



Educação
e Pesquisa



A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

Biomarcadores Preditivos e Prognósticos – Como podem ajudar nas decisões clínicas?

Fabio A. B. Schutz

BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo
LACOG Member



@FabioSchutz78

Conflitos de Interesse

De acordo com a Resolução 1595 / 2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96 / 2008 da ANVISA, declaro que possuo os seguintes potenciais conflitos de interesse:

Pesquisa Clínica: como médico investigador, participo de estudos patrocinados por: Roche, BMS, MSD, AstraZeneca, LACOG/Janssen

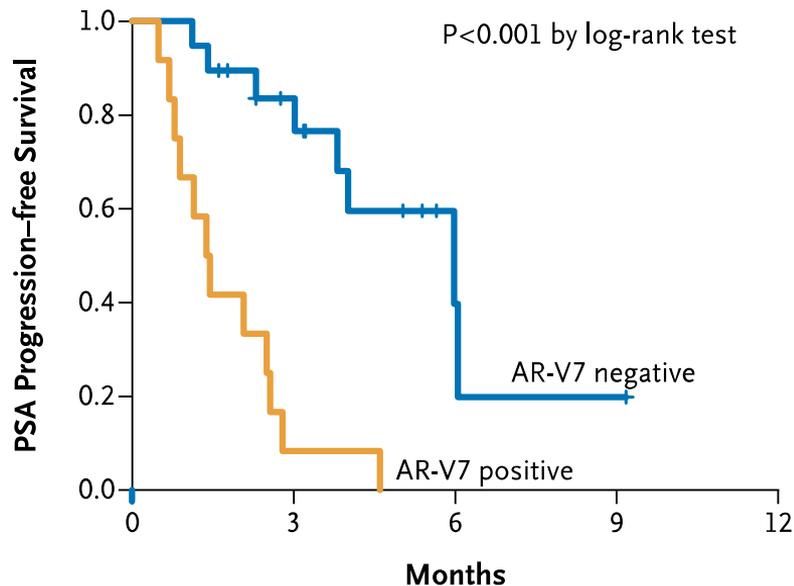
Apresentações: como palestrante convidado, participei de eventos: Janssen, Bayer, Astellas, BMS, MSD, Roche

Advisory Board: Bayer, Astellas, Janssen, MSD, BMS

Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas.

AR-V7 e Abi/Enza: Prognóstico ou Preditivo?

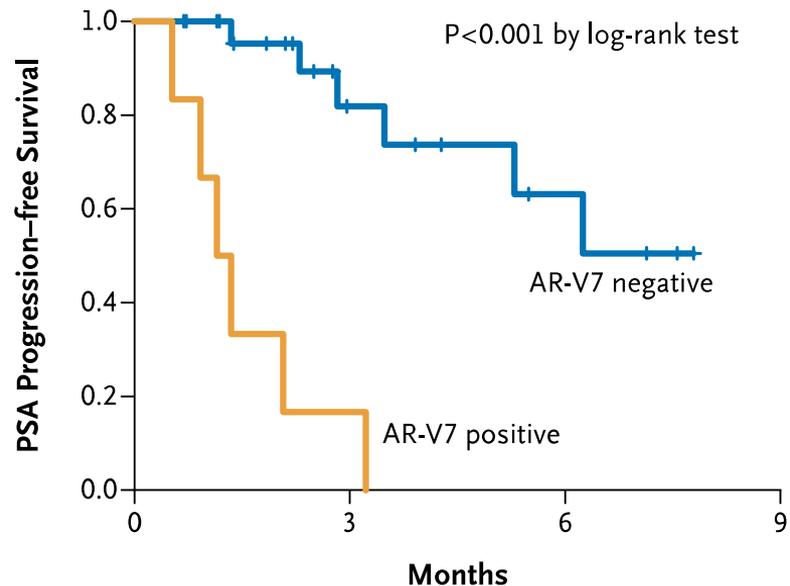
Enzalutamida



No. at Risk

AR-V7 negative	19	12	2	1	0
AR-V7 positive	12	1	0	0	0

Abiraterona

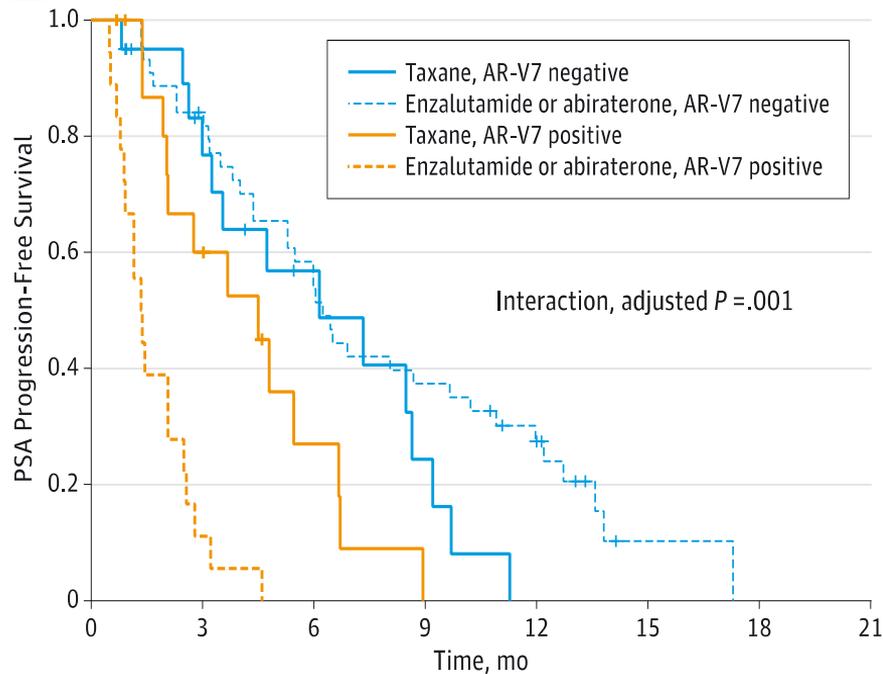


No. at Risk

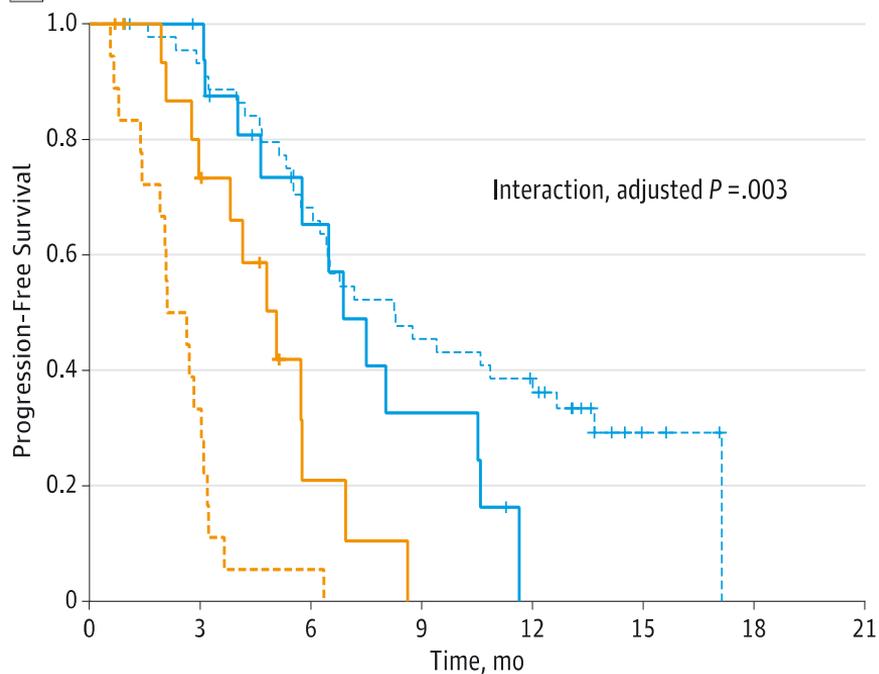
AR-V7 negative	25	10	5	0
AR-V7 positive	6	1	0	0

AR-V7 e Taxanos: Prognóstico ou Preditivo?

