

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: 01.05.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<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 .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
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 .....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Strukturformel von Darolutamid (modifiziert nach [Fizazi 2018]) .....	6
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Darolutamid (modifiziert nach [Fizazi 2018]) .....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
ARE	Androgen Response Element
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CYP	Cytochrom P450
DHT	Dihydrotestosteron
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EU	Europäische Union
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HSP	Hitzeschockprotein
Ki	Dissoziationskonstante des Enzym-Inhibitor-Komplexes
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
mg	Milligramm
MRP2	Multidrug Resistance-Associated Protein 2
ng	Nanogramm
nM	Nanomolar
nmCRPC	Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
OATP1B1	Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1
P	Phosphat
P-gp	P-Glycoprotein
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	Prostate-Specific Antigen Doubling Time (prostata-spezifische Antigen-Verdopplungszeit)
PZN	Pharmazentralnummer
ZNS	Zentralnervensystem

## 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>

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

### 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<sup>®</sup>) ist ein selektiver, nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Inhibitor, der aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität selektiert und für die Behandlung androgensensitiver Tumore wie das Prostatakarzinom entwickelt wurde. Darolutamid wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, nmCRPC) und Vorliegen eines hohen Risikos zur Bildung von Metastasen eingesetzt [Bayer AG 2020, Fizazi 2018, Moilanen 2015].

Bei der Entstehung von Prostatakarzinomen spielen die überwiegend in den Hoden in Form von Testosteron gebildeten Androgene und der Androgenrezeptor-Signalweg eine entscheidende Rolle [Massard 2011]. Androgene binden an den Androgenrezeptor und lösen so eine Signalkaskade aus, die zur Zellteilung und damit zum Zellwachstum führt. Bei Prostatakarzinomzellen ist dieser Mechanismus gestört, wodurch es zu einem unkontrollierten Wachstum sowie der Differenzierung und dem Überleben von Prostatakrebszellen kommt [Fizazi 2018]. Angriffspunkte für die Therapie des Prostatakarzinoms sind daher, neben der Senkung des Testosteronspiegels auf das sogenannte Kastrationsniveau (<50 ng/dl), u. a. die Inaktivierung des Androgenrezeptors, wodurch das androgenabhängige Tumorwachstum und die damit verbundene Krankheitsprogression gehemmt werden können [Fizazi 2018].

Darolutamid weist eine strukturell einzigartige, flexible, mit einer polaren Gruppe substituierte Pyrazol-Struktur auf. Der Wirkstoff liegt in Form von zwei Diastereomeren - (S,R)-Darolutamid und (S,S)-Darolutamid - im Verhältnis 1:1 vor [Bayer AG 2020, Moilanen 2015]. Abbildung 1 zeigt die chemische Strukturformel von Darolutamid.

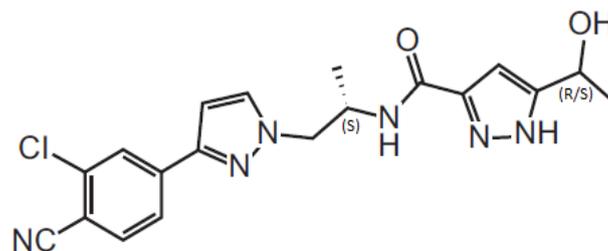
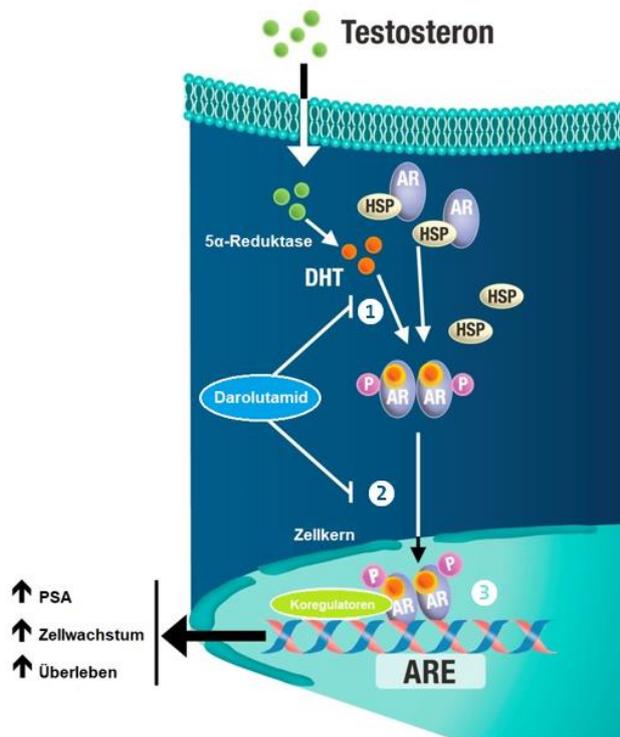


