

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Darolutamid (Nubeqa®)

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.03.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 10 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 10 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 11 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 11 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Strukturformel von Darolutamid (modifiziert nach [2]) | 7 |
| Abbildung 2: Wirkmechanismus von Darolutamid (modifiziert nach [2]) | 8 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ADT | Androgendeprivationstherapie |
| AR | Androgenrezeptor |
| ARE | Androgen Response Element |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CRPC | Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration-resistant Prostate Cancer) |
| DHT | Dihydrotestosteron |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid) |
| EU | Europäische Union |
| GnRH | Gonadotropin-freisetzendes Hormon (Gonadotropin Releasing Hormon) |
| HSP | Hitzeschockprotein |
| Ki | Dissoziationskonstante (inhibition constant) |
| mHSPC | Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer) |
| nmCRPC | Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer) |
| P | Phosphat |
| PSA | Prostata-spezifisches Antigen |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|--------------------|
| Wirkstoff: | Darolutamid |
| Handelsname: | NUBEQA® |
| ATC-Code: | L02BB06 |
| ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---|------------------|------------|--------------------------|
| 15586709 | EU/1/20/1432/001 | 300 mg | 112 (7x16) Filmtabletten |
| EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Darolutamid (NUBEQA®) ist ein selektiver, nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Inhibitor, der aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität für die Behandlung androgensensitiver Tumoren wie das Prostatakarzinom entwickelt wurde.

Grundzüge der Therapie des hormonsensitiven Prostatakarzinoms

Bei der Entstehung von Prostatakarzinomen spielen Androgene, die überwiegend in den Hoden in Form von Testosteron gebildet werden, und der Androgenrezeptor-Signalweg eine entscheidende Rolle [1]. Androgene binden an den Androgenrezeptor und lösen so eine Signalkaskade aus, die zur Zellteilung und damit zum Zellwachstum führt. Beim Prostatakarzinom ist dieser Mechanismus gestört, indem vermehrt durch den Androgenrezeptor Gene stimuliert werden, die für Wachstum, Differenzierung und Überleben von Prostatakrebszellen verantwortlich sind [2].

Ein Angriffspunkt für die Therapie des Prostatakarzinoms ist daher zunächst die Senkung des Testosteronspiegels auf das sogenannte Kastrationsniveau (<50 ng/dL) durch eine Androgendeprivationstherapie (ADT). Unter einer konventionellen ADT wird die operative Kastration durch eine bilaterale Orchiektomie oder die medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit einem Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten verstanden [1]. Initial sprechen nahezu alle Prostatakarzinome auf eine konventionelle ADT an. Nach anfänglicher Tumorregression kommt es jedoch bei ca. 15-40% der Patienten zur Progression in Form eines Rezidivs, das sich meist durch einen Anstieg des Tumormarkers prostataspezifisches Antigen (PSA) bemerkbar macht [3-5]. Dies entspricht einem teilweisen Versagen der konventionellen ADT, die nur die Testosteronproduktion im Hoden unterbindet, und markiert somit den Übergang zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC). Dabei erlangt ein Teil der Tumorzellen die Fähigkeit selbst intrazellulär Androgene für das Tumorstadium herzustellen bzw. empfindlicher auf die verfügbaren Androgene zu reagieren [6, 7].

Wenn sich der Krebs über die Prostata hinaus in den Körper ausgebreitet hat, jedoch mit einer konventionellen ADT noch behandelbar ist, spricht man von einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC). Die Metastasierung kann dabei schon bei Erstdiagnose vorliegen (synchron metastasiert) oder nach einer initialen lokalen Behandlung

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

des Prostatakarzinoms auftreten (metachron metastasiert) [8]. Derzeit existiert keine kurative Behandlungsoption für das mHSPC.