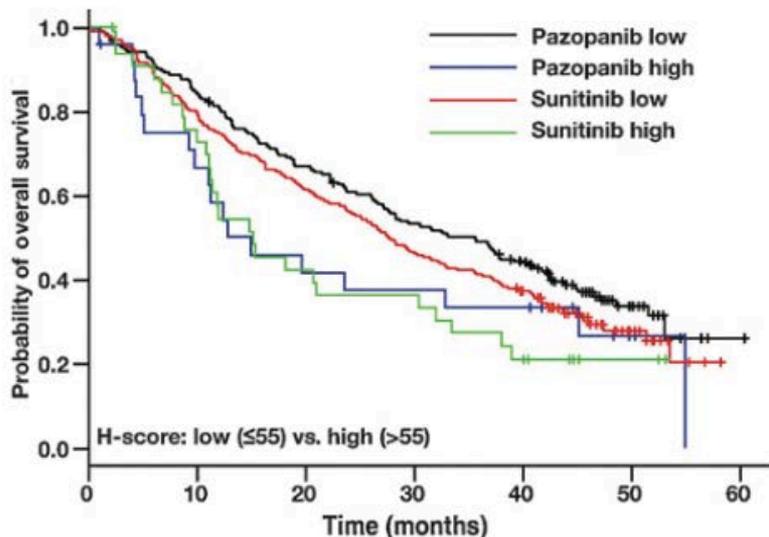
A PSA progression-free survival



B Clinical and/or radiographic progression-free survival

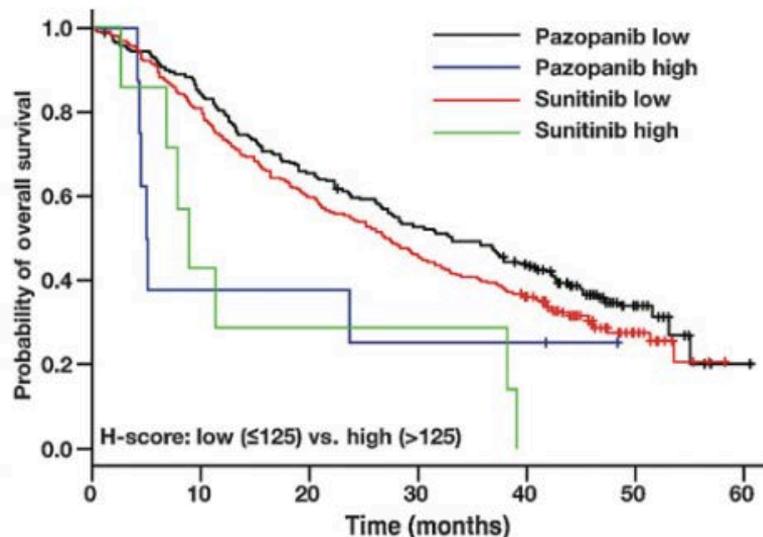


PD-L1 e VEGFR TKI: Prognóstico ou Preditivo?



Group (n)	Median OS, months (95% CI)
Pazopanib low (196)	35.6 (27.2, 40.8)
Pazopanib high (25)	15.1 (9.4, 45.1)
Sunitinib low (198)	27.8 (23.7, 32.9)
Sunitinib high (34)	15.3 (11.2, 30.5)

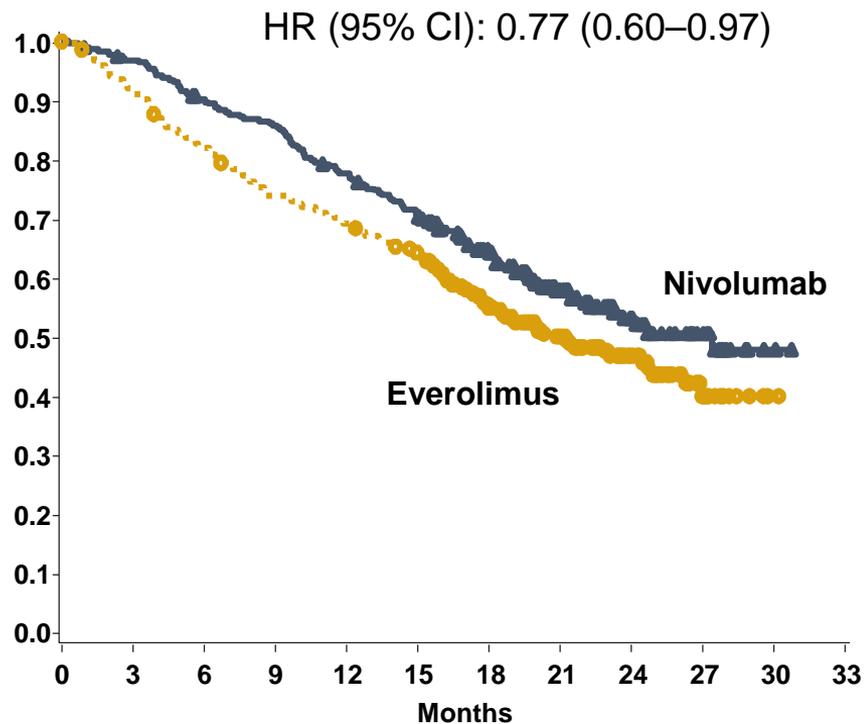
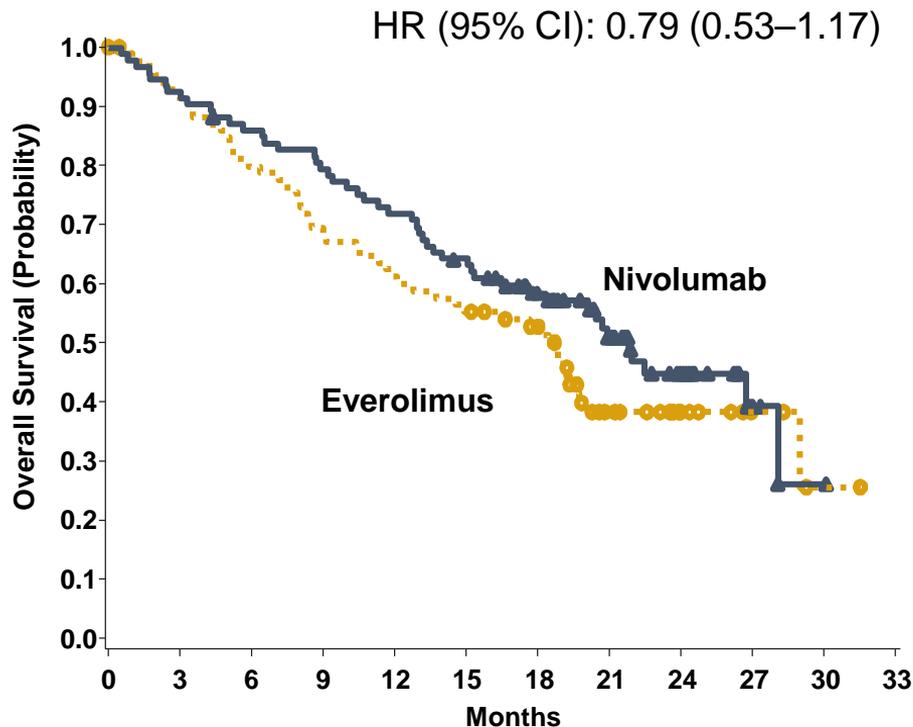
$P = 0.0302$



