuelva a Grado ≤ 1 o al valor inicial, luego reiniciar con una dosis de 100 mg dos veces al día.
Anormalidades electrolíticas	
Hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante ≥ 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima	Suspender el medicamento hasta que la enfermedad se resuelva a Grado ≤ 1 o al valor inicial, luego reiniciar con una dosis de 100 mg dos veces al día.
Hipocalemia de grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima	Suspender el medicamento hasta que la enfermedad se resuelva a Grado ≤ 1 o al valor inicial, luego reiniciar con una dosis de 100 mg dos veces al día.
Transaminasas hepáticas elevadas	
ALT o AST ≥ 3 a $5 \times$ LSN	Suspender el medicamento hasta que ALT, AST o ambas se resuelvan a $< 3 \times$ LSN o al valor inicial, luego reiniciar con una dosis de 100 mg dos veces al día

ALT o AST > 5 × LSN	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas	
Anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad grave	Descontinuar permanentemente

[0135] ALT = alanina transaminasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior o normal

[0136] En una modalidad adicional, en el caso de reacciones adversas graves distintas de las de la Tabla 1, o en caso de reacciones adversas potencialmente mortales, se suspende el nirogacestat hasta que la reacción se resuelva a Grado ≤ 1 o al valor inicial. El tratamiento con nirogacestat puede reiniciarse a una dosis de 100 mg dos veces al día después de considerar el beneficio potencial y la probabilidad de recurrencia de la reacción adversa. El nirogacestat se suspende permanentemente en caso de recurrencia de una reacción adversa grave o potencialmente mortal al volver a administrar la dosis reducida (es decir, 100 mg dos veces al día).

B. Mieloma múltiple

[0137] El nirogacestat también se puede administrar a un paciente para tratar el mieloma múltiple.

[0138] En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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.

[0139] En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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 mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 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/l, 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.

[0140] En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 700 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de

dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (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 ng·h/ml, aproximadamente 600 ng·h/ml, aproximadamente 625 ng·h/ml o aproximadamente 675 ng·h/ml.

[0141] En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 3000 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita

5 comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar

10 al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de

15 nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 350 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal

20 farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 400 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

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

30 sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática

in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 500 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro),

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

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

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

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

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

30 algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita

comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 850 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los

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

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

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

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

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

30 farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro),

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

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

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

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

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

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

30 aproximadamente 1500 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los

métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1550 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1600 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1650 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1700 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1750 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1800 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

(por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1850 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1900 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1950 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2000 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2050 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2100 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2150 ng·h/ml a

aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2200 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2250 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2300 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2350 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2400 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2450 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de

nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2500 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita

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

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

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

20 farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2700 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de

25 (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (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 del mismo (por ejemplo, una forma de

30 sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática

in vivo (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,
 5 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 ng·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
 10 800 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
 15 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 , 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
 20 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 1750 ng·h/ml, aproximadamente 1775
 ng·h/ml, aproximadamente 1800 ng·h/ml, aproximadamente 1825 ng·h/ml,
 25 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
 30 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.

[0142] En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente 200 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro). Por ejemplo, el método puede incluir administrar 100 mg dos veces al día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro). En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente 100 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro). En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente 100 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro). En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente 50 mg por día de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro)

[0143] En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, 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

- 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 del mismo (por ejemplo, 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 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 del mismo (por ejemplo, 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 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 del mismo (por ejemplo, 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 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 del mismo (por ejemplo, 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/l, aproximadamente 425 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml, aproximadamente 475 ng/ml o aproximadamente 500 ng/ml.
- 25 **[0144]** En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, 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

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 del mismo (por ejemplo, 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 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 del mismo (por ejemplo, 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 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 del mismo (por ejemplo, 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 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 del mismo (por ejemplo, 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.

[0145] En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de

dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 700 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 50 mg nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng·h/ml a aproximadamente 650 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (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 ng·h/ml, aproximadamente 600 ng·h/ml, aproximadamente 625 ng·h/ml o aproximadamente 675 ng·h/ml.

[0146] En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de menos de 3000 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de

5 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 200 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 250 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal

15 farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 300 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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

20 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 350 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por

25 ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 400 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por

30 ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva

plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 450 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 500 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 550 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 600 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 650 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 700 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 750 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos

aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de

5 aproximadamente 800 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 850

10 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 900 ng·h/ml a

15 aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 950 ng·h/ml a aproximadamente 2950

20 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1000 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos

25 aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1050 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los

30 métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1100 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar

5 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1150 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma

10 múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1200 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que

15 lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1250 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita

20 comprenden administrar al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1350 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar

25 al paciente una dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1400 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una

30 dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por

ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1450 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1500 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1550 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1600 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1650 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1700 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva

plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1750 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1800 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1850 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1900 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 1950 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2000 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2050 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos

aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2100 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2150 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2200 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2250 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2300 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2350 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2400 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar

5 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 del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2450 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma

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

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

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

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

30 dosis oral de 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por

ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (AUC_{inf}) de aproximadamente 2700 ng·h/ml a aproximadamente 2950 ng·h/ml. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita comprenden administrar al paciente una dosis oral de

5 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro), en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (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

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) en donde la dosis oral proporciona un área bajo la curva plasmática in vivo (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

15 375 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 ng·h/ml, aproximadamente 600 ng·h/ml, aproximadamente 625 ng·h/ml, aproximadamente 675 ng·h/ml, aproximadamente 700 ng·h/ml, aproximadamente 725

20 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,

25 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, aproximadamente 1325 ng·h/ml, aproximadamente 1350 ng·h/ml, aproximadamente 1375 ng·h/ml,

30 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 1750 ng·h/ml, aproximadamente 1775

5 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

10 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

15 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.

20 **[0147]** En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple comprenden administrar oralmente el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro). En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide comprenden administrar oralmente el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro)

25 como una forma de dosificación sólida. En algunos aspectos, la forma de dosificación sólida es un comprimido o una cápsula.

[0148] En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple comprenden administrar nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una

forma de sal de dihidrobromuro) una vez al día. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple comprenden administrar nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) dos veces al día. En algunos aspectos, los métodos para tratar mieloma múltiple comprenden administrar el
 5 nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) dos, tres o cuatro veces al día. Si el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) se administra más de una vez al día, la dosis total diaria administrada cada vez puede ser la misma o diferente. Por ejemplo, si 100 mg de nirogacestat o una sal farmacéuticamente
 10 aceptable de este (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) se administra 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 una dosis 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
 15 de 100 mg que se administrará en dos dosis separadas) podría administrarse en dos comprimidos de 25 mg.

[0149] En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor desmoide comprenden administrar una única dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) para el tratamiento simultáneo de
 20 mieloma múltiple. En una terapia simultánea para el tratamiento del mieloma múltiple, el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) se administra con uno o más ingredientes activos adicionales. En algunos aspectos, la terapia simultánea para el tratamiento de mieloma múltiple comprende la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por
 25 ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) en combinación con la terapia con BCMA. En algunos aspectos, la terapia dirigida a BCMA incluye una 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 (*por ejemplo*, una terapia con anticuerpos monoclonales), una terapia conjugada de anticuerpos y fármacos o una terapia

con anticuerpos biespecíficos con doble especificidad para BCMA y un objetivo relacionado con el sistema inmunitario (*por ejemplo*, 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 receptor de antígeno quimérico autólogo. En otro aspecto, la terapia dirigida a BCMA incluye al menos una inmunoterapia (*por ejemplo*, una terapia con anticuerpos monoclonales). En otros aspectos, la terapia dirigida por BCMA incluye al menos una terapia conjugada con un anticuerpo y un fármaco. En otros aspectos, la terapia dirigida a BCMA incluye al menos una terapia con anticuerpos biespecíficos con doble especificidad para BCMA y un objetivo relacionado con el sistema inmunológico (*por ejemplo*, CD3). En algunos aspectos, los métodos para tratar el mieloma múltiple comprenden administrar al paciente una dosis oral de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con belantamab mafodotin.

[0150] En la terapia simultánea (p. ej., en combinación con belantamab mafodotin) para el tratamiento del mieloma múltiple, el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., una forma de sal de dihidrobromuro) se administra al sujeto antes, simultáneamente o posteriormente a otro u otros ingredientes activos (p. ej., belantamab mafodotin).

[0151] En algunos aspectos, el tratamiento del mieloma múltiple comprende administrar la terapia concomitante de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) y otro u otros ingredientes activos (por ejemplo, belantamab mafodotin) como terapia de primera línea. En tal aspecto, el paciente que padece mieloma múltiple puede haber recibido previamente y/o estar recibiendo tratamiento actualmente para una o más enfermedades o trastornos no relacionados (*por ejemplo*, ansiedad).

[0152] En algunos aspectos, el tratamiento del mieloma múltiple comprende administrar nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una

forma de sal de dihidrobromuro) y una terapia dirigida a BCMA (por ejemplo, belantamab mafodotin) a un paciente 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 (*por ejemplo*, un anticuerpo monoclonal, como un anticuerpo monoclonal dirigido a CD38), un trasplante de células madre, una quimioterapia, una terapia dirigida (*por ejemplo*, un inhibidor de XPO1) o una terapia dirigida a BCMA no en combinación con nirogacestat.

[0153] En un aspecto, el nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) se administra por vía oral y la terapia dirigida a BCMA (por ejemplo, belantamab mafodotin) se administra por vía intravenosa o subcutánea al sujeto.

[0154] En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple exhibe una respuesta completa después de la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) y terapia dirigida por BCMA (por ejemplo, belantamab mafodotin). En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple exhibe una respuesta casi completa después de la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y terapia dirigida por BCMA (por ejemplo, belantamab mafodotin). En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple exhibe una respuesta severa completa después de la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) y terapia dirigida por BCMA (por ejemplo, belantamab mafodotin). En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple exhibe una respuesta menor después de la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) y terapia dirigida por BCMA (por ejemplo, belantamab mafodotin). En algunos aspectos, el paciente con mieloma múltiple exhibe una respuesta parcial después de la administración de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, una forma de sal de dihidrobromuro) y terapia dirigida por BCMA (por ejemplo,

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

EJEMPLOS

10

Ejemplo 1: Farmacocinética

[0155] Los parámetros farmacocinéticos para dosis orales únicas de dihidrobromuro de nirogacestat (PF-03084014) se proporcionan en las Tablas 2A-2D a continuación.

Tabla 2A

COHORTE 1: 150 mg (3 x 50 mg)							
Periodo 1							
Estadística		N	Mínimo	Mediana	Máximo	Media geométrica	CV% geométrico
Vida media	(h)	10	18,1	26,3	32,0	25,0	18,6
T _{máx}	(h)	10	1,00	1,49	2,00	1,34	23,8
C _{máx}	(ng/ml)	10	547	697	1120	733	25,2
AUC _{last}	(h*ng/ml)	10	2080	2580	4660	2960	33,0

AUC _{inf}	(h*ng/mL)	10	2160	2640	4870	3050	33,4
Vz/F	(L)	10	1060	1830	3210	1770	38,5
CL/F	(L/h)	10	30,8	57,0	69,5	49,2	33,4

Tabla 2B

COHORTE 1: 150 mg (1 x 150 mg)							
Periodo 2							
Estadística		N	Mínimo	Mediana	Máximo	Media geométrica	CV% geométrico
Vida media	(h)	10	13,3	26,3	34,7	24,7	28,1
T _{máx}	(h)	10	0,500	1,50	1,52	1,20	37,2
C _{máx}	(ng/ml)	10	456	662	1200	686	30,5
AUC _{last}	(h*ng/mL)	10	1790	3040	5720	2930	34,5
AUC _{inf}	(h*ng/mL)	10	1830	3100	5880	3020	34,3
Vz/F	(L)	10	864	1720	3090	1770	49,2
CL/F	(L/h)	10	25,5	48,4	82,0	49,7	34,3

