

# FARMACOGENÓMICA & FARMACOECONOMÍA: Evaluación Económica de la Plataforma Genética **CARDIOinCODE** en el Sistema Sanitario Español

Autores:

A Ramírez de Arellano<sup>1</sup>, C Rubio-Terrés<sup>2</sup>, R Elosúa<sup>3</sup>, J Marrugat<sup>3</sup>, A Coca<sup>4</sup>, M de la Figuera<sup>5</sup>, E Salas<sup>6</sup>, J Puig-Gilberté<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Departamento Científico, FERRER International, Barcelona.

<sup>2</sup>Health Value, Madrid.

<sup>3</sup>IMIM-Hospital del Mar, Barcelona.

<sup>4</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

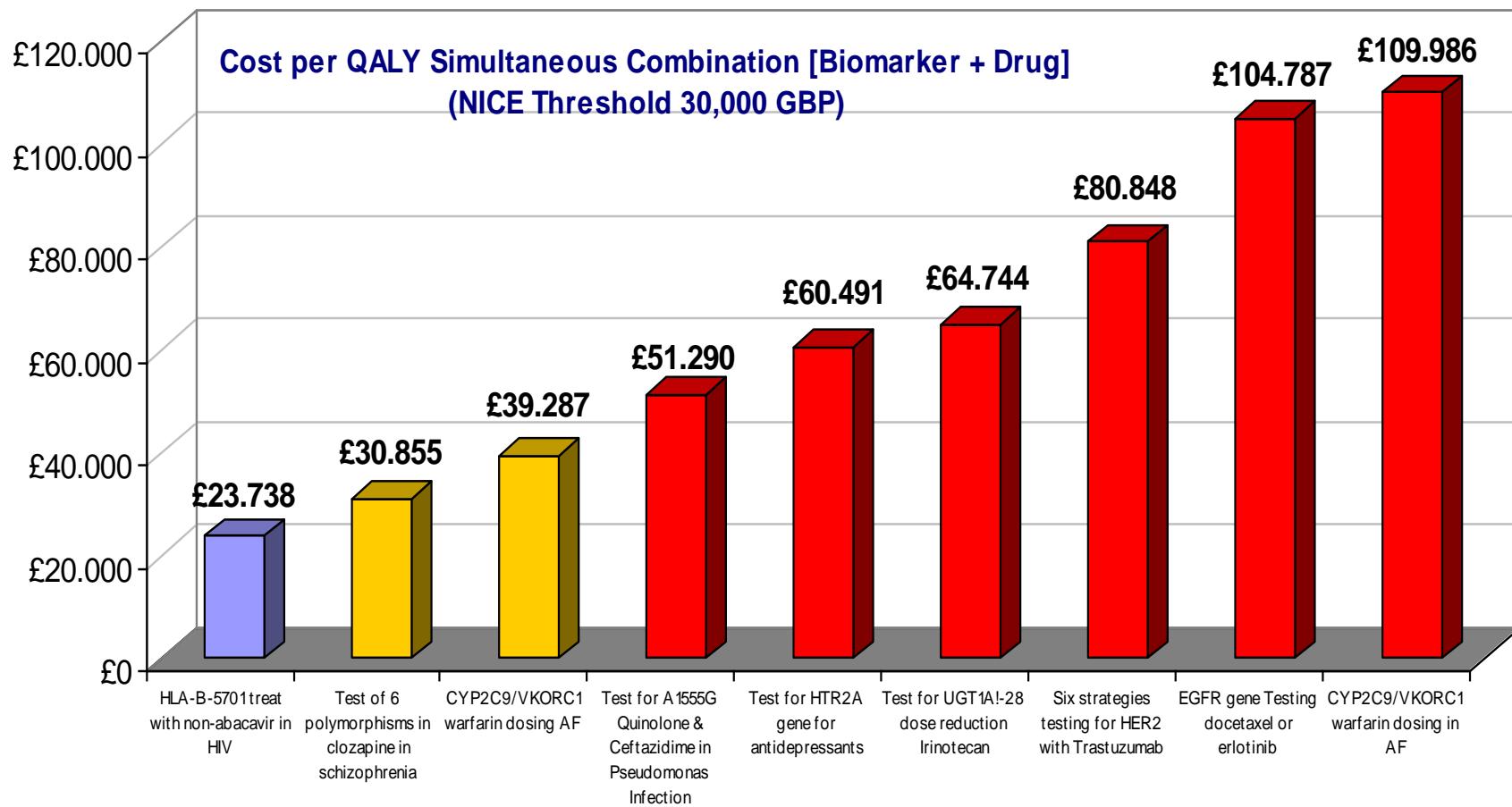
<sup>5</sup>CAP Cerdanya, Barcelona.