Group (n)	Median OS, months (95% CI)
Pazopanib low (213)	33.1 (26.7, 40.4)
Pazopanib high (8)	5.1 (4.2, NR)
Sunitinib low (225)	27.4 (21.4, 32.0)
Sunitinib high (7)	8.9 (2.6, 38.1)

$P < 0.001$

PD-L1 e Nivo 2L: Prognóstico ou Preditivo?



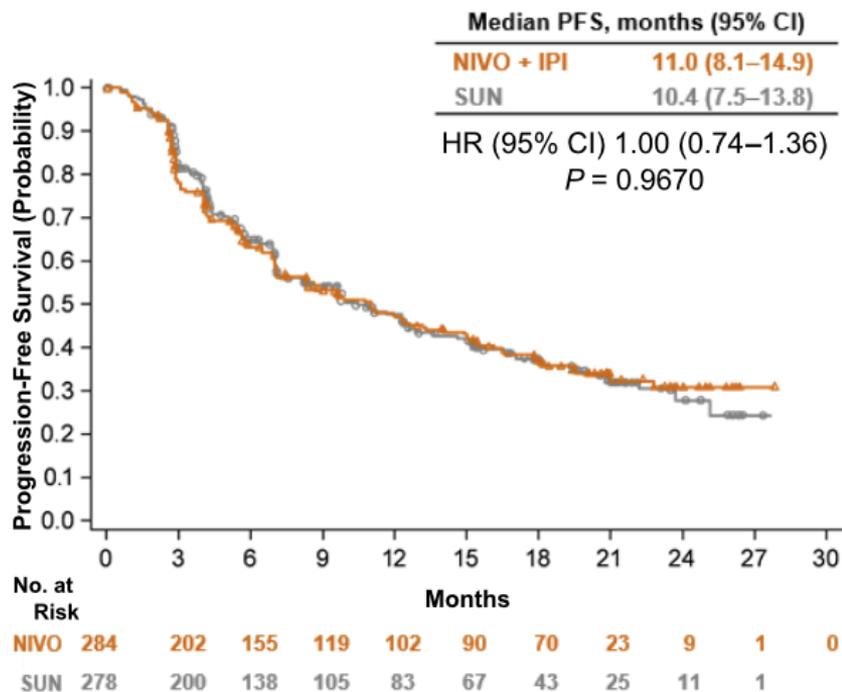
No. of patients at risk

Nivolumab	94	86	79	73	66	58	45	31	18	4	1	0
Everolimus	87	77	68	59	52	47	40	19	9	4	1	0

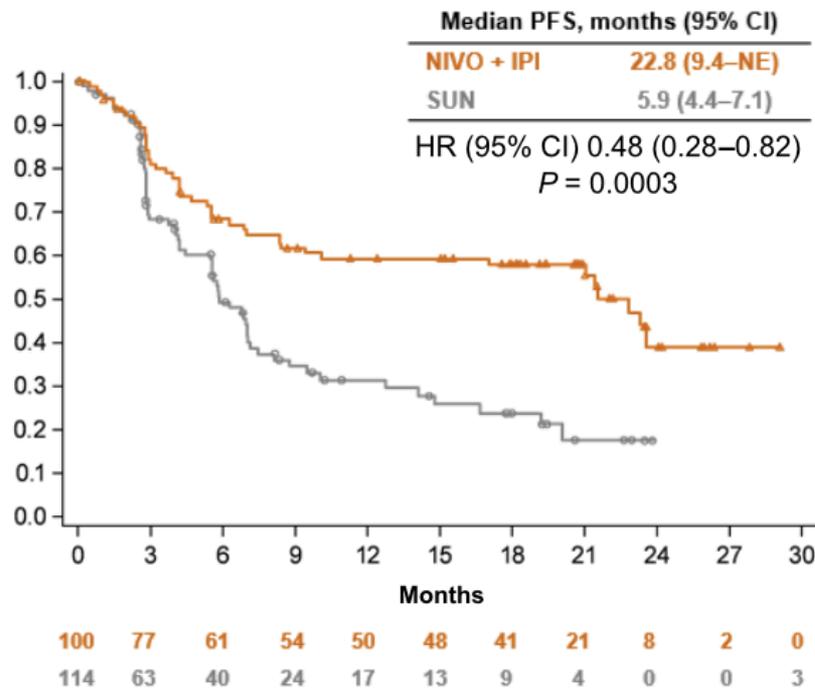
	276	265	245	233	210	189	145	94	48	22	2	0
	299	267	238	214	200	182	137	92	51	16	1	0

PD-L1 e Ipi-Nivo 1L: Prognóstico ou Preditivo? (SLP)

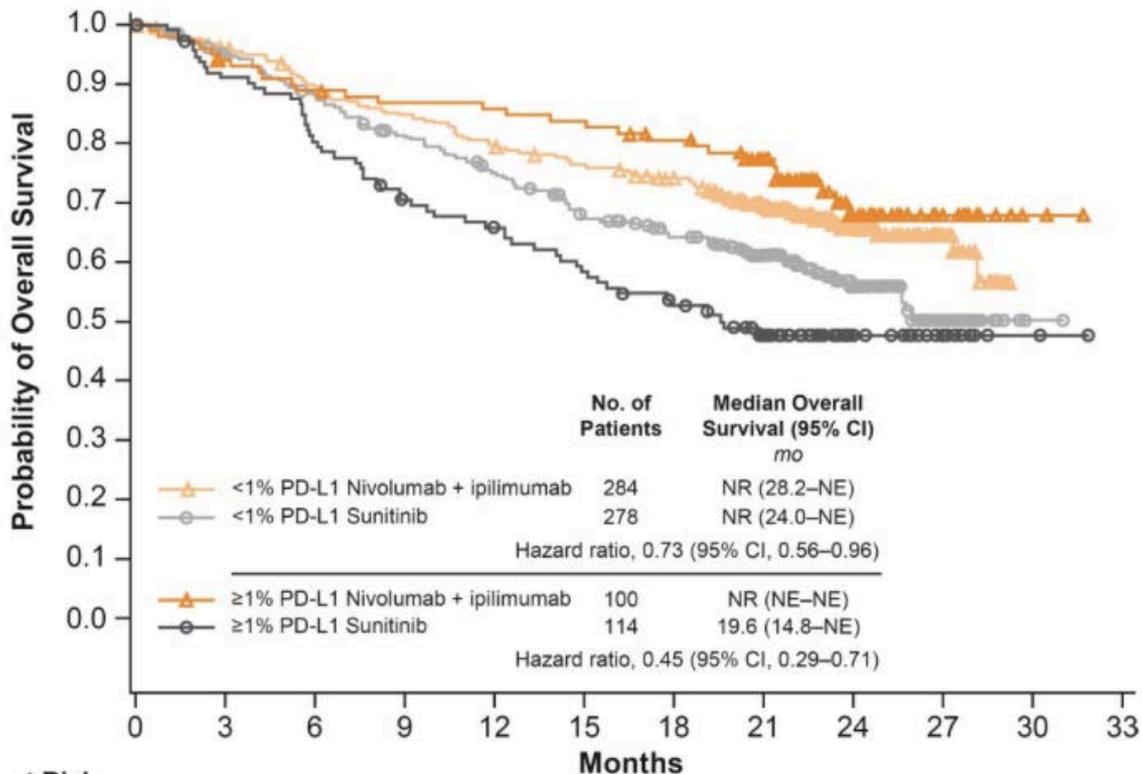
PD-L1 <1% (n = 562)



PD-L1 ≥1% (n = 214)



PD-L1 e Ipi-Nivo 1L: Prognóstico ou Preditivo? (SG)



Definição

- Biomarcador é uma característica que pode ser objetivamente mensurada e serve como indicador de:¹
 - Processo biológico normal
 - Processos patogênicos
 - Resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica
- Definição de acordo com o NCI:

“A biological molecule found in blood, other body fluids, or tissues that is a sign of a normal or abnormal process, or of a condition or disease. A biomarker may be used to see how well the body responds to a treatment for a disease or condition. Also called molecular marker and signature molecule.”²

US FDA

- Biomarcador VÁLIDO
 - Mensurado através de um teste analítico, com performance caracterizada e bem estabelecida
 - Embasamento científico ou evidência da significância quanto à função fisiológica, toxicológica, farmacológica, ou significância clínica
 - Está pronto para a prática clínica, que é dependente do contexto específico
- Biomarcadores úteis clinicamente:
 - Agem em uma condição específica
 - Tem função clinicamente relevante
 - Estimativa de efeito confiável

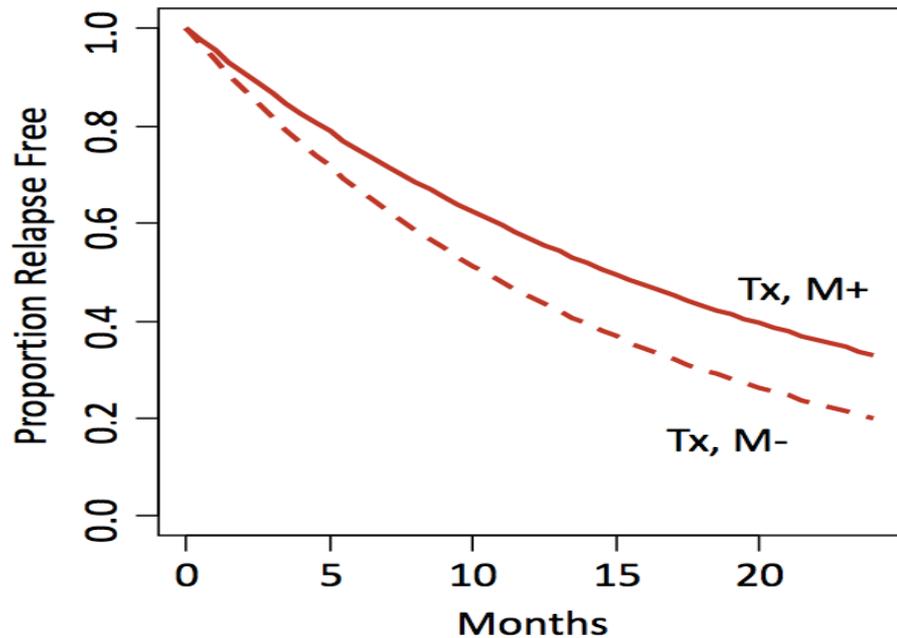
Funções dos biomarcadores

- Risco de doença? MSI, Hx. Familiar, BRCA/BRCA2, etc
- Diagnóstico? PSA?
- Prognóstico? Estágio , OncotypeDX?
- Preditivo? RE+, HER2 +, RAS -, BRAF+, EGFR+, ALK+
- Farmacodinâmica? CYP2D, DPD, UGT1A1
- Progressão de Dç.? CA125?, CTC?
- *Surrogate endpoint?* Resposta objetiva?, SLP?
- Avaliação precoce? FDG-PET?

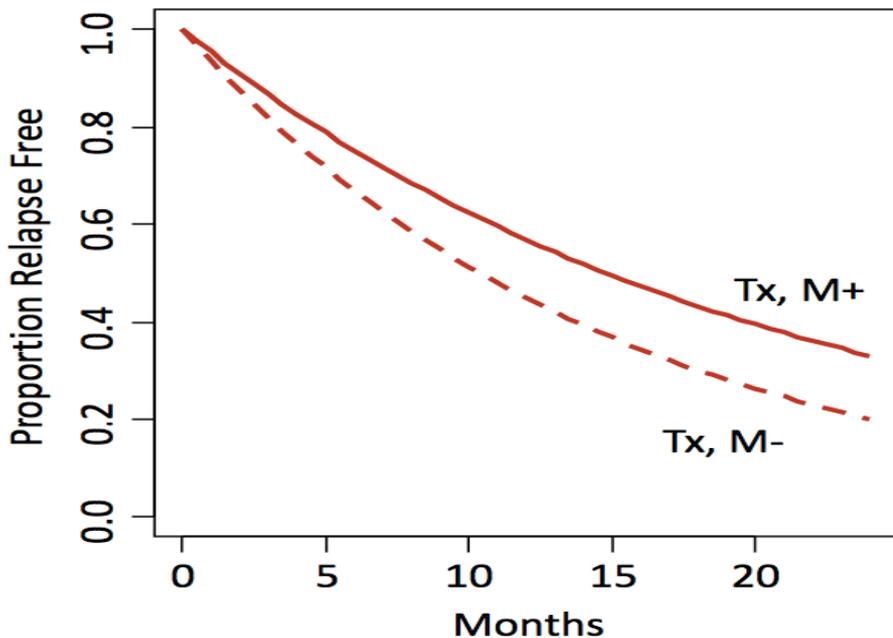
Preditivo Vs. Prognóstico

- Prognóstico: avalia história natural da doença, independente do tratamento
 - Pode indicar a necessidade de tratamento adicional, mas não indica QUAL tratamento
 - Ex. Estadiamento
- Preditivo: benefício derivado de um tratamento específico, auxilia na seleção de um tratamento específico sobre o outro
 - Biomarcador preditivo é um marcador que interage com o tratamento com significância estatística
 - Ex. EFGR, KRAS

Qual a utilidade de um estudo assim?

