

Enzalutamid versus aktive Überwachung bei low-/intermediate risk Prostata-Ca

ENACT-Studie

(Ein verspäteter Aprilscherz???)



PD Dr. David Krug



Prof. Dr. Jürgen Dunst

Klinik für Strahlentherapie
CAU Kiel & UKSH, Campus Kiel

Hintergrund

- Für Patienten mit low-risk-Prostata-Ca ist die aktive Überwachung eine Alternative zur lokalen Therapie (Strahlentherapie oder Operation).
- Antihormonelle Therapie ist keine adäquate Alternative und wird in der S3-Leitlinie nur empfohlen, wenn Therapiebedarf besteht und die Standard-Therapieverfahren nicht möglich sind oder wenn eine kurative Therapie abgelehnt wird.
- Jetzt wurden die Daten der **ENACT-Studie (aktive Überwachung ± Enzalutamid)** publiziert. Die Studie ist es eigentlich nicht wert, kommentiert zu werden. ABER: wer (wie wir) regelmäßig Artikel von JAMA Oncol bestellt, wird per E-Mail über andere interessante Artikel informiert. Auf die Publikation der ENACT-Studie wurde in den letzten Wochen mehrfach und auffällig hingewiesen. Das könnte ein Indiz sein, dass die Daten zukünftig verstärkt vermarktet werden sollen (nach dem Motto: „Wenn Sie keine Strahlentherapie oder Operation wollen, ...“). Deshalb möchten wir Sie kurz informieren.

ENACT-Studie: Design

- Randomisierte Therapiestudie bei Patienten mit low-/inter-mediate-risk-Prostata-Ca (nach NCCN-Guideline). Patienten mit very low risk (Gleason 6, < 3 Stenzen pos., PSA < 10ng/ml) waren ausgeschlossen.
- AS (aktive Überwachung mit Kontrollbiopsien nach 1 und 2 Jahren) versus AS + Enzalutamid 160mg/d für 1 Jahr.
- Primärer Endpunkt: Zeit bis zur pathologischen Progression (in der Kontrollbiopsie Gleason-Grad-Zunahme oder 15% mehr pos. Stenzen) oder therapeutischen Progression (Beginn einer Therapie).
- Sekundäre Endpunkte: Rate negativer Biopsien nach 1 bzw. 2 Jahren und Zeit bis zur PSA-Progression (Anstieg um mindestens 2 ng/ml oder 25% über Nadir)

Research

JAMA Oncology | Original Investigation

Active Surveillance Plus Enzalutamide Monotherapy vs Active Surveillance Alone in Patients With Low-risk or Intermediate-risk Localized Prostate Cancer The ENACT Randomized Clinical Trial

Neal D. Shore, MD; Joseph Renzulli, MD; Neil E. Fleshner, MD; Courtney M. P. Hollowell, MD; Srinivas Vourganti, MD; Jonathan Silberstein, MD; Rizwan Siddiqui, MD; John Halrston, MD; Dina Elsouda, MSc; David Russell, MD; Matthew R. Cooperberg, MD; Scott A. Tomlins, MD

IMPORTANCE There are few published studies prospectively assessing pharmacological interventions that may delay prostate cancer progression in patients undergoing active surveillance (AS).

OBJECTIVE To compare the efficacy and safety of enzalutamide monotherapy plus AS vs AS alone in patients with low-risk or intermediate-risk prostate cancer.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS The ENACT study was a phase 2, open-label, randomized clinical trial conducted from June 2016 to August 2020 at 66 US and Canadian sites. Eligible patients were 18 years or older, had received a diagnosis of histologically proven low-risk or intermediate-risk localized prostate cancer within 6 months of screening, and were undergoing AS. Patients were monitored during 1 year of treatment and up to 2 years of follow-up. Data analysis was conducted in February 2021.