<sup>6</sup>GENDIAG, Barcelona.

XXXIII Jornadas de Economía de la Salud. Bilbao 15-18 mayo de 2012

## Resultados de la Combinación Simultánea de BIOMARCADOR & FÁRMACO

34 CEA Studies Identified: 21 CEA Studies with Alternative Indicators (Cost per LYG / Cost per Event Avoided); 13 Studies (Cost per QALY)



Source: Own Elaboration (Data from Wong, et al. 2010)

# Estudio de Validación de la PLATAFORMA GENÉTICA CARDIOINCODE®



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Atherosclerosis

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/atherosclerosis](http://www.elsevier.com/locate/atherosclerosis)



Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk

Carla Lluis-Ganella<sup>a,1</sup>, Isaac Subirana<sup>b,a,1</sup>, Gavin Lucas<sup>a</sup>, Marta Tomás<sup>a</sup>, Daniel Muñoz<sup>a</sup>, Mariano Senti<sup>d,c</sup>, Eduardo Salas<sup>d</sup>, Joan Sala<sup>c</sup>, Rafel Ramos<sup>f,g</sup>, Jose M. Ordovas<sup>h,i</sup>, Jaume Marrugat<sup>a</sup>, Roberto Elosua<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Cardiovascular Epidemiology and Genetics, IMIM, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> CIBER Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Gondra, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Cardiology Department, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, Spain

<sup>f</sup> Prevention Research Institute (IDAP-Jordi Gol), Girona, Spain

<sup>g</sup> Medical Science Department, Medical School, Universitat de Girona, Spain

<sup>h</sup> Nutrition and Genomics Laboratory, Jean Mayer US Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, United States

<sup>i</sup> The Department of Epidemiology and Population Genetics, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 9 February 2012

Received in revised form 9 March 2012

Accepted 17 March 2012

Available online 2 April 2012

#### Keywords:

Cardiovascular disease

Cardiovascular risk

Genetic variants

Genetic risk

Polymorphisms

Risk assessment

### ABSTRACT

**Background:** The American Heart Association has established criteria for the evaluation of novel markers of cardiovascular risk. In accordance with these criteria, we assessed the association between a multi-locus genetic risk score (GRS) and incident coronary heart disease (CHD), and evaluated whether this GRS improves the predictive capacity of the Framingham risk function.

**Methods:** We used a GRS based on variants associated with CHD and included in classical cardiovascular risk factors (CVRFs) generated in the GENE Consortium [1]. It can be freely applied to individuals with CHD in two distinct populations: the Framingham Offspring Study (n = 3537) (meta-analyzed HR [95%CI]: -1.13 [1.01–1.27], per unit). Inclusion of the GRS in the Framingham risk function improved its discriminative capacity in the Framingham sample (*c*-statistic: 72.81 vs. 72.37,  $p = 0.042$ ) but not in the REGICOR sample. According to both the net reclassification improvement (NRI) index and the integrated discrimination index (IDI), the GRS improved reclassification among individuals with intermediate coronary risk (meta-analysis NRI [95%CI]: 17.44 [8.04; 26.83]), but not overall.

**Conclusions:** A multi-locus GRS based on genetic variants unrelated to CVRFs was associated with a linear increase in risk of CHD events in two distinct populations. This GRS improves risk reclassification particularly in the population at intermediate coronary risk. These results indicate the potential value of the inclusion of genetic information in classical functions for risk assessment in the intermediate risk population group.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

The main goal of primary cardiovascular prevention is to reduce the incidence of clinical events [1]. Generally, two strategies are

used: (i) population-wide interventions based on the promotion of healthy lifestyles and public health policies; and (ii) targeting of high risk individuals, in whom intensive strategies are implemented to control cardiovascular risk factors. In clinical practice, cardiovascular risk functions are used to identify the high risk individuals by estimating the probability of presenting a coronary (CHD) event, usually in the subsequent 10 years [2]. Although these screening methods are well established and widely used, the majority of the CHD events occur in individuals who are classified as having low or intermediate risk [3]. Therefore, the improvement of risk estimation, especially in the intermediate risk group, is a priority for research. In this regard, the identification of new biomarkers, particularly those that provide information complementary to that already provided by classical cardiovascular risk factors (CVRFs)

**Abbreviations:** AHA, American Heart Association; CHD, coronary heart disease; CVDF, cardiovascular diseases; CVRFs, cardiovascular risk factors; DNA, deoxyribonucleic Acid; GRS, genetic risk score; GWAS, genome-wide association studies; IDI, integrated discrimination index; NRI, net reclassification improvement; REGICOR, Registro Girona del Corazón.

