

Artículo original

Análisis coste-efectividad del implante percutáneo de válvula aórtica SAPIEN 3 en pacientes con estenosis aórtica grave sintomática



Eduardo Pinar^{a,*}, Juan García de Lara^a, José Hurtado^a, Miguel Robles^b, Gunnar Leithold^a, Belén Martí-Sánchez^c, Jesús Cuervo^d, Domingo A. Pascual^a, Anabel Estévez-Carrillo^d y Carlos Crespo^{d,e}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^bServicio de Contabilidad de Ingresos y Gastos, Servicio Murciano de Salud, Murcia, España

^cEdwards Lifesciences, Valencia, España

^dAxentiva Solutions, Santa Cruz de Tenerife, España

^eDepartamento de Genética, Microbiología y Estadística, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 19 de septiembre de 2020

Aceptado el 15 de febrero de 2021

On-line el 19 de marzo de 2021

Palabras clave:

Estenosis valvular aórtica

Implante percutáneