

**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 Anwendungsbereiche

Stand: 12.08.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Strukturformel von Darolutamid (modifiziert nach [2]) .....	7
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Darolutamid (modifiziert nach [2]) .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	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	Prostataspezifisches 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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Darolutamid</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>NUBEQA®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L02BB06</b>
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 (7 × 16) 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 Orchiekтомie 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 Tumorwachstum 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 (*de novo* mHSPC bzw. synchron metastasiert) oder nach einer initialen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Therapielandschaft des Prostatakarzinoms im Stadium des mHSPC hat sich in den letzten Jahren erheblich weiterentwickelt. Ein wichtiger therapeutischer Ansatz ist die Kombination einer ADT mit Androgenrezeptor-Signalweg-gerichteten Medikamenten. Zu diesen gehören der Androgen-Synthetasehemmer Abirateron sowie die Androgenrezeptor-Inhibitoren Enzalutamid und Apalutamid [9, 10] sowie Darolutamid [11-13]. Eine weitere wirksame und empfohlene Therapieoption des mHSPC stellt die Kombinationstherapie aus Darolutamid und ADT mit dem antiproliferativ wirkenden Taxan Docetaxel dar [12, 13]. Bei der Kombination mit Docetaxel kommt insbesondere die antiproliferative und zytotoxische Wirkung über die Mitosehemmung zum Tragen [14]. Ziel der mHSPC-Therapien ist es, das androgenabhängige Tumorwachstum zu kontrollieren, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten [2, 13].

### 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, 15].

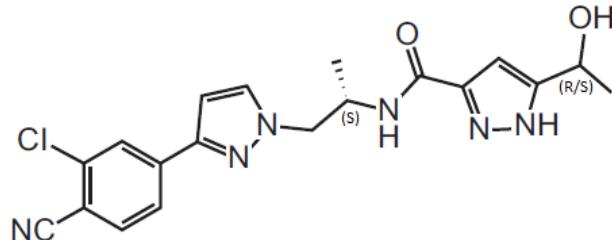


Abbildung 1: Strukturformel von Darolutamid (modifiziert nach [2])

Darolutamid bindet mit hoher Affinität (Dissoziationskonstante  $[K_i]$  11 nM) an den Androgenrezeptor und zeigt eine starke antagonistische Wirkung [2, 15, 16]. Sein Wirkmechanismus besteht im Wesentlichen in der Unterbrechung der Androgenrezeptor-induzierten Signalkaskade an drei Stellen (Abbildung 2).