\* Corresponding author at: Cardiovascular Epidemiology and Genetics Research Group, IMIM, Doctor Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain. Tel.: +34 933 160 800. E-mail address: [relosua@imim.es](mailto:relosua@imim.es).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

0021-9150/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.024>

Please cite this article in press as: Lluis-Ganella C, et al. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis* (2012). <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.024>

Biochip de ADN para la estimación del riesgo de cardiopatía isquémica. Las **OCHO variantes genéticas** incluidas en Cardio-inCode® son **INDEPENDIENTES** de los factores de riesgo clásicos y están asociadas a una mayor probabilidad de eventos cardiovasculares.

**Sensibilidad del 98,6% y una especificidad del 99,4%**

La inclusión del Score Genético en las ecuaciones clásicas de riesgo (Framingham y Regicor) **MEJORA** la reclasificación del riesgo intermedio en más del **35%**



\*53% de acontecimientos cardiovasculares ocurren en individuos de riesgo intermedio (Greenland et al., 2004)

Los resultados de Cardio-inCode® han sido **validados** en dos cohortes (Framingham y Regicor) incluyendo **5.888 sujetos** en un horizonte temporal de **10 años**.

## Reclasificación de RIESGO INTERMEDIO con el Score Genético

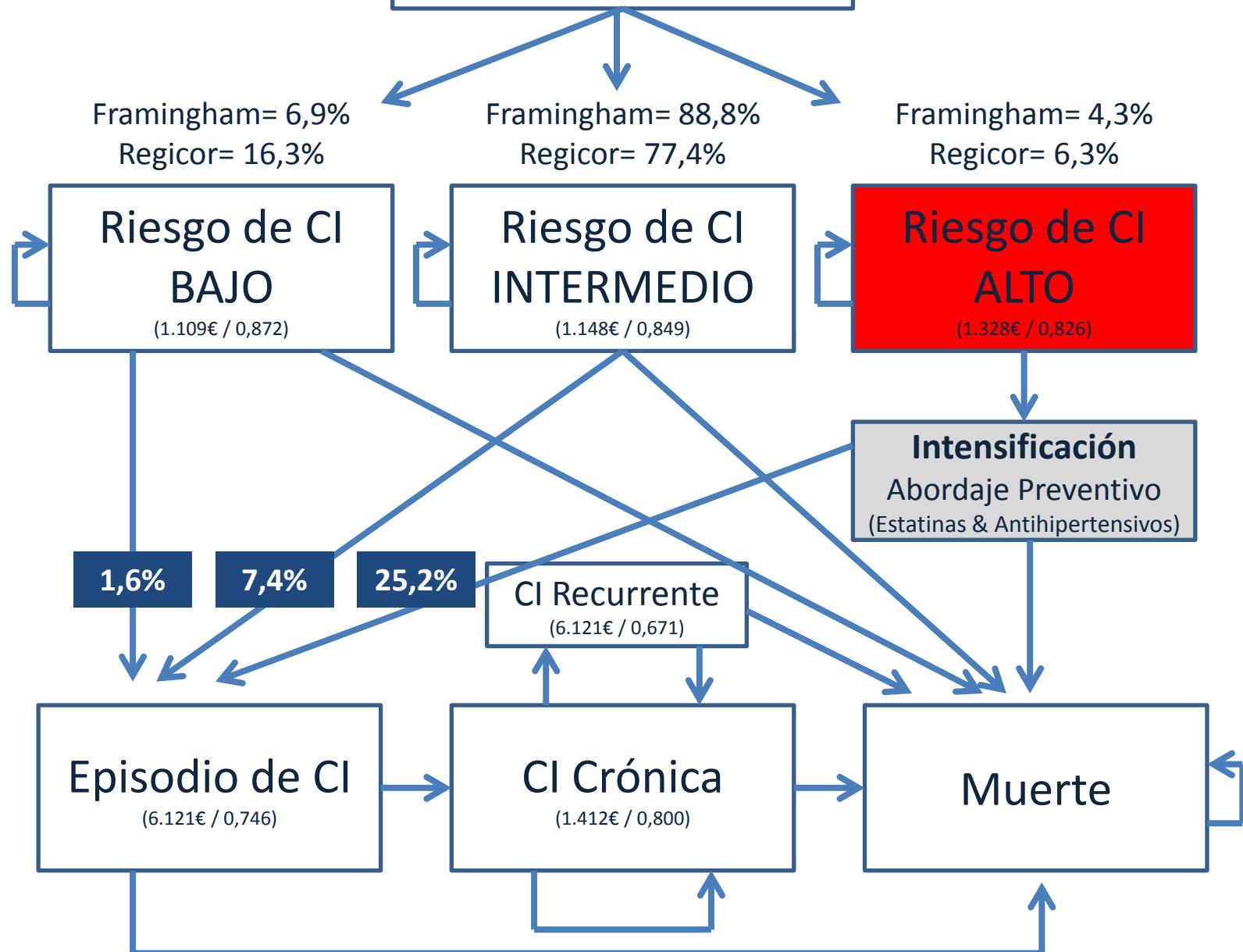
		REGICOR				Framingham					
Coronary events	Classical risk factors + Genetic Score										
	Classical risk factors		Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk	Classical risk factors		Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk
	<u>Cases</u>										
	Low risk	24	6	0	0	0	60	11	0	0	0
	Intermediate-low risk	1	22	8	1	0	7	36	5	0	0
	Intermediate-high risk	0	4	10	5	0	0	4	30	9	0
	High risk	0	0	1	21	0	0	0	8	84	0
	<u>Non-cases</u>										
	Low risk	1415	105	1	0	0	2014	50	0	0	0
	Intermediate-low risk	115	339	64	9	0	57	444	49	1	0
	Intermediate-high risk	0	36	69	30	0	0	47	207	30	0
	High risk	0	5	20	40	0	0	0	34	350	0