5 Tabla 2C

COHORTE 2: 100 mg							
Periodo 1							
Estadística		N	Mínimo	Mediana	Máximo	Media geométrica	CV% geométrico
Vida media	(h)	8	19,7	24,4	34,6	25,2	21,6
T _{máx}	(h)	8	0,500	1,28	2,00	1,19	44,6
C _{máx}	(ng/ml)	8	259	433	654	435	33,2

AUC _{last}	(h*ng/mL)	8	777	1660	3710	1720	52,0
AUC _{inf}	(h*ng/mL)	8	805	1710	3940	1780	52,4
Vz/F	(L)	8	1000	2040	3880	2040	51,7
CL/F	(L/h)	8	25,4	58,4	124	56,1	52,4

Tabla 2D

COHORTE 3: 50 mg							
Periodo 1							
Estadística		N	Mínimo	Mediana	Máximo	Media geométrica	CV% geométrico
Vida media	(h)	8	4,24	23,3	32,8	19,3	73
T _{máx}	(h)	8	0,5	1	1,52	0,829	43,4
C _{máx}	(ng/ml)	8	49,6	209	507	183	82,9
AUC _{last}	(h*ng/mL)	8	71,6	653	2120	545	140
AUC _{inf}	(h*ng/mL)	8	75,7	674	2140	571	137,36
Vz/F	(L)	8	677	2730	5060	2440	67,3
CL/F	(L/h)	8	23,4	74,9	660	87,6	137

- 5 **[0156]** Los parámetros farmacocinéticos para dosis orales de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de dihidrobromuro de nirogacestat dos veces al día en exposición en estado estacionario se proporcionan en la Tabla 2E a continuación.

Tabla 2E

Farmacocinética de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de dihidrobromuro de nirogacestat dos veces al día en exposición en estado estacionario (%CV)	
$C_{\max}$ (%CV)	1246 (79) ng/ml
AUC_{τ} (%CV)	6430 (89) ng·h/ml
Tiempo hasta el estado estable	Aproximadamente 8 días

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

[0157] Se está realizando un estudio de fase 3, doble ciego, 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 una eficacia preliminar (Messersmith, W., *et al.*, “Un estudio de fase I de búsqueda de dosis en pacientes con neoplasias sólidas avanzadas del inhibidor oral de la gamma secretasa PF-03084014”, *Clin. Cancer Res.*, 21:60-7 (2015)), incluidas respuestas duraderas a largo plazo y seguridad de nirogacestat en participantes con desmoides (Villalobos, VM, *et al.*, “Seguimiento a largo plazo de la fibromatosis desmoide tratada con PF-03084014, un inhibidor oral de la gamma secretasa, *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.*, “Actividad clínica del inhibidor de la γ -secretasa PF-03084014 en adultos con tumores desmoides (fibromatosis agresiva), *J. Clin. Oncol.*, 35:1561-69 (2017)). Este estudio demostró que el nirogacestat produjo una tasa de respuesta del 29 %, una reducción significativa del tumor medida mediante imágenes por resonancia

magnética (MRI) y que ningún participante progresó durante la terapia. Es importante destacar que los participantes del grupo que responde al tratamiento no habían respondido a terapias sistémicas anteriores (imatinib o sorafenib), lo que indica la necesidad de opciones terapéuticas alternativas para esta población de pacientes. Estos resultados respaldan el estudio adicional del nirogacestat en esta población.

[0158] Los objetivos y criterios de valoración se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3

Objetivos clave	Criterios de valoración clave
Primario	Primario
Determinar la eficacia (definida como supervivencia libre de progresión (“PFS”)) de nirogacestat en participantes adultos con tumor desmoide progresivo (“DT”)/fibromatosis agresiva (“FA”).	La PFS, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de evaluación de la progresión o muerte por cualquier causa, se determinará utilizando los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión (v) 1.1 (Eisenhauer, EA, “Nuevos criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos: guía RECIST revisada (versión 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 del 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 AE emergentes del tratamiento, cambios en los parámetros de laboratorio, signos vitales, hallazgos del