INTERVENTIONS Randomized 1:1 to enzalutamide, 160 mg, monotherapy for 1 year or continued AS, as stratified by cancer risk and follow-up biopsy type.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary end point was time to pathological or

- + Visual Abstract
- + Invited Commentary
- + Supplemental content

ENACT-Studie: Patientenkollektiv

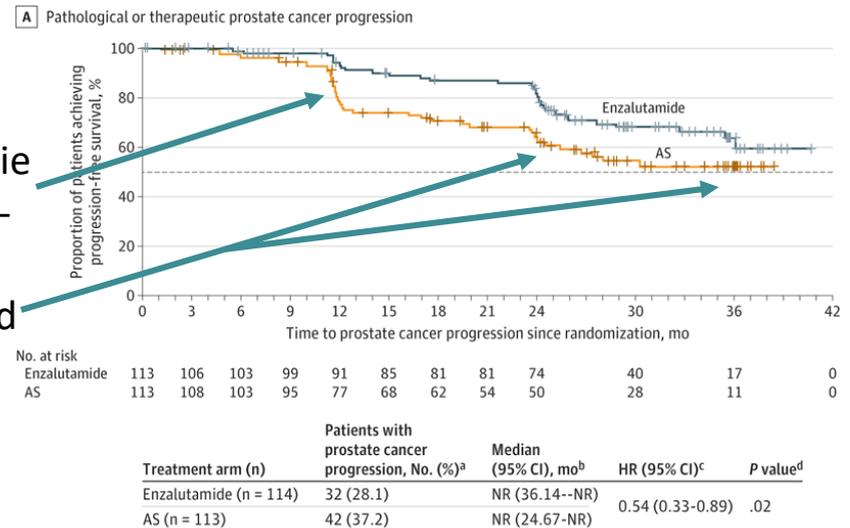
- 227 Patienten, überwiegend Gleason 6 (40% Gleason 7a)

Parameter	No. (%)		
	Enzalutamide (n = 114)	AS (n = 113)	Total (N = 227)
Age, mean (SD), y	65.2 (8.2)	66.9 (7.3)	66.1 (7.8)
Median (range)	65.0 (41-87)	66.0 (52-87)	65.0 (41-87)
Race ^a			
Asian	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Black or African American	8 (7.0)	13 (11.5)	21 (9.3)
Hispanic	1 (0.9)	0	1 (0.4)
White	105 (92.1)	99 (87.6)	204 (89.9)
BMI, mean (SD)	29.7 (4.4)	28.7 (4.4)	29.2 (4.4)
Prostate cancer risk			
Low ^b	61 (53.5)	60 (53.1)	121 (53.3)
Intermediate ^c	53 (46.5)	53 (46.9)	106 (46.7)
Type of follow-up biopsy			
mpMRI-targeted	27 (23.7)	28 (24.8)	55 (24.2)
Non-mpMRI-targeted	87 (76.3)	85 (75.2)	172 (75.8)
Time since prostate cancer diagnosis, mean (SD), y	0.3 (0.51)	0.2 (0.24)	0.3 (0.40)
Median (range)	0.2 (0-5)	0.2 (0-2)	0.2 (0-5)
Clinical tumor stage at prostate cancer diagnosis			
T1-T1b	0	1 (0.9)	1 (0.4)
T1c-T2a	107 (93.9)	106 (93.8)	213 (93.8)
T2b-T2c	7 (6.1)	6 (5.3)	13 (5.7)
Clinical lymph nodes at prostate cancer diagnosis			
NX	50 (43.9)	42 (37.2)	92 (40.5)
N0	64 (56.1)	71 (62.8)	135 (59.5)
Distant metastases at prostate cancer diagnosis			
MX	53 (46.5)	48 (42.5)	101 (44.5)
M0	61 (53.5)	65 (57.5)	126 (55.5)
Total Gleason score at prostate cancer diagnosis			
6	67 (58.8)	66 (58.4)	133 (58.6)
7 (3 + 4 pattern only)	46 (40.4)	47 (41.6)	93 (41.0)
Unknown	1 (0.9)	0	1 (0.4)
LS cancer-positive cores, mean (SE), % ^d	25.43 (1.61)	23.12 (1.58)	NA
Serum PSA levels, median (range), ng/mL	5.8 (1-17)	5.9 (1-23)	5.9 (1-23)