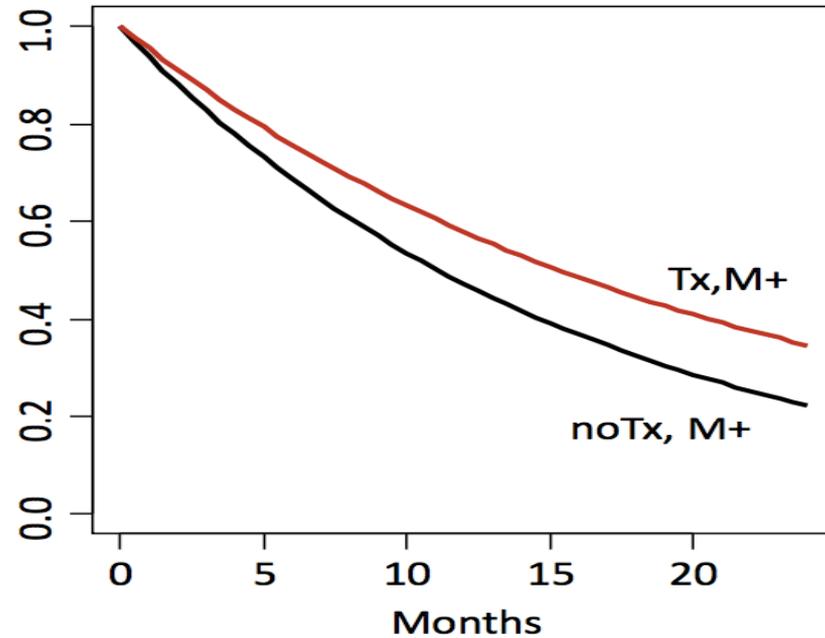
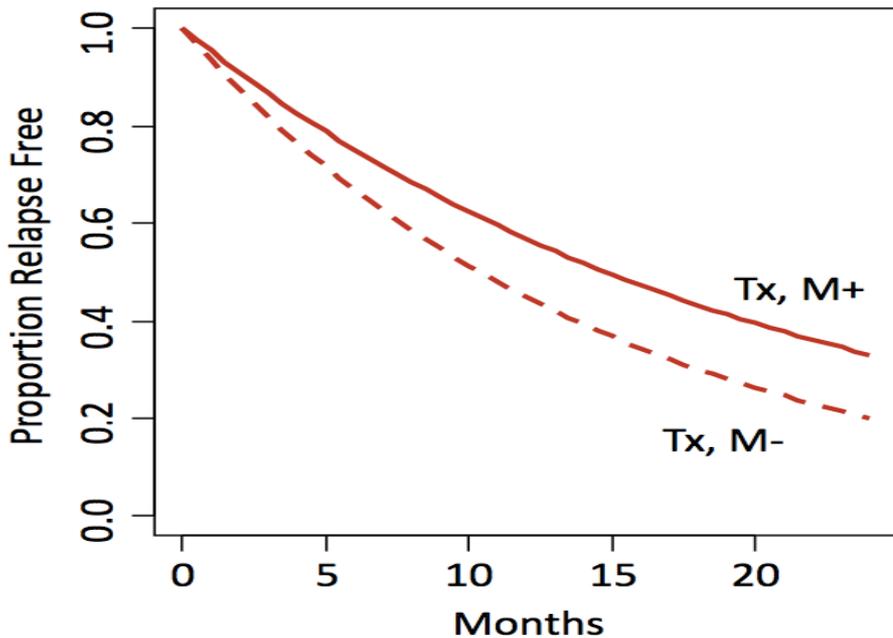


Qual a utilidade de um estudo assim?



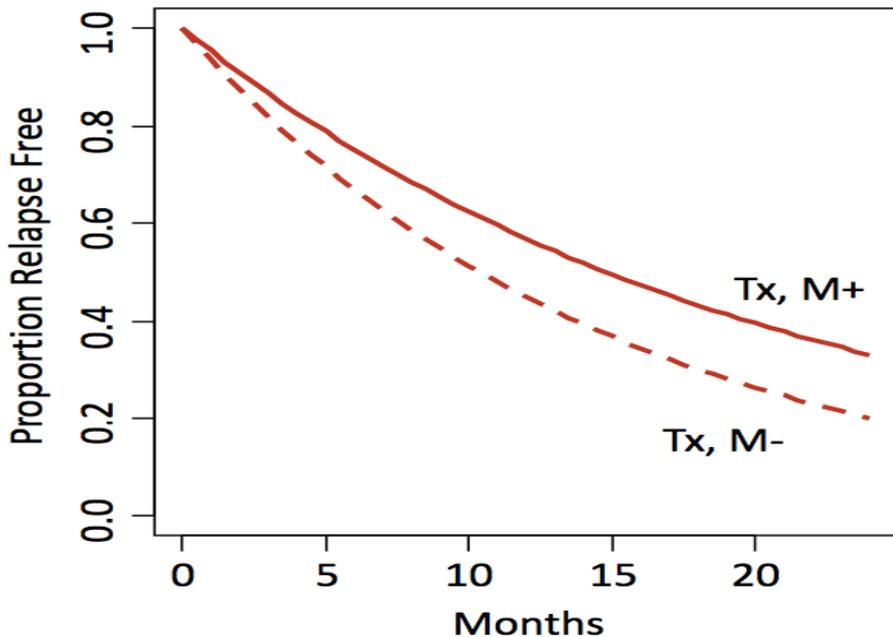
Ex. Estudo RETROSPECTIVO de um biomarcador em câncer de rim tratados com VEGFR TKI. **PODE SER PROGNÓSTICO**
NECESSITA BRAÇO CONTROLE

Qual a utilidade de um estudo assim?

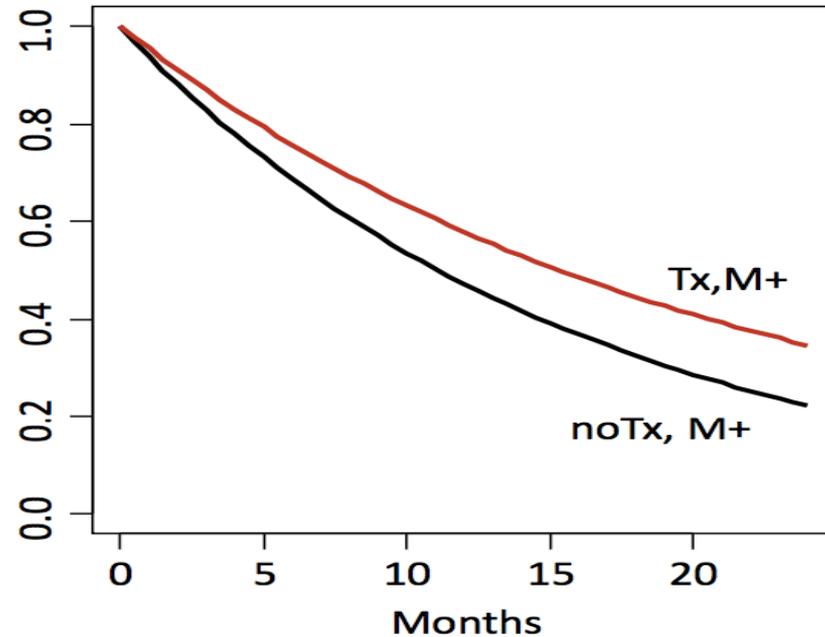


Ex. Estudo RETROSPECTIVO de um biomarcador em câncer de rim tratados com VEGFR TKI. **PODE SER PROGNÓSTICO**
NECESSITA BRAÇO CONTROLE

Qual a utilidade de um estudo assim?