	examen físico y electrocardiogramas (ECG). La tolerabilidad se evaluará según las toxicidades clasificadas por los Criterios Terminológicos Comunes para Efectos Adversos (CTCAE) v5,0 del Instituto Nacional del Cáncer;
Determinar la tasa de respuesta global (respuesta completa (“RC”) + respuesta parcial (“RP”) de nirogacestat en participantes con DT/FA en progresión;	Tasa de respuesta general, definida como la proporción de participantes con RC + RP 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 RC o RP;
Comparar los cambios en el volumen tumoral medidos por resonancia magnética en participantes con DT/AF en progresión; y	Cambio en el volumen del tumor desde el inicio según lo evaluado mediante resonancia magnética volumétrica; y
Evaluar los síntomas y el impacto del tumor desmoide utilizando los resultados informados por los pacientes (PRO).	Los síntomas y los impactos se evaluarán evaluando el cambio desde el inicio en la evaluación PRO específica para desmoides, el inventario de síntomas de MD Anderson (MDASI) y el formulario abreviado del inventario breve de dolor (BPI).

[0159] Diseño general: El estudio de fase 3 será multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo e impulsado por 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 de extensión abierta opcional

(OLE).

[0160] Después de la progresión de la enfermedad (confirmada por una revisión central utilizando RECIST v1.1), o la finalización de la fase doble ciego (una vez que se ha observado la cantidad requerida de eventos y se ha completado el análisis primario de PFS), la asignación del tratamiento de los participantes se revelará y, si son elegibles, los participantes tendrán la opción de inscribirse en la fase OLE opcional.

[0161] Tipo de participante y características de la enfermedad:

1. El participante tiene DT/AF que ha progresado 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 de reciente diagnóstico y progresión medible que no se puede tratar con resección quirúrgica ni radioterapia;

O

15 b. DT/AF recurrente y progresiva después de la RC hasta la terapia inicial;

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 la confirmación de la enfermedad.

20

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 nivel inicial.
5. Los participantes que estén recibiendo medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) como tratamiento para afecciones **distintas de** DT/AF deben estar recibéndolos antes de la progresión observada (criterio de inclusión 1) por:
 - a. Uso diario crónico programado (definido como estable durante 28 días antes de firmar el consentimiento informado); o
 - 10 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 de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 2 al cribado.
6. El participante tiene una función adecuada de los órganos y la médula ósea según lo
 - 15 definido por los siguientes valores de laboratorio de detección:
 - a. Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1500/\mu\text{l}$;
 - b. Plaquetas $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$;
 - c. Hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$;
 - d. El límite superior normal (LSN) de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ (bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN es aceptable si la bilirrubina está fraccionada y la bilirrubina directa $< 35 \%$);
 - 20 e. Aspartato aminotransferasa (AST) (transaminasa glutámico oxalacética

sérica)/alanina aminotransferasa (ALT) (transaminasa glutámico piruvato sérica) $\leq 2 \times \text{LSN}$; y

f. Creatinina $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ o si la creatinina $> 1,5 \times \text{LSN}$ entonces el aclaramiento de creatinina calculado debe ser $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault);

5 g. El participante puede tragar comprimidos y no presenta afecciones gastrointestinales que afecten la absorción.

[0162] El esquema de este ensayo clínico de fase 3 se proporciona en la FIG. 1.

[0163] Estudio de tratamiento

[0164] Los participantes recibieron (1) tres comprimidos de 50 mg de nirogacestat dos veces al día (es decir, 150 mg de nirogacestat dos veces al día para una dosis diaria total de 300 mg de nirogacestat) o (2) tres comprimidos de placebo dos veces al día. El nirogacestat en los comprimidos estaba en forma de su sal dihidrobromuro.

[0165] Debido a que la inhibición de las isoenzimas CYP3A4 puede aumentar la exposición al nirogacestat, lo que conduce a posibles aumentos de las toxicidades, no se permitió el uso de inhibidores potentes o moderados conocidos del CYP3A4. El metabolismo del nirogacestat puede inducirse cuando se toman inductores potentes del CYP3A4, lo que produce concentraciones plasmáticas reducidas. Por lo tanto, no se permitió la coadministración de nirogacestat en combinación con inductores potentes del CYP3A4.