Abbildung 1: Strukturformel von Darolutamid (modifiziert nach [Fizazi 2018])

Darolutamid bindet mit hoher Affinität ( $K_i$  11 nM) an den Androgenrezeptor und zeigt eine starke antagonistische Wirkung [Fizazi 2014, Moilanen 2015]. Hinsichtlich seines Wirkmechanismus unterbricht Darolutamid die Androgenrezeptor-induzierte Signalkaskade an drei Stellen. Dieses ist der folgenden Abbildung 2 zu entnehmen.



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 [Fizazi 2018])

AR: Androgenrezeptor; ARE: Androgen Response Elemente; 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, welches durch das Enzym 5 $\alpha$ -Reduktase aus Testosteron gebildet wird [Massard 2011, Ryan 2011]. An dieser Stelle greift Darolutamid erstmalig ein, indem es mit hoher Affinität an den Androgenrezeptor bindet und so die Anlagerung von DHT blockiert.

### 2. Hemmung der Translokation des Androgenrezeptors in den Zellkern

Ohne den Einsatz von Darolutamid erfolgt nach der Bindung von DHT an den Rezeptor die Abtrennung des HSP-Komplexes. Der Rezeptor wird phosphoryliert und dimerisiert, und das Dimer transloziert in den Zellkern. Wurde zuvor Darolutamid an den Androgenrezeptor gebunden, wird an dieser Stelle die nukleare Translokation des Androgenrezeptors in den Zellkern unterbunden [Moilanen 2015].

### 3. *Hemmung der Wirkung des Androgenrezeptors als Transkriptionsfaktor [Fizazi 2018, Moilanen 2015]*

Durch die Unterbindung der Translokation des Androgenrezeptors in den Zellkern wird die Bindung des Androgenrezeptors an eine spezifische Erkennungssequenz der DNA, das *Androgen Response Element* (ARE), verhindert. Somit wird die mittels Koregulatoren im Zellkern angeregte Transkription von zahlreichen Androgenrezeptor-regulierten Genen gehemmt, die an Wachstum, Differenzierung und Überleben der Prostatakrebszellen beteiligt sind [Massard 2011].

#### **Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)**

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms handelt es sich zumeist um ein lokal begrenztes Karzinom. Nach einer Primärtherapie mit kurativer Intention, wie z. B. der radikalen Prostatektomie, wird aufgrund der ausgeprägten Abhängigkeit der Prostatakarzinomzellen von Androgenen bei weiter fortschreitendem, interventionsbedürftigen Prostatakrebspatienten eine konventionelle Androgendeprivation zur Senkung des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau durchgeführt, wodurch das Wachstumspotential des Prostatakarzinoms zunächst reduziert wird [Massard 2011]. Unter einer konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) wird die operative Kastration durch eine bilaterale Orchiektomie oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon (Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon, LHRH)-Analoga oder Gonadotropin-freisetzendes Hormon (Gonadotropin-Releasing-Hormon, GnRH)-Antagonisten verstanden [Massard 2011].

Initial sprechen nahezu alle Prostatakarzinome auf die ADT an. Nach anfänglicher Tumorregression kommt es jedoch bei ca. 15-40% der Patienten zur Progression in Form eines Rezidivs, welches sich beim Fehlen von Metastasen meist durch einen Anstieg des Tumormarkers prostataspezifisches Antigen (PSA) bemerkbar macht [Makarov 2008, Pound 1999, Scher 2005]. Wenn es ohne radiologischen oder klinischen Anhalt für eine Metastasierung trotz Testosteron-Kastrationsspiegeln (infolge chirurgischer oder medikamentöser Kastration) zu einem Wiederanstieg des PSA-Werts kommt, wird das Erkrankungsstadium als nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC) bezeichnet.