ENACT-Studie: Ergebnisse I

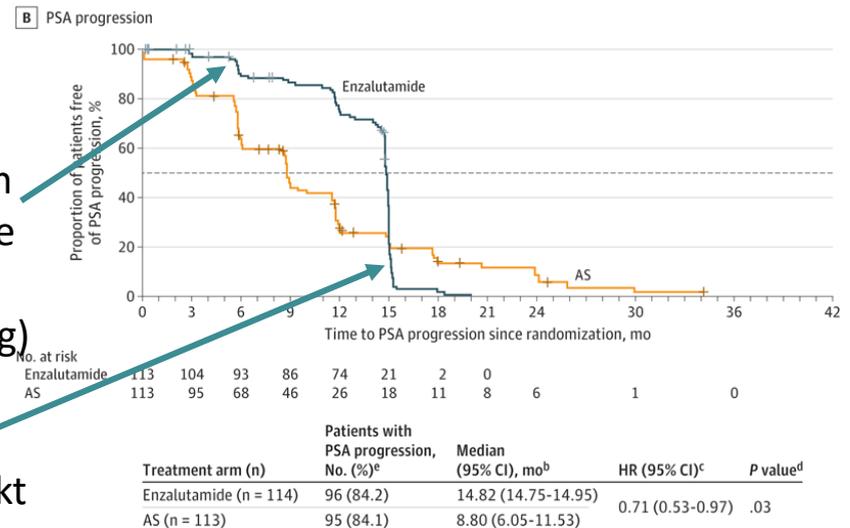
1. Signifikanter Vorteil bzgl. Zeit bis zur path./therapeutischen Progression

- Weniger Progression bei Kontrollbiopsie nach 1 Jahr (bei Ende der Enzalutamid-Therapie).
- Dieser Effekt verringert sich nach 2 und verliert sich nach 3 Jahren.



2. Signifikanter Vorteil bzgl. PSA-Progression (HR 0,71, p=0,03)

- ABER: 15 bis 20% der Patienten zeigten bereits unter der Enzalutamid-Einnahme eine PSA-Progression (steht nicht im Text, ergibt sich aber aus der Abbildung)
- 3 Monate nach Ende der Enzalutamid-Gabe (also 15 Monate nach der Randomisation) war der Therapie-Effekt verflogen.



ENACT-Studie: Ergebnisse II

- Bezüglich des sekundären Endpunkts (negative Kontrollbiopsie) bestand ein Vorteil nur direkt bei Therapieende nach 1 Jahr.
- Bei der Kontrollbiopsie nach 2 Jahren war der Unterschied bereits verschwunden.