Ein therapeutischer Ansatz in diesem Stadium ist die Therapie mit dem antiproliferativ wirkenden Taxan Docetaxel, das für das mHSPC in Kombination mit einer ADT zugelassen ist [9, 10]. Hier kommt insbesondere die antiproliferative und zytotoxische Wirkung über die Mitosehemmung zum Tragen [11]. Ein weiterer wichtiger Angriffspunkt für die Therapie des Prostatakarzinoms im Stadium des mHSPC ist, zusätzlich zur ADT, der Einsatz von Androgenrezeptor-Signalweg-gerichteten Medikamenten. Zu diesen gehören der Androgen-Synthesehemmer Abirateron sowie die Androgenrezeptor-Inhibitoren Enzalutamid, Apalutamid und jetzt auch Darolutamid. Dadurch kann das Androgen-abhängige Tumorwachstum und die damit verbundene Krankheitsprogression noch weitergehend gehemmt werden [2].

Struktur und Wirkmechanismus von Darolutamid

Darolutamid ist ein nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Antagonist, der eine einzigartige molekulare Struktur aufweist, die ihn von anderen Androgenrezeptor-Inhibitoren unterscheidet [2]. Die Struktur ist gekennzeichnet durch eine flexible, polar substituierte Pyrazolgruppe (Abbildung 1). Der Wirkstoff liegt in Form von zwei Diastereomeren – (S,R)-Darolutamid und (S,S)-Darolutamid vor [12, 13].

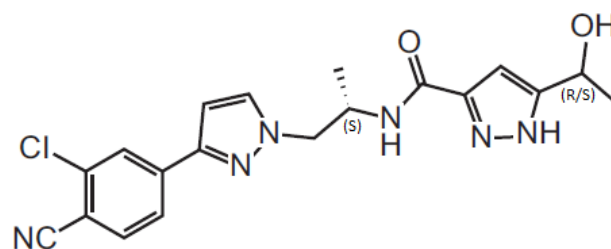
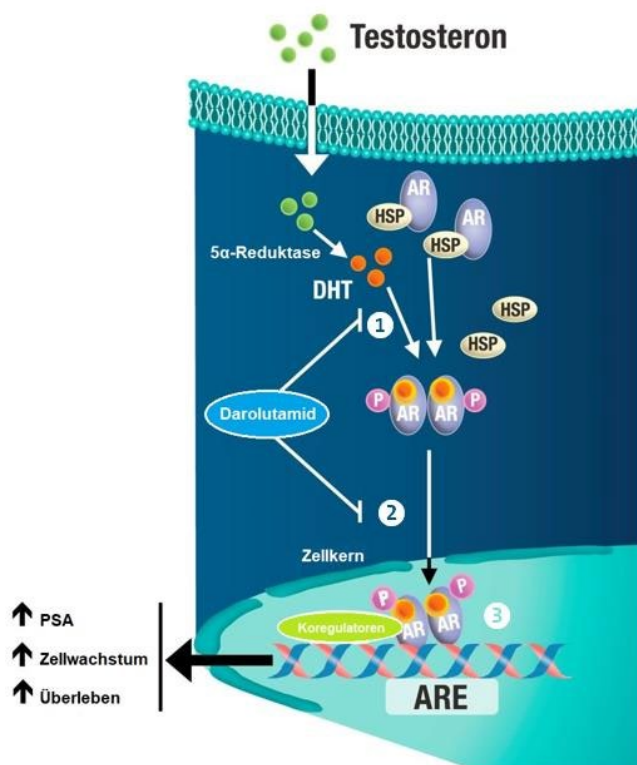


Abbildung 1: Strukturformel von Darolutamid (modifiziert nach [2])

Darolutamid bindet mit hoher Affinität (K_i 11 nM) an den Androgenrezeptor und zeigt eine starke antagonistische Wirkung [2, 12, 14]. Sein Wirkmechanismus besteht im Wesentlichen in der Unterbrechung der Androgenrezeptor-induzierten Signalkaskade an drei Stellen (Abbildung 2).