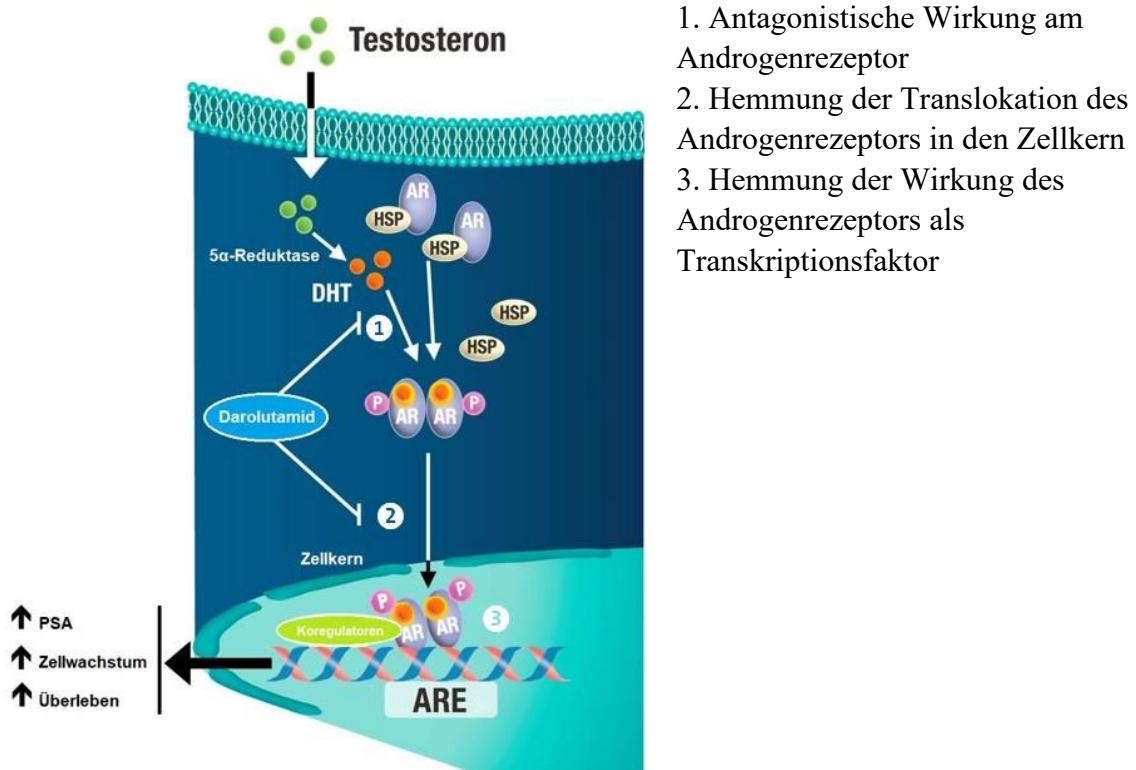


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Darolutamid (modifiziert nach [2])

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 5 $\alpha$ -Reduktase aus Testosteron gebildet wird [1, 17]. An dieser Stelle greift Darolutamid zuerst ein, indem es mit hoher Affinität an den Androgenrezeptor bindet und so die Anlagerung von DHT blockiert [15, 18].

### 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 [15, 18].

### 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

---

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Transkription von zahlreichen Androgenrezeptor-regulierten Genen ebenfalls gehemmt, die an Wachstum, Differenzierung und Überleben der Prostatakrebszellen beteiligt sind [1, 2, 7, 15].

### **Kombination aus Darolutamid + ADT + Docetaxel für die 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 ihre Lebensqualität zu erhalten. Die Kombination aus Androgen-spezifischen und Androgen-unabhängigen Wirkungsmechanismen eignet sich besonders gut, um diese Ziele zu erreichen. Entsprechend hat sich die Kombination aus Darolutamid + ADT + Docetaxel als ein neuer Therapiestandard für die Behandlung des mHSPC etabliert [13].

Für die Kombination aus Androgenrezeptor-Inhibitoren und Taxanen besteht sowohl eine potenziell additive Wirkung durch die antiproliferativen Effekte der Taxane über die Herbeiführung eines sogenannten mitotischen Blocks sowie eine potenziell synergistische Wirkung durch die Hemmung der Translokation des Androgenrezeptors in den Zellkern (siehe Wirkmechanismus 2 in Abbildung 2) durch beide Substanzklassen [19, 20]. Die 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 Ergebnisse der ARASENS-Studie zeigen für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit ADT + Docetaxel bei Patienten mit mHSPC relevante statistisch signifikante Vorteile in den Bereichen Mortalität und Morbidität, bei einem insgesamt vergleichbaren Sicherheitsprofil [21]. Auf Basis dieser Vorteile stellte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Darolutamid in Kombination mit ADT + Docetaxel im Anwendungsgebiet mHSPC einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest [22].

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

Die Kombination aus Darolutamid + ADT + Docetaxel stellt einen neuen Therapiestandard mit einer erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlevens und weiteren signifikanten Vorteilen gegenüber anderen verfügbaren Therapieoptionen dar. Doch in diesem Anwendungsgebiet besteht für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, weiterhin ein ungedeckter Bedarf an Behandlungsoptionen, die effektiv und gut verträglich sind und die Lebensqualität erhalten.