Während dieses Stadium der Erkrankung bei manchen Patienten mehrere Jahre andauern kann, bilden sich bei ungefähr einem Drittel der Betroffenen innerhalb von 2 Jahren nach Auftreten des nmCRPC Knochenmetastasen. Für diese Hochrisikogruppe der Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monaten (*PSA doubling time*, PSADT) existierte in Deutschland bis vor kurzem keine zugelassene medikamentöse Standardtherapie. Gemäß Therapie-Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Urologie* wurde ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation zur Aufrechterhaltung des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau empfohlen [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2019)].

Mit den Zulassungen der beiden Androgenrezeptor-Inhibitoren Enzalutamid und Apalutamid zur Behandlung des nmCRPC bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko stehen in

Deutschland seit Oktober 2018 bzw. Januar 2019 erstmalig Therapieoptionen zur Behandlung dieser Patientenpopulation zur Verfügung.

Enzalutamid und Apalutamid wirken wie auch Darolutamid als selektive Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalweges. Jedoch unterscheiden sich die drei Wirkstoffe hinsichtlich des pharmakologischen Profils wesentlich voneinander. Darolutamid wurde in präklinischen Screenings unter Verwendung eines Androgenrezeptor-Transaktivierungsassays entdeckt. Darolutamid weist eine sehr hohe Bindungsaffinität zum Androgenrezeptor auf und wirkt auch als Inhibitor mutierter Androgenrezeptoren, die nachweislich Resistenzen erzeugen [Moilanen 2015].

Während Enzalutamid und Apalutamid sich in ihrer Struktur sehr ähnlich sind, handelt es sich bei Darolutamid um einen Androgenrezeptor-Antagonisten mit einer markant unterschiedlichen chemischen Struktur, der aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität eine überlegene Hemmung des Androgenrezeptors und somit der Signalweiterleitung in die Zellen aufweist [Moilanen 2015]. Die Affinität von Darolutamid liegt hier mit einer Affinitätskonstante von 11 nM um das 8-9fache höher als im Vergleich zu Enzalutamid (86 nM) und Apalutamid (93 nM). Darüber hinaus ist der erste Metabolit von Darolutamid (Keto-Darolutamid) ebenfalls ein AR-Inhibitor und weist mit einer  $K_i$  von 8 nM eine noch höhere Affinität zum AR auf [Moilanen 2015]. Weiterhin ist Darolutamid ein starker Antagonist für durch Mutationen veränderte Androgenrezeptoren, die zu Resistenzbildungen gegenüber Androgentherapien führen können. Dies ermöglicht Darolutamid, anders als Enzalutamid und Apalutamid, eine Aufrechterhaltung der Aktivität gegenüber bisher resistenten Androgenrezeptor-Mutationen [Moilanen 2015].

Auch hinsichtlich des pharmakokinetischen Profils unterscheiden sich die drei Wirkstoffe wesentlich voneinander. Wie in vergleichenden präklinischen Studien gezeigt, passieren sowohl Enzalutamid als auch Apalutamid die Blut-Hirn-Schranke in hohem Maße (Gehirn/Plasma-Verhältnis Enzalutamid 27%, Apalutamid 62%; [Moilanen 2015]), was wiederum mit der in klinischen Studien beobachteten Toxizität im Zentralnervensystem (ZNS) assoziiert sein kann, die sich in Form von Krampfanfällen, Stürzen und Frakturen sowie ausgeprägter Fatigue äußert [Clegg 2012, Foster 2011, Hussain 2018, Moilanen 2013, Smith 2018]. Darolutamid hingegen überwindet die Blut-Hirn-Schranke aufgrund des deutlichen Strukturunterschieds nur in geringem Maße (1,9-3,9%), wie ebenfalls im präklinischen Mausmodell gezeigt [Moilanen 2015]. Bei Patienten wurden insgesamt weniger häufig und weniger schwerwiegende ZNS-Nebenwirkungen unter Darolutamid beobachtet [Fizazi 2019].

Durch diese im geringen Maße erfolgende Überwindung der Blut-Hirn-Schranke von Darolutamid werden die Testosteronlevel - im Vergleich zu Enzalutamid - durch die zentralnervöse Intervention des LH-Signalweges nicht erhöht [Moilanen 2015].

Ebenso zeigte eine Untersuchung an Ratten 8 Stunden nach Verabreichung von Darolutamid ein 10fach niedrigeres Gehirn/Plasma-Verhältnis im Vergleich zu Enzalutamid und Apalutamid (Darolutamid 0,079, Enzalutamid 0,807, Apalutamid 0,847; [Sandman 2019]) sowie eine >25fach niedrigere Penetration der Blut-Hirn-Schranke [Zurth 2019]. Diese im präklinischen

Modell gezeigte vernachlässigbare Penetration von Darolutamid ist aktueller Studien zufolge ebenso auf den Menschen übertragbar: In einer Phase-I-Studie mit gesunden männlichen Probanden wurde nach Einmalgabe von Enzalutamid, Darolutamid oder einem Placebo ein signifikant reduzierter zerebraler Blutfluss nach Gabe von Enzalutamid festgestellt, nicht aber nach Verabreichung von Darolutamid (oder Placebo-Gabe) [Williams 2020]. Der zerebrale Blutfluss war unter anderem im *Cortex prefrontalis*, der mit kognitiven Funktionen und emotionaler Bewertungsfähigkeit assoziiert ist, nach Enzalutamid-Gabe signifikant reduziert (5,9%,  $p < 0.05$ ) [Williams 2020].

Ferner sind für Enzalutamid und Apalutamid zahlreiche Arzneimittelwechselwirkungen bekannt, da die Wirkstoffe stark über die an der Metabolisierung bzw. der Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln beteiligten Cytochrom P450 (CYP) 2C8 und CYP3A4 verstoffwechselt werden und darüber hinaus CYP3A4 in hohem Maße induzieren [Fizazi 2015]. Beide Wirkstoffe sind zudem selbst potente Induktoren von Transportern und können zu einer Steigerung der Elimination vieler häufig verwendeter Arzneimittel führen [Astellas Pharma Europe B.V. 2020, Janssen-Cilag International NV 2020]. So kann das Transportprotein P-Glycoprotein (P-gp) durch Enzalutamid und Apalutamid ebenso wie möglicherweise auch andere Transporter (z. B. *Multidrug Resistance-Associated Protein 2* [MRP2], *Breast Cancer Resistance Protein* [BCRP] und *Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1* [OATP1B1] induziert werden und so zu einer verringerten Verfügbarkeit verstoffwechselter Arzneimittel führen [Astellas Pharma Europe B.V. 2020, Janssen-Cilag International NV 2020].

Für Darolutamid wird von einem deutlich geringeren Potenzial für CYP-vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen ausgegangen, da es bei klinisch relevanten Konzentrationen weder CYP-Enzyme inhibiert noch ein starker CYP3A4-Induktor ist [Fizazi 2015]. Die gleichzeitige Gabe von Darolutamid mit anderen BCRP-Substraten sollte nach Möglichkeit vermieden werden [Bayer AG 2020].

Insgesamt existiert derzeit keine kurative Behandlungsoption für das nmCRPC bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko. Hauptziele der Behandlung sind demnach, die Ausbreitung des Prostatakarzinoms möglichst lange zu verhindern, damit das Überleben der Patienten zu verlängern und gleichzeitig die belastenden Therapienebenwirkungen bei diesen weitestgehend asymptomatischen Patienten zu reduzieren und somit die Lebensqualität zu erhalten.

## 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	nein	27. März 2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen entsprechen den Angaben der aktuell gültigen Fachinformation für NUBEQA<sup>®</sup> in Deutschland (Stand 27.03.2020) [Bayer AG 2020].

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Entfällt

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.

Nicht zutreffend.

### 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.*

Ziel der Informationsbeschaffung für Modul 2 war es, frei zugängliche Quellen zum Wirkmechanismus von Darolutamid und interne Quellen der Bayer Pharma AG zum Anwendungsgebiet und Zulassungsstatus zu identifizieren.

#### Zu 2.1.1

Die Informationen zum Produkt wurden der aktuell gültigen Fachinformation für NUBEQA® in Deutschland entnommen (Stand 27.03.2020) [Bayer AG 2020].

#### Zu 2.1.2

Für den Wirkmechanismus wurde eine orientierende Recherche durchgeführt.