1. Antagonistische Wirkung am Androgenrezeptor
2. Hemmung der Translokation des Androgenrezeptors in den Zellkern
3. Hemmung der Wirkung des Androgenrezeptors als Transkriptionsfaktor

Abbildung 2: Wirkmechanismus von Darolutamid (modifiziert nach [2])

AR: Androgenrezeptor; ARE: Androgen Response Element; DHT: Dihydrotestosteron; HSP: Hitzeschockprotein; P: Phosphat; PSA: Prostataspezifisches Antigen

1. Antagonistische Wirkung am Androgenrezeptor

Im inaktiven Zustand liegt der Androgenrezeptor im Zytoplasma an Hitzeschockproteine (HSP) gebunden vor. In Tumorzellen des Prostatakarzinoms bindet vor allem Dihydrotestosteron (DHT) an den Androgenrezeptor, das durch das Enzym 5α-Reduktase aus Testosteron gebildet wird [1, 15]. An dieser Stelle greift Darolutamid zuerst ein, indem es mit hoher Affinität an den Androgenrezeptor bindet und so die Anlagerung von DHT blockiert [12, 16].

2. Hemmung der Translokation des Androgenrezeptors in den Zellkern

Nach der Bindung von DHT an den Rezeptor erfolgt die Abtrennung des HSP-Komplexes. Der Rezeptor wird phosphoryliert und dimerisiert, bevor das Dimer in den Zellkern transloziert. Wurde jedoch zuvor Darolutamid an den Androgenrezeptor gebunden, wird an dieser Stelle die nukleare Translokation des Androgenrezeptors in den Zellkern unterbunden [12, 16].

3. Hemmung der Wirkung des Androgenrezeptors als Transkriptionsfaktor

Durch die von Darolutamid herbeigeführte Unterbindung der Translokation des Androgenrezeptors in den Zellkern wird auch die Bindung des Androgenrezeptors an eine spezifische Erkennungssequenz der Desoxyribonukleinsäure (DNA), das Androgen Response Element (ARE), verhindert. Somit wird die mittels Koregulatoren im Zellkern angeregte Transkription von zahlreichen Androgenrezeptor-regulierten Genen ebenfalls gehemmt, die an Wachstum, Differenzierung und Überleben der Prostatakrebszellen beteiligt sind [1, 2, 7, 12].

Rationale für die Kombination aus Darolutamid + ADT + Docetaxel in der Therapie des mHSPC

Hauptziele der Behandlung des mHSPC sind, den Übergang in das kastrationsresistente Stadium sowie die weitere Ausbreitung des Prostatakarzinoms möglichst lange zu verhindern bzw. zurückzudrängen, um damit das Überleben der Patienten zu verlängern und die Lebensqualität zu erhalten. Die Kombination aus Androgen-spezifischen und Androgen-unabhängigen Wirkungsmechanismen eignet sich besonders gut, um diese Ziele zu erreichen.

Es gibt Befunde aus in vitro- und in vivo-Studien, die zeigen, dass eine kontinuierliche Hemmung des Androgenrezeptor-Signalwegs die Wirkung von Taxanen verbessert [17]. Die Hauptwirkung der Taxane besteht in einer Mikrotubulin-Stabilisierung und der dadurch bewirkten Mikrotubulin-Desintegration bei der Zellteilung, was zu einem sogenannten mitotischen Block führt. Zusätzlich bewirken sie auch eine Hemmung der Translokation des Androgenrezeptors in den Zellkern, d. h. gleichgerichtet zum für Darolutamid beschriebenen Wirkmechanismus 2 in Abbildung 2 [18, 19]. Somit zeigte sich, dass die Zugabe eines Androgenrezeptor-Inhibitors zu einem Taxan effektiv ist bei hormonsensitiven Prostatakarzinomzellen [18].

Für die Kombination aus Androgenrezeptor-Inhibitoren und Taxanen besteht daher sowohl eine additive Wirkung durch die antiproliferativen Effekte der Taxane über die Herbeiführung des mitotischen Blocks sowie eine synergistische Wirkung durch die Hemmung der Translokation des Androgenrezeptors in den Zellkern durch beide Substanzklassen. Die ebenfalls gleichzeitig gegebene ADT als Basistherapie sorgt für die Unterdrückung der Testosteronproduktion in den Hoden.