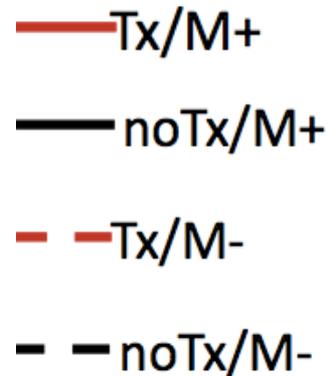
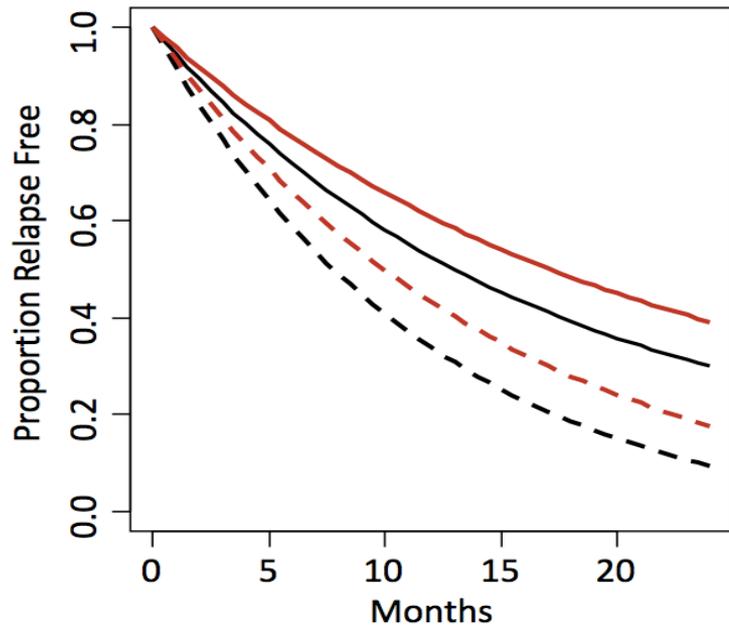


Ex. Estudo RETROSPECTIVO de um biomarcador em câncer de rim tratados com VEGFR TKI. **PODE SER PROGNÓSTICO**
NECESSITA BRAÇO CONTROLE



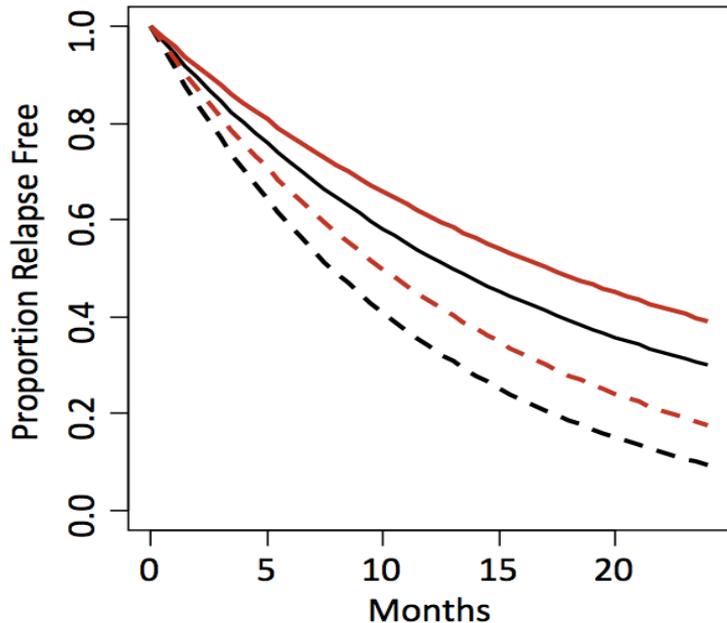
Ex. Estudo PROSPECTIVO de VEGFR TKI Vs. Placebo em câncer de rim biomarcador +. **PODE OCULTAR EFEITO EM PACIENTES COM BIOMARCADOR NEGATIVO**

Situações ideais

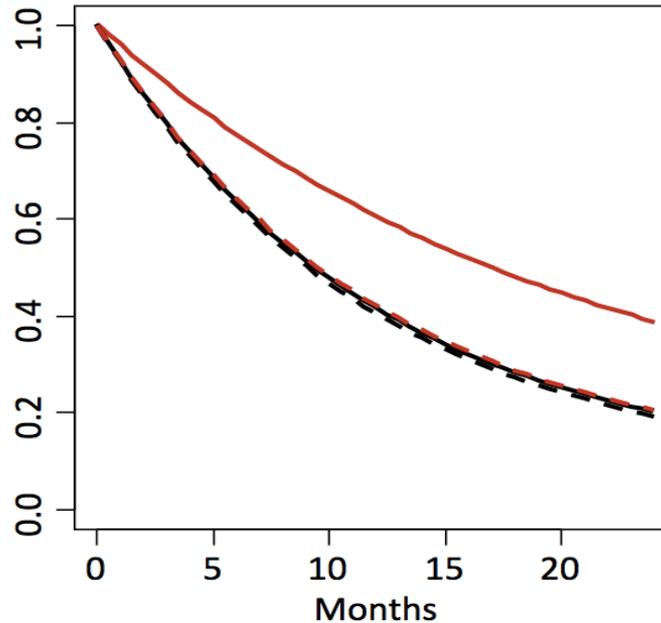


PROGNÓSTICO, mas NÃO PREDITIVO
Tratamento beneficia a todos

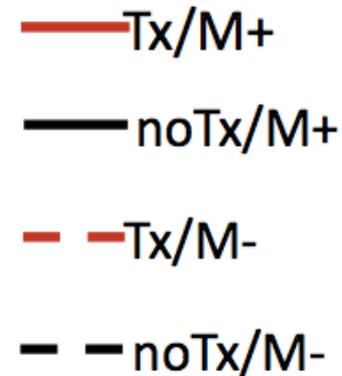
Situações ideais



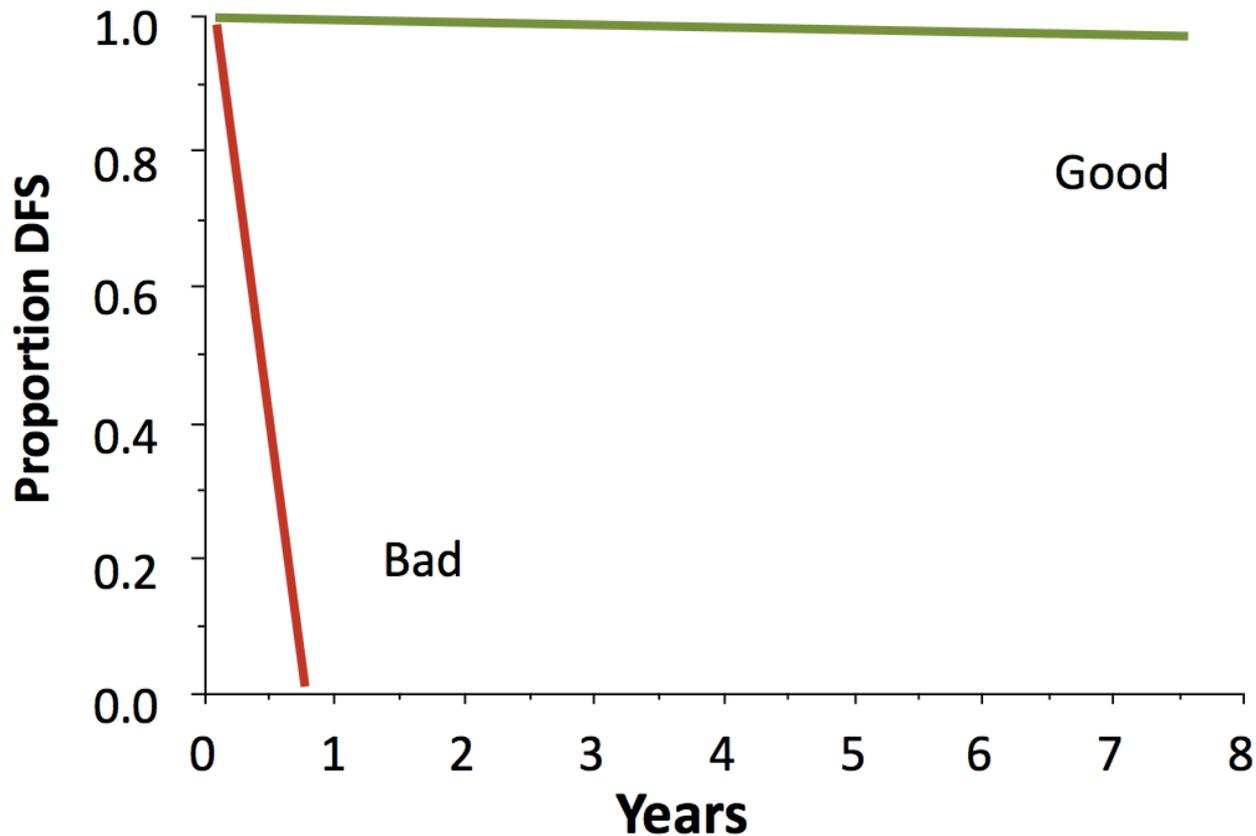
PROGNÓSTICO, mas NÃO PREDITIVO
Tratamento beneficia a todos