REGICOR			Framingham			Meta-analysis		
	All	Intermediate risk	All	Intermediate risk	All	Intermediate risk		
NRI	Coronary event	12.17 [1.99;22.34]	24.76 [7.62;41.91]	2.56 [-2.89;8.01]	14.30 [3.08;25.51]	6.37 [-2.85;15.58]	17.44 [8.04;26.83]	
IDI	Coronary event	1.62 [0.72;2.51]	0.54 [-0.38;1.46]	0.22 [0.03;0.42]	0.26 [-0.03;0.55]	0.85 [-0.52;2.21]	0.29 [0.01;0.56]	

Lluis-Ganella C, Subirana I, Lucas G, Tomás M, Muñoz D, Sentí M, et al. "Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. Atherosclerosis", 2012.

# CardioinCode

+  
Función de Riesgo Estándar



# Modelo de CARDIOINCODE®: reclasificación del riesgo

NIR resultados EC 2-rev11 - Microsoft Excel uso no comercial

Inicio Insertar Diseño de página Fórmulas Datos Revisar Vista Complementos

Normal Diseño Vista previa de de página salto de página Vistas Pantalla personalizadas completa Barra de fórmulas Líneas de cuadrícula Títulos Barra de mensajes Mostrar u ocultar Zoom 100% Ampliar selección Nueva ventana Organizar todo Inmovilizar paneles Ocultar Dividir Ver en paralelo Desplazamiento sincrónico Mostrar Restablecer posición de la ventana Guardar área de trabajo Cambiar ventanas Macros

SUMA =SUMA(G22:G23)+SUMA(G29:G30))/09

	A	B	C	D	E	F	G	N	
18									
19	CORONARIO FRAMINGHAM		Cardio inCode						
20	CASOS con eventos	Riesgo	B	IB	IA	A			
21		B	60	11	0	0			
22		IB	7	36	5	0			
23		IA	0	4	30	9			
24	A	0	0	8	84				
25									
26	CORONARIO FRAMINGHAM		Cardio inCode						
27	NO CASOS sin eventos	Riesgo	B	IB	IA	A			
28		B	2014	50	0	0			
29		IB	57	444	49	1			
30		IA	0	47	207	30			
31	A	0	0	34	350				
32									

Pacientes RECLASIFICADOS a riesgo ALTO  
N = 40  
 $40/926 = 4,3\%$

# Modelo de **CARDIOINCODE®**: probabilidades de transición

NIR resultados EC 2-rev11 - Microsoft Excel uso no comercial

SUMA =SUMA(E21:F24)

	A	B	C	D	E	F	G	N
18								
19	CORONARIO FRAMINGHAM		Cardio inCode					
20	CASOS con eventos	Riesgo	B	IB	IA	A		
21		B	60	11	0	0		
22		IB	7	36	5	0		
23		IA	0	4	30	9		
24	A	0	0	8	84			
25								
26	CORONARIO FRAMINGHAM		Cardio inCode					
27	NO CASOS sin eventos	Riesgo	B	IB	IA	A		
28		B	2014	50	0	0		
29		IB	57	444	49	1		
30		IA	0	47	207	30		
31	A	0	0	34	350			
32								

Nº pacientes clasificados en **riesgo intermedio** con **CardioinCode** que tienen un acontecimiento coronario:  
**94/925= 10,2%**

Nº pacientes clasificados en **riesgo alto** con **CardioinCode** que tienen un acontecimiento coronario:  
**93/474= 19,6%**

Hoja1 Hoja2 Hoja3

Modificar 200% 16:05 29/12/2011

# Modelo de **CARDIOINCODE®**: probabilidades de transición (Framingham)

**Identificación Riesgo Alto**  
+  
**Intensificación Abordaje**  
**Preventivo**  
=

**Reducción Riesgo de**  
**Evento Coronario**

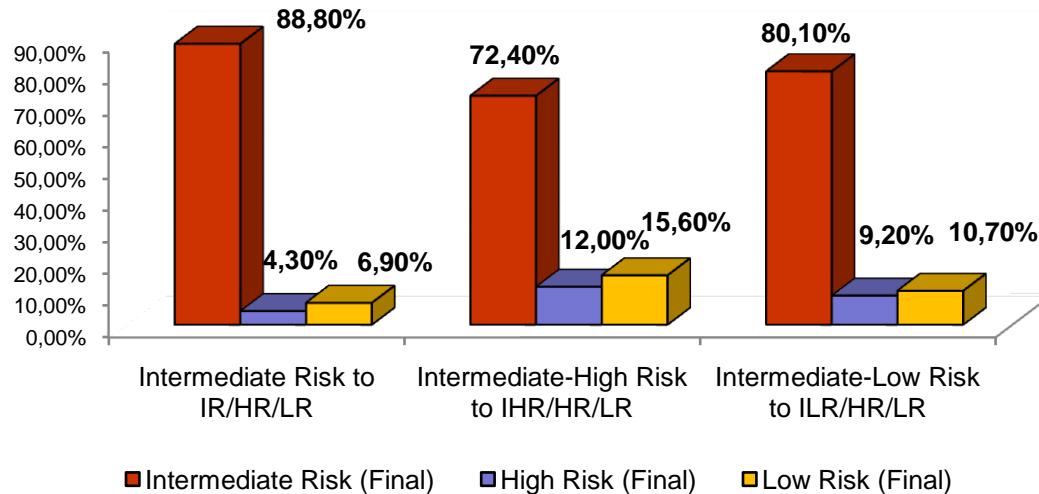
**Tabla 7a.** Probabilidades anuales de transición entre los estados de Markov. Cohorte de Framingham.

Desde el estado...	Hasta el estado...	Identificación correcta del riesgo	Pt media	Pt mínima-máxima	Ref.
<b>Cohorte de FRAMINGHAM</b>					
Riesgo CV intermedio	AC	NO	0,01015	0,00913-0,01116	9
"	AC	SI	0,01015	0,00913-0,01116	9
Riesgo CV alto	AC	NO	0,01941	0,01747-0,02135	9
"	AC (año 1)	SI <sup>1</sup>	0,01470	0,01323-0,01617	9,10-12
"	AC (año 2)	SI <sup>1</sup>	0,00689	0,00620-0,00758	9,10-12
"	AC (año 3)	SI <sup>1</sup>	0,00184	0,00166-0,00203	9,10-12
"	AC (años siguientes)	SI <sup>1</sup>	0,00037	0,00033-0,00041	9,10-12
Riesgo CV bajo	AC	NO	0,00310	0,00279-0,00340	9
"	AC	SI	0,00310	0,00279-0,00340	9
Cualquier riesgo CV	Muerte por otras causas <sup>2</sup>	55-59	0,00099	0,00089-0,00109	13
"	"	60-64	0,00148	0,00133-0,00163	13
"	"	65-69	0,00225	0,00202-0,00247	13
"	"	70-74	0,00362	0,00326-0,00399	13
"	"	75-79	0,00642	0,00578-0,00706	13
"	"	80-84	0,01177	0,01059-0,01295	13
AC	Muerte por el AC	-	0,11156	0,10041-0,12272	14,15
pAC	AC2	-	0,02883	0,02594-0,03171	6,14,16,17
AC2	Muerte por el AC2	-	0,29874	0,26886-0,32861	16

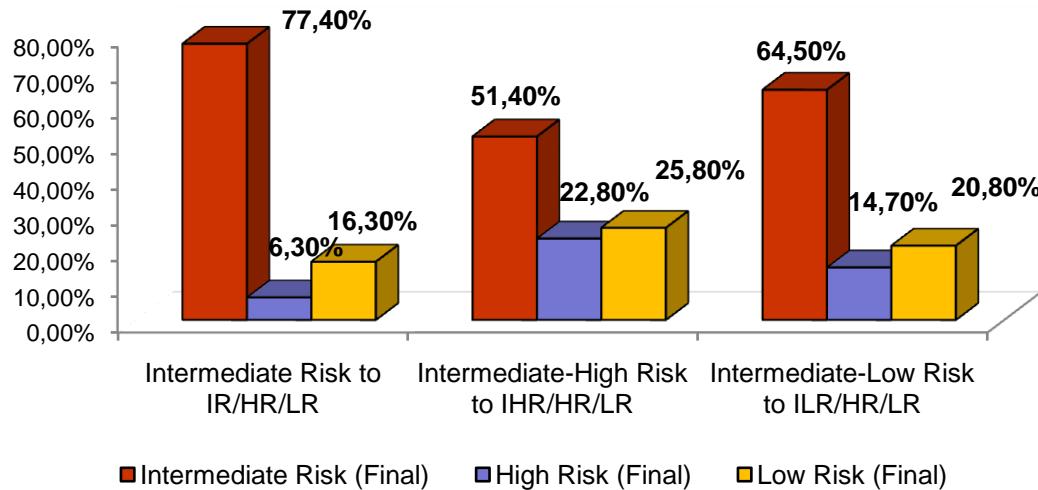
<sup>1</sup> Según el análisis económico de Wald et al (10) y los dos metaanálisis de ensayos clínicos de Lau et al (11,12) la reducción del riesgo de padecer IM en pacientes con una estrategia de prevención plausible (tratamiento con estatinas y antihipertensivos) se estima en el 24,4% el primer año de tratamiento, el 53,3% en el segundo año, el 73,3% en el tercer año y el 80% anual en los años siguientes. <sup>2</sup> Muerte no relacionada con la enfermedad coronaria a partir de los 56 años (media en la cohorte de Framingham) o 54 años (media en la cohorte de Regicor) y hasta los 82 años (esperanza de vida en España) (18).

Abreviaturas: AC: acontecimiento coronario en el año 1; AC2: AC (reinfarto) en el mismo año o bien en los años siguientes; CV: cardiovascular; IM: infarto de miocardio; pAC: AC repetitivo (años siguientes); Pt: probabilidades de transición.