[0166] La administración conjunta de agentes reductores de ácido gástrico, como inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, esomeprazol y lansoprazol), puede reducir la absorción de nirogacestat. Estos medicamentos deben evitarse si es posible o, cuando sea necesario, administrarse de 2 a 4 horas después de la dosis matutina del tratamiento del estudio.

[0167] La dosis se modificó o interrumpió como se describe en la siguiente tabla.

Modificaciones o interrupciones de dosis para toxicidades seleccionadas Toxicidad (NCI CTCAE)¹	Intervención
Toxicidades gastrointestinales	
Diarrea de Grado ≥ 3 que persiste durante ≥ 3 días a pesar del tratamiento médico máximo	Disminuir la dosis a 100 mg dos veces al día
Náusea de Grado ≥ 3 que persiste durante ≥ 3 días a pesar del tratamiento médico máximo	Disminuir la dosis a 100 mg dos veces al día
Vómitos de Grado ≥ 3 que persiste durante ≥ 3 días a pesar del tratamiento médico máximo	Disminuir la dosis a 100 mg dos veces al día
Toxicidades del sistema reproductivo	
Menopausia prematura de grado ≥ 2 /insuficiencia ovárica primaria	Disminuir la dosis a 100 mg dos veces al día ²
Otras toxicidades	
Toxicidad cutánea de grado ≥ 3	Disminuir la dosis a 100 mg dos veces al día
Hipofosfatemia de grado ≥ 3 que persiste durante ≥ 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima y en ausencia de síntomas	Disminuir la dosis a 100 mg dos veces al día
Cualquier toxicidad no hematológica clínicamente significativa de grado ≥ 3	Disminuir la dosis a 100 mg dos veces al día
Toxicidades hematológicas de grado ≥ 3	Disminuir la dosis a 100 mg dos veces al día.

Anafilaxia	Descontinuar permanentemente
Reacción de hipersensibilidad de grado ≥ 3	Descontinuar permanentemente
Toxicidades hepáticas	El investigador debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento del estudio debido a una función hepática anormal cuando un participante cumple una de las condiciones descritas en la Figura 9.

¹ NCI CTCAE se refiere a los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5,0.

² No se requiere una reducción de dosis para eventos de menopausia prematura/insuficiencia ovárica primaria, pero puede considerarse para participantes sintomáticas según el perfil de beneficio/riesgo individual. No se requiere una interrupción de la dosis antes de una reducción de la dosis en caso de toxicidades del sistema reproductivo.

[0168] Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron reducción o interrupción de la dosis fueron diarrea, erupción maculopapular, hipofosfatemia, estomatitis, foliculitis y fatiga.

[0169] El ensayo cumplió su objetivo principal de mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP), demostrando una mejora altamente estadística y clínicamente significativa para nirogacestat sobre placebo, con una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad ($p < 0,001$, cociente de riesgos instantáneos (HR) = 0,29). Además de alcanzar el objetivo principal, el ensayo también cumplió con todos los objetivos secundarios clave, y nirogacestat demostró mejoras estadísticamente significativas en la tasa de respuesta objetiva (ORR) y cuatro evaluaciones diferentes de calidad de vida (QoL) y resultados informados por el paciente (PRO) ($p < 0,001$ para cada uno). Los datos se proporcionan en

las FIGS. 3-8. También se proporciona una descripción del estudio clínico y los resultados en Gounder *et al.*, *N Engl J Med* 2023, 388:898-912 (DOI: 10.1056/NEJMoa2210140), que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

[0170] La medida de resultado primaria fue el número de eventos de supervivencia libre de progresión, definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de evaluación de la progresión o muerte. Las medidas secundarias y exploratorias clave incluyeron la incidencia de eventos adversos según las toxicidades calificadas según los Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer; ORR utilizando los criterios RECIST 1.1; DOR para los participantes cuya mejor respuesta es CR o PR (no en la jerarquía de pruebas); Cambios en el volumen del tumor desde el inicio medidos por resonancia magnética volumétrica (exploratorio). Las evaluaciones PRO incluyeron la Escala de síntomas desmoides de Gounder/Desmoid Tumor Research Tumor Foundation (DTRF) (GODDESS) (marco de tiempo: diariamente durante los últimos 7 días de cada ciclo [28 días/ciclo] hasta la finalización del estudio); formulario abreviado de BPI (diariamente durante los últimos 7 días de cada ciclo); formulario abreviado de PROMIS PF + 3 ítems adicionales^a (último día de cada ciclo) ; y EORTC QLQ-C30 (último día de cada ciclo)

[0171] La Tabla 4 proporciona el cambio medio desde el inicio en EORTC.