Table 2. Secondary Efficacy End Points

End point	No. (%)	
	Enzalutamide	AS
Incidence of negative biopsy result at 1 y, No.	114	113
Biopsy result		
Negative	40 (35.1)	16 (14.2)
Positive	53 (46.5)	74 (65.5)
Unknown	21 (18.4)	23 (20.4)
Missing	11 (9.6)	2 (1.8)
Discontinued	10 (8.8)	21 (18.6)
OR (95% CI) ^{a,b}	3.5 (1.76-6.92)	
P value ^c	<.001	
Incidence of negative biopsy result at 2 y, No.	100	83
Biopsy result		
Negative	19 (19.0)	10 (12.0)
Positive	47 (47.0)	40 (48.2)
Unknown	34 (34.0)	33 (39.8)
Missing	11 (11.0)	5 (6.0)
Discontinued	23 (23.0)	26 (31.3)
OR (95% CI) ^{a,b}	1.6 (0.66-4.00)	
P value ^c	.29	
Percentage of cancer-positive cores at 1 y, No. ^d	90	81
LS change from baseline, mean (SE) [95% CI] ^e	-12.97 (1.99) [-16.9 to -9.03]	-2.90 (2.03) [-6.93 to 1.12]
Difference in LS, mean (SE) [95% CI]	-10.07 (2.40) [-14.79 to -5.34]	
P value ^f	<.001	
Percentage of cancer-positive cores at 2 y, No. ^d	53	42
LS change from baseline, mean (SE) [95% CI] ^e	-6.68 (2.37) [-11.36 to -2.00]	-1.53 (2.57) [-6.61 to 3.55]
Difference in LS, mean (SE) [95% CI]	-5.15 (3.17) [-11.40 to 1.11]	
P value ^f	.11	
Incidence of a secondary rise in serum PSA at 1 y, No.	114	113
PSA response ^d	28 (24.6)	78 (69.0)
OR (95% CI) ^{a,b}	0.1 (0.08-0.26)	
P value ^c	<.001	
Incidence of a secondary rise in serum PSA levels at 2 y, No.	100	83
PSA response ^d	92 (92.0)	77 (92.8)
OR (95% CI) ^{a,b}	1.1 (0.37-3.53)	
P value ^c	0.81	

ENACT-Studie: Ergebnisse III (Toxizität)

Table 3. AEs Reported During the 1-Year Treatment Period by Grade^a

Characteristic	No. (%)							
	Enzalutamide, 160 mg (n = 112)				AS (n = 113)			
	Grade ^b			Total	Grade ^b			Total
1	2	≥3	1		2	≥3		
Any AE	34 (30.4)	58 (51.8)	11 (9.8) ^c	103 (92.0)	27 (23.9)	25 (22.1)	10 (8.8) ^d	62 (54.9)
Drug-related AEs	47 (42.0)	46 (41.1)	6 (5.4)	99 (88.4)	NA	NA	NA	NA
AEs reported in ≥5% of patients in any treatment arm ^e								
Fatigue	49 (43.8)	11 (9.8)	2 (1.8)	62 (55.4)	3 (2.7)	1 (0.9)	0	4 (3.5)
Gynecomastia	26 (23.2)	14 (12.5)	1 (0.9)	41 (36.6)	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
Nipple pain	30 (26.8)	4 (3.6)	0	34 (30.4)	0	0	0	0
Breast tenderness	25 (22.3)	4 (3.6)	0	29 (25.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Erectile dysfunction	9 (8.0)	11 (9.8)	0	20 (17.9)	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
Alopecia	10 (8.9)	1 (0.9)	0	11 (9.8)	0	0	0	0
Decreased libido	8 (7.1)	1 (0.9)	0	9 (8.0)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Hypertension	3 (2.7)	5 (4.5)	0	8 (7.1)	3 (2.7)	2 (1.8)	3 (2.7)	8 (7.1)
Breast enlargement	5 (4.5)	2 (1.8)	0	7 (6.3)	0	0	0	0
Diarrhea	3 (2.7)	3 (2.7)	0	6 (5.4)	0	0	0	0
Hot flush	4 (3.6)	2 (1.8)	0	6 (5.4)	0	0	0	0
Nausea	6 (5.4)	0	0	6 (5.4)	0	0	0	0
Pollakiuria	4 (3.6)	2 (1.8)	0	6 (5.4)	3 (2.7)	1 (0.9)	0	4 (3.5)
Upper respiratory tract infection	4 (3.6)	2 (1.8)	0	6 (5.4)	2 (1.8)	2 (1.8)	0	4 (3.5)
Weight decreased	4 (3.6)	2 (1.8)	0	6 (5.4)	0	0	0	0

**Signifikant mehr Nebenwirkungen (AEs) durch Enzalutamid:
AEs Grad 2+ bei 30,9% der Kontrolle versus 61,6% bei Enzalutamid, vor
allem Gynäkomastie, Fatigue und erektile Dysfunktion**

ENACT-Studie: Schlussfolgerungen

Schlussfolgerung der Autoren

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The results of this randomized clinical trial suggest that enzalutamide monotherapy was well-tolerated and demonstrated a significant treatment response in patients with low-risk or intermediate-risk localized prostate cancer. Enzalutamide may provide an alternative treatment option for patients undergoing AS.