#### Zu 2.2

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und dem Zulassungsstatus wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation für NUBEQA® in Deutschland entnommen (Stand 27.03.2020) [Bayer AG 2020].

### 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. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation Xtandi® 40 mg/80 mg Filmtabletten, Stand der Information: Oktober 2018. 2020. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (aufgerufen am 20.03.2020).
2. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: März 2020. 2020. <https://www.fachinfo.de/> (aufgerufen am 07.04.2020).
3. Clegg, N. J.; Wongvipat, J.; Joseph, J. D.; Tran, C.; Ouk, S. et al. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer research* 2012; 72(6): 1494-1503.
4. Fizazi, K.; Albiges, L.; Lortot, Y.; Massard, C. ODM-201: a new-generation androgen receptor inhibitor in castration-resistant prostate cancer. *Expert review of anticancer therapy* 2015; 15(9): 1007-1017.
5. Fizazi, K.; Massard, C.; Bono, P.; Jones, R.; Kataja, V. 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. *The Lancet. Oncology* 2014; 15(9): 975-985.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Fizazi, K.; Shore, N.; Tammela, T. L.; Ulys, A.; Vjaters, E. et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2019; 380(13): 1235-1246.
7. Fizazi, K.; Smith, M. R.; Tombal, B. Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer. *Clinical genitourinary cancer* 2018; 16(5): 332-340.
8. Foster, W. R.; Car, B. D.; Shi, H.; Levesque, P. C.; Obermeier, M. T. et al. Drug safety is a barrier to the discovery and development of new androgen receptor antagonists. *The Prostate* 2011; 71(5): 480-488.
9. Hussain, M.; Fizazi, K.; Saad, F.; Rathenborg, P.; Shore, N. et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 378(26): 2465-2474.
10. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Erleada® 60 mg Filmtabletten, Stand der Information: Januar 2020. 2020. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (aufgerufen am 20.03.2020).
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL. 2019.
12. Makarov, D. V.; Humphreys, E. B.; Mangold, L. A.; Carducci, M. A.; Partin, A. W. et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2008; 179(1): 156-162; discussion 161-162.
13. Massard, C.; Fizazi, K. Targeting continued androgen receptor signaling in prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011; 17(12): 3876-3883.
14. Moilanen, A. M.; Riikonen, R.; Oksala, R.; Ravanti, L.; Aho, E. et al. ODM-201-new generation antiandrogen with excellent antiandrogenic and antitumor activity in nonclinical models of CRPC; poster presented at the European Cancer Congress, Amsterdam, 27 Sep–1 Oct 2013. *European Journal of Cancer* 2013; 685-686.
15. Moilanen, A. M.; Riikonen, R.; Oksala, R.; Ravanti, L.; Aho, E. 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: 12007.
16. Pound, C. R.; Partin, A. W.; Eisenberger, M. A.; Chan, D. W.; Pearson, J. D. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama* 1999; 281(17): 1591-1597.
17. Ryan, C. J.; Tindall, D. J. Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(27): 3651-3658.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Sandman, S.; Trummel, D.; Seidel, D.; Nubbemeyer, R.; Gieschen, H. et al. Higher blood–brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography; poster presented at ASCO Genitourinary Cancers Symposium, February 14-16, 2019. 2019. San Francisco, CA, United States.
19. Scher, H. I.; Sawyers, C. L. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(32): 8253-8261.
20. Smith, M. R.; Saad, F.; Chowdhury, S.; Oudard, S.; Hadaschik, B. A. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 378(15): 1408-1418.
21. Williams, S.; Mazibuko, N.; O'Daly, O.; Zurth, C.; Patrick, F. et al. Significant Localized Reduction in Cerebral Blood Flow in Regions Relevant to Cognitive Function with Enzalutamide (ENZA) Compared to Darolutamide (DARO) and Placebo (PBO) in Healthy Volunteers; poster presented at ASCO Genitourinary Cancers Symposium, February 13–15, 2020, Moscone West Building, San Francisco, CA, USA; Poster Board: M10, Abstract Number: 326. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38 (supp 6; abstract 326).
22. Zurth, C.; Sandman, S.; Trummel, D.; Seidel, D.; Nubbemeyer, R. et al. Higher blood–brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(7\_suppl): 156-156.