Tabla 4

	Nirogacestat	Placebo	Diferencia
Estado de salud global/ Calidad de vida (GHS/QoL)	4,493 (2,8321)	-6,021 (3,2065)	10,515 P: 0,007
QLQC30 Funcionamiento físico	8,523 (1,7808)	-4,631 (1,9216)	13,154 P: <0,001
QLQ30 Funcionamiento del rol	11,133 (3,1495)	-5,581 (3,4424)	16,714 P: <0,001

Nota: Un cambio positivo respecto del valor inicial indica una mejoría de los síntomas y un cambio negativo respecto del valor inicial indica un empeoramiento de los síntomas. Una diferencia de medias de mínimos cuadrados (MC) positiva (entre nirogacestat y placebo) favorece al nirogacestat sobre el placebo.

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

[0172] 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 fase doble ciego y una fase de extensión abierta opcional (OLE) para participantes elegibles.

[0173] 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 selección, también se evaluará la voluntad de los posibles participantes de llevar un diario para registrar su dolor y el uso de medicamentos durante 12 semanas.

[0174] Durante el período de selección, los participantes deben mantener registros diarios del dolor y el uso de analgésicos, que se utilizarán para calcular su intensidad promedio de dolor (API) y su 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 aleatoriamente al estudio.

[0175] Los participantes elegibles serán asignados aleatoriamente (1:1) para recibir el tratamiento del estudio (nirogacestat o placebo) después de todas las evaluaciones previas a la aleatorización/dosis en el día 1 del ciclo 1. Después de recibir la primera dosis del

tratamiento del estudio, el participante regresará a la clínica para las 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 día 15 del ciclo 3) y seguimiento (30 días después de la última dosis del tratamiento del estudio, si el participante no ingresa a la fase OLE).

- 5 **[0176]** Durante el período de tratamiento del estudio de 12 semanas, los participantes deberán registrar su puntuación diaria de dolor, el uso de analgésicos y la dosis del tratamiento del estudio en un dispositivo electrónico (eDiary). Se realizarán recordatorios diarios vía medios electrónicos y/o teléfono para asegurar el estricto cumplimiento de los procedimientos de recolección de datos sobre dolor y uso de medicamentos. Durante las
- 10 visitas clínicas programadas del estudio, se revisarán los registros diarios de los puntajes de dolor y la lista de medicamentos de los pacientes. Además, se administrarán el Cuestionario Europeo de Calidad de Vida de 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 del Paciente sobre el Cambio (“PGI-C”) y la
- 15 Impresión Global del Paciente sobre la Gravedad (“PGI-S”), y el Inventario Breve del Dolor (Formulario Corto) (“BPI-SF”) para recopilar datos sobre el estado de salud.

[0177] Al finalizar el estudio, los participantes regresarán al sitio para una visita de 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.

- 20 **[0178]** Los participantes que interrumpan permanentemente el tratamiento del estudio de forma anticipada por cualquier motivo, deben regresar al sitio del estudio lo antes posible para completar la visita de finalización del tratamiento (“EOT”) antes de la interrupción del tratamiento del estudio o lo más cerca posible de la última dosis del tratamiento del estudio, y no serán elegibles para inscribirse en la fase OLE opcional.

- 25 **[0179]** El esquema de este ensayo clínico de fase 3 se proporciona en la FIG. 2.