Die intensivierte Therapie mit Darolutamid + ADT + Docetaxel vereint somit verschiedene Wirkansätze, welche sowohl Androgenrezeptor-abhängig als auch -unabhängig wirken. Während die konventionelle ADT primär die Androgenproduktion in den Hoden unterdrückt und Docetaxel insbesondere die Zellteilung hemmt, blockiert Darolutamid spezifisch den Androgenrezeptor-Signalweg und die damit verbundenen Wirkungen auf Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Zellüberleben.

Die ARASENS-Studie weist nach, dass eine Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit ADT + Docetaxel bei Patienten mit mHSPC zu einem signifikant höheren Gesamtüberleben führt. Das Mortalitätsrisiko wurde gegenüber der bestehenden Standardtherapieoption ADT + Docetaxel um 32,5 % reduziert (HR [95%-KI] 0,68 [0,57; 0,80]) [20]. Darolutamid (+ ADT + Docetaxel) stellt somit einen neuen Therapiestandard mit einer erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen dar.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungs-erteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| NUBEQA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie. | Nein | 27. Februar 2023 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben der aktuell gültigen Fachinformation für NUBEQA[®] in Deutschland (Stand Februar 2023) [13].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|----------------------------------|
| NUBEQA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. | 27. März 2020 |
| nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen entsprechen den Angaben der aktuell gültigen Fachinformation für NUBEQA[®] in Deutschland (Stand Februar 2023) [13].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Informationsbeschaffung für Modul 2 wurden frei zugängliche Quellen zum Wirkmechanismus von Darolutamid mittels orientierender Recherche identifiziert und interne Quellen der Bayer Pharma AG zum Anwendungsgebiet und Zulassungsstatus herangezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Massard C, Fizazi K. Targeting continued androgen receptor signaling in prostate cancer. Clin Cancer Res. 2011;17(12):3876-83.
2. Fizazi K, Smith MR, Tombal B. Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer. 2018;16(5):332-40.
3. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. Jama. 1999;281(17):1591-7.
4. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. J Clin Oncol. 2005;23(32):8253-61.

5. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, Carducci MA, Partin AW, Eisenberger MA, et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol*. 2008;179(1):156-61; discussion 61-2.
6. Hu R, Denmeade SR, Luo J. Molecular processes leading to aberrant androgen receptor signaling and castration resistance in prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010;5(5):753-64.
7. Baumgart SJ, Nevedomskaya E, Lesche R, Newman R, Mumberg D, Haendler B. Darolutamide antagonizes androgen signaling by blocking enhancer and super-enhancer activation. *Mol Oncol*. 2020;14(9):2022-39.
8. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*. 2018;78(12):889-95.
9. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information: März 2022.
10. Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.2, Stand: Oktober. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf. [Zugriff am: 11.01.2022]
11. Thomas C, Ohlmann CH. Kombinierte Systemtherapie beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom: Was? Wann? Bei wem? *Der Urologe*. 2020;59(6):665-72.
12. Moilanen A-M, Riikonen R, Oksala R, Ravanti L, Aho E, Wohlfahrt G, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Scientific Reports*. 2015;5(1):12007.
13. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Februar. 2023.
14. Fizazi K, Massard C, Bono P, Jones R, Kataja V, James N, et al. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):975-85.
15. Ryan CJ, Tindall DJ. Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3651-8.
16. Sugawara T, Baumgart SJ, Nevedomskaya E, Reichert K, Steuber H, Lejeune P, et al. Darolutamide is a potent androgen receptor antagonist with strong efficacy in prostate cancer models. *Int J Cancer*. 2019;145(5):1382-94.
17. Mout L, van Royen ME, de Ridder C, Stuurman D, van de Geer WS, Marques R, et al. Continued androgen signalling inhibition improves cabazitaxel efficacy in prostate cancer. *EBioMedicine*. 2021;73:103681.
18. Martin SK, Pu H, Penticuff JC, Cao Z, Horbinski C, Kyprianou N. Multinucleation and Mesenchymal-to-Epithelial Transition Alleviate Resistance to Combined Cabazitaxel and Antiandrogen Therapy in Advanced Prostate Cancer. *Cancer Res*. 2016;76(4):912-26.
19. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, Levy BP, Escuin D, Zhou XK, et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res*. 2011;71(18):6019-29.

20. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1132-42.