## Reclasificación Derivada de CARDIOINCODE® (FRAMINGHAM)

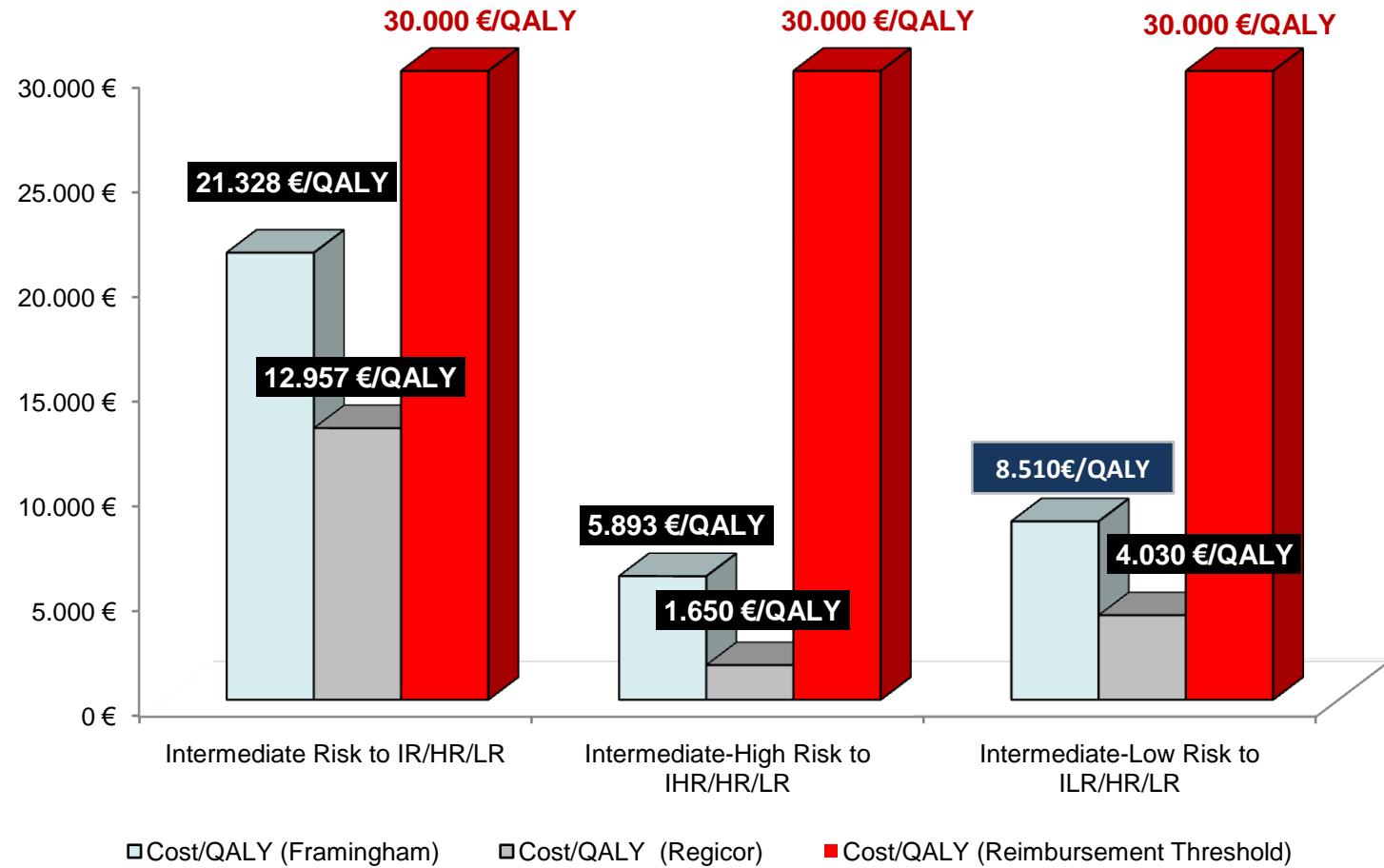


## Reclasificación Derivada de CARDIOINCODE® (REGICOR)



## RESULTADOS COSTE-EFECTIVIDAD en base a tres Procedimientos de Reclasificación de Riesgos

[Risk Equation + CardioinCode] versus [Risk Equation]



Resultado para una Cohorte de 1.000 Individuos Clasificados por la Ecuación de Riesgo (REGICOR) como de RIESGO INTERMEDIO-ALTO (21% del Riesgo Intermedio Total)

Comparadores	Coste (€) (20 años)	Años Vida Ajustados Calidad	Ratio CE Incremental (€)
CARDIOinCode®	20.256.710€	13.726,9	
Ecuación de Riesgo (Cohorte REGICOR)	20.103.890€	13.634,3	
Diferencias	152.820€	92,6	1.650,32€/AVAC

Coste/Determinación Perfil Genético con CARDIOinCode®	400€
Coste Total del Screening con CARDIOinCode® de 1.000 individuos de Riesgo Intermedio-Alto	400.000€
Costes Evitados por Eventos Cardiovasculares	247.180€
Precio Umbral Coste-Efectivo de CARDIOinCode®	836€
Precio de CARDIOinCode® sin provocar extra-coste al SNS	224€