Für die Kombination Darolutamid + ADT ohne Chemotherapie zeigte bereits die ARAMIS-Studie vorteilhafte Ergebnisse gegenüber der Therapie mit ADT allein für die Behandlung von Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. Basierend auf relevanten

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

statistisch signifikanten Vorteilen in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bei einem zwischen den Behandlungsarmen insgesamt vergleichbaren Sicherheitsprofil vergab der G-BA für Darolutamid + ADT im Anwendungsgebiet nmCRPC mit hohem Metastasierungsrisiko einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen [23].

Die positiven Ergebnisse aus der ARAMIS-Studie (Darolutamid + ADT für Patienten mit nmCRPC) und der ARASENS-Studie (Darolutamid + ADT + Docetaxel für Patienten mit mHSPC) und die Tatsache, dass es ein Patientenkollektiv gibt, das nicht für eine Chemotherapie geeignet ist, bildeten die Rationale für die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid + ADT im Vergleich zu ADT allein bei Patienten mit mHSPC im Rahmen der ARANOTE-Studie.

Die Ergebnisse der ARANOTE-Studie zum Datenschnitt der primären Analyse zeigten unter Behandlung mit Darolutamid + ADT ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für radiologische Progression oder Tod im Vergleich zu ADT allein [11]. Auch für die Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom bestand ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT, ebenso wie für die Verlangsamung der Schmerzprogression, die sich anhand einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes bzw. der Schmerzbeeinträchtigung zeigte (siehe Modul 4). Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) Gesamtscore unter Behandlung mit Darolutamid + ADT signifikant länger als unter einer alleinigen ADT. Das Sicherheitsprofil war dabei zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen war unter Behandlung mit Darolutamid + ADT niedriger als unter ADT allein.

In einem adjustierten indirekten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT (ARANOTE-Studie) und der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Apalutamid + ADT (TITAN-Studie), der in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargestellt wird, zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT. Darüber hinaus bestanden deutliche Vorteile bei der Verträglichkeit von Darolutamid im Vergleich zu Apalutamid: So zeigte der adjustierte indirekte Vergleich für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung mit einem statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT, ebenso wie für Hautausschlag als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse. Damit steht für mHSPC-Patienten – insbesondere für diejenigen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind – eine weitere, im Vergleich zu vorhandenen Alternativen vorteilhafte Therapieoption zur Verfügung, welche die Progression der Erkrankung sowie die Verschlechterung der Symptomatik signifikant verzögert, die Lebensqualität erhält und dabei gut verträglich ist.

## 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 Dossiers 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 Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
NUBEQA® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie.	nein	17. Juli 2025	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 Juli 2025) [12].

### 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.*

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

Anwendungsgebiet <b>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	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
NUBEQA® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.	27. Februar 2023
mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistenter 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 Juli 2025) [12].

### 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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, Valenca 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. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten, Stand der Information: Januar 2025.
10. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Erleada® 60 mg Filmtabletten, Stand der Information: Januar 2025.
11. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes AJ, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(36):4271-81.
12. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2025.
13. Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 8.0, Stand: Juli 2025. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_8/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_8.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_8/LL_Prostatakarzinom_Langversion_8.0.pdf). [Zugriff am: 15.07.2025]
14. Thomas C, Ohlmann CH. Kombinierte Systemtherapie beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom: Was? Wann? Bei wem? Der Urologe. 2020;59(6):665-72.
15. 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.
16. 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Ryan CJ, Tindall DJ. Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3651-8.
18. 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.
19. Martin SK, Pu H, Penticuff JC, Cao Z, Horbinski C, Kyriianou 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.
20. 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.
21. 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.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9782/2023-09-21\\_AM-RL-XII\\_Darolutamid\\_D-928\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9782/2023-09-21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6934/2020-10-15\\_AM-RL-XII\\_Darolutamid\\_D-543\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6934/2020-10-15_AM-RL-XII_Darolutamid_D-543_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]