Schlussfolgerungen und Bewertung der Kommentatoren (invited commentary im selben Heft):

- „encouraging data“, aber
- Subgruppe, die am meisten profitiert, wurde nicht klar identifiziert.
- Ungewöhnlicher primärer Endpunkt (muss noch besser bestätigt werden).
- Frage der Resistenzentwicklung unklar (wirkt Enzalutamid bei Metastasierung dann noch ebenso gut?)
- Hohe Kosten (150.000\$/a)

To Treat or Not to Treat Men With Low-risk or Intermediate-risk Prostate Cancer

Invited Commentary

Invited Commentary

To Treat or Not to Treat Men With Low-risk or Intermediate-risk Prostate Cancer—Weighing the Evidence

Susan Halabi, PhD; Bradley C. Carthon, MD, PhD; Wm Kevin Kelly, DO

In this issue of *JAMA Oncology*, Shore et al¹ present the results of the ENACT randomized phase 2 clinical trial. Between June 2016 and August 2020, 227 men with prostate cancer were randomized with equal probability to either undergo



Related article

active surveillance alone (AS) or receive treatment with enzalutamide plus AS. The median age at randomization was 65 years, and 53% of patients had low-risk cancer as determined by the National Comprehensive Cancer Network guidelines.² Patients in the treatment arm were treated with enzalutamide, 160 mg, for 1 year

vanced disease setting. A decrease in the size of the tumor, a lowering of the prostate-specific antigen (PSA) level, and delaying the rise in the PSA level would expectedly be associated with reduced risk of prostate cancer progression, improved odds of a negative biopsy result, reduced percentage of cancer-positive cores, and decreased rise in serum PSA levels at 1 year. This would be a predictable outcome for this class of agents. It is interesting that on the cessation of treatment with enzalutamide, the differences in the 2 arms at year 2 seemed to be very similar, suggesting that the natural history of the tumor may not have been altered but patients in

ENACT-Studie: unsere persönliche Bewertung

- **12 Monate antihormonelle Therapie (Kosten ca. 150.000\$) mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen verlängern die mediane Zeit bis zur PSA-Progression um 6 Monate. Ist das ein akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis?**
- **Die hier beobachteten Nebenwirkungen sind aus unserer Sicht gravierender als die Nebenwirkungen einer modernen Strahlentherapie und werden verharmlost („well tolerated“).**
- **Das Prinzip der aktiven Überwachung (Aufschieben einer definitiven Therapie zum Erhalt der Lebensqualität) wird so ad absurdum geführt.**
- **Die medikamentöse Therapie bleibt ein palliativer Ansatz.**
- **Und vor allem: Die CEASAR-Studie* hat gezeigt, dass Strahlentherapie bei low-risk Patienten zu keinen funktionellen Einschränkungen gegenüber aktiver Überwachung führt; das ist nicht zu toppen!**

**Hoffman KE et al., JAMA 2020. Kommentar von Bolten et al., Strahlenther Onkol 2020; 196: 959-962.*

**UKSH Kiel:
Die einzige Uni-Klinik direkt am Meer**



**Wie immer: Viele Grüße aus Kiel.
Wenn Sie die ppt-Datei oder die
Originalpublikation benötigen, schreiben
Sie an uns:**

david.krug@uksh.de

juergen.dunst@uksh.de