PREDITIVO, mas NÃO PROGNÓSTICO
Tratamento beneficia APENAS
biomarcador +

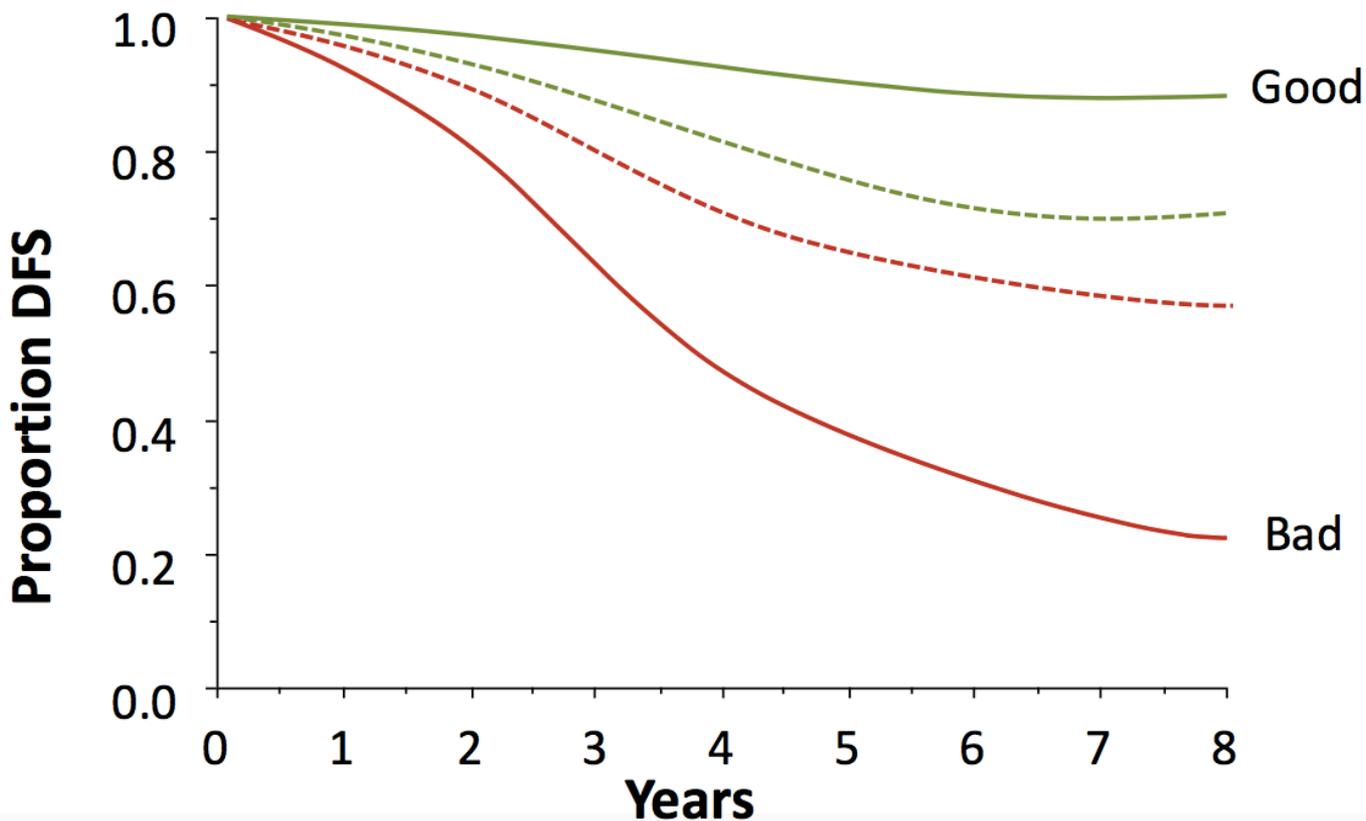


Marcador PROGNÓSTICO Ideal

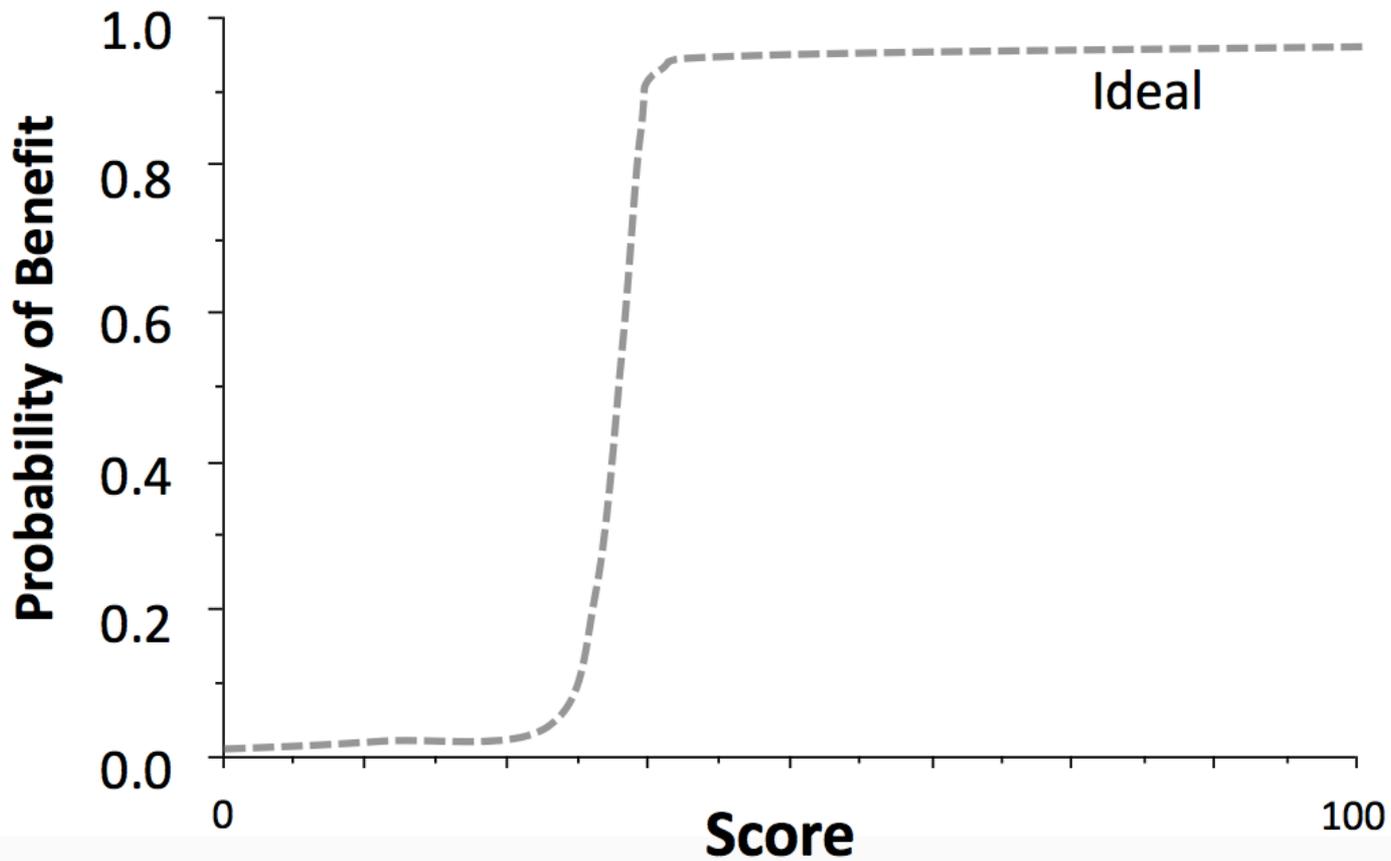


Marcador PROGNÓSTICO na Prática Clínica

Significância Estatística Vs. Clínica

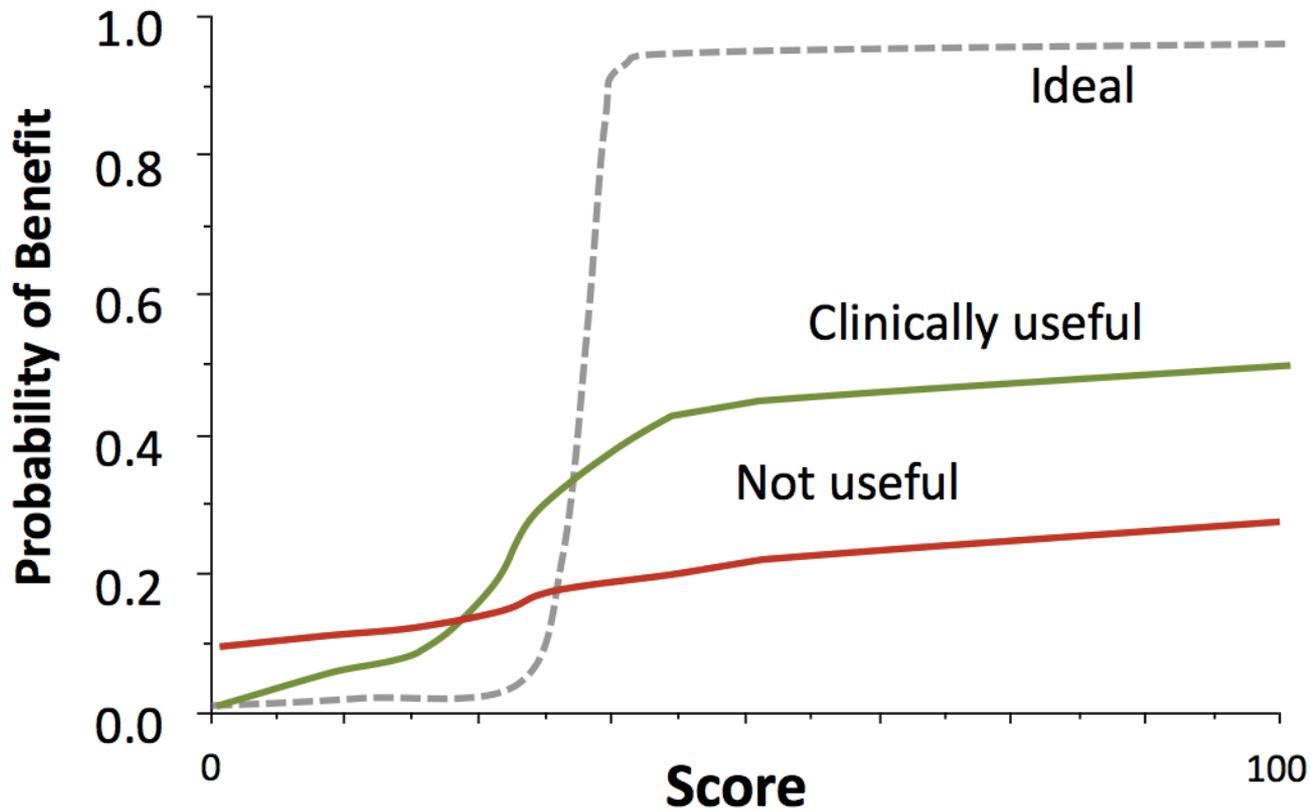


Marcador PREDITIVO Ideal



Marcador PREDITIVO Ideal

Significância Estatística Vs. Clínica



CONCLUSÕES

- Qual a diferença?
 - Biomarcadores prognósticos se correlacionam com evolução natural da doença
 - Biomarcadores preditivos se correlacionam com benefício de um tratamento específico
- Biomarcadores prognósticos e preditivos são facilmente confundidos
- Comumente podem ser tanto prognósticos quanto preditivos
- Podem ser utilizados para o desenho de estudos clínicos e determinar como um biomarcador deve ser utilizado

Obrigado !



Fabio A. B. Schutz

BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo

fabioschutz@gmail.com

 **@FabioSchutz78**