Ejemplo 4: Mieloma múltiple

[0180] 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 anticuerpo y fármaco (ADC), un anticuerpo biespecífico, una terapia CAR-T o un anticuerpo monoclonal, en adultos con
5 mieloma múltiple recidivante o refractario

[0181] Los puntos finales mensurables pueden incluir

- Fase DE: Número de participantes que alcanzan 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”).
- 10 • Fase CE: Número de participantes que alcanzan la tasa de beneficio clínico (CBR) (la 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 logran Respuesta Parcial (“RP”):
15 Se analizará el número de participantes con RP según los criterios del IMWG.
- Fase DE y Fase CE: Número de participantes que logran una Respuesta Parcial Muy Buena (“RPMB”): Se analizará el número de participantes con RPMB según los criterios del IMWG.
- Fase DE y Fase CE: Número de participantes que logran Respuesta Completa (“RC”):
20 Se analizarán los participantes con RC 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 logran supervivencia libre de progresión (PFS) (la PFS se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha más temprana de enfermedad progresiva (EP) confirmada por IMWG, o muerte debido a cualquier causa).
 - 5 • Fase CE: Duración de la respuesta (DoR) (DoR se define como el tiempo desde la primera evidencia documentada o RP 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).
 - 10 • 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 (RP o mejor), entre los participantes que logran una respuesta (RP confirmada o mejor)).
 - Fase CE: Número de participantes que logran la supervivencia general (SG) (la SG se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa).
- [0182]** Los puntos finales adicionales pueden incluir
- 15 • Tasa de respuesta general (ORR) (ORR se define como la proporción de participantes que logran una respuesta parcial (RP) o mejor según los criterios IMWG 2016).
 - Respuesta parcial muy buena (RPMB) o mejor tasa de respuesta (la RPMB o mejor tasa de respuesta se define como la proporción de participantes que logran una RPMB o mejor respuesta (respuesta completa estricta (“sCR”) + respuesta completa (“RC”) + VGPR) según los criterios del IMWG 2016).
 - 20 • Respuesta Completa (RC) o Mejor Tasa de Respuesta (RC o mejor tasa de respuesta se define como la proporción de participantes que logran una CR o mejor respuesta (sCR+RC) según los criterios del IMWG 2016).
 - Tasa de Respuesta Completa Estricta (sCR) (la tasa sCR se define como la proporción

de participantes que logran una sCR según los criterios IMWG 2016).

- 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 transcurrido entre la fecha de la primera dosis del tratamiento del estudio y la primera evaluación de eficacia en la que el participante ha cumplido todos los criterios de RP o superior).

10 **[0183]** Los criterios de inclusión pueden incluir:

- Diagnóstico documentado de mieloma múltiple (“MM”) recidivante/refractario con enfermedad medible (suero, orina o cadena ligera libre (“CLL”) según los criterios del IMWG
- Al menos 3 líneas previas de terapia para 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.
- Grupo Cooperativo Oncológico del Este (“ECOG”) 0 o 1
- Ausencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante (producto)
- Participantes con un estado funcional ECOG de 0 a 1, a menos que un ECOG menor o igual a ($\leq$)2 se deba únicamente a complicaciones esqueléticas y/o dolor esquelético debido a MM.
- Participantes con enfermedad medible definida como al menos una de las siguientes:

Proteína M sérica mayor o igual a ($\geq$)0,5 gramos por decilitro ($\geq$ 5 gramos por litro) o Proteína M urinaria $\geq$ 200 mg por 24 horas o Ensayo de cadena ligera libre (“FLC”) sérica: Nivel de FLC involucrado $\geq$ 10 mg por decilitro ($\geq$ 100 mg por litro) y una proporción anormal de FLC séricas ($<0,26$ o $>1,65$).

- 5 **[0184]** Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan al presente en su totalidad mediante referencia en la misma medida como si cada publicación, patente o solicitud de patente individual estuviera específica e individualmente indicada para incorporarse en su totalidad mediante referencia. Cuando se encuentre que un término en la presente solicitud se define de manera diferente
- 10 en un documento incorporado al presente mediante referencia, la definición proporcionada en el presente documento servirá como definición del término.

- [0185]** Si bien la invención se ha descrito en relación con aspectos específicos de esta, se entenderá que la invención es capaz de modificaciones adicionales y esta solicitud está destinada a cubrir cualquier variación, uso o adaptación siguiendo, en general, los
- 15 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 pueden aplicarse a las características esenciales establecidas anteriormente en el presente, y siguen dentro del alcance de lo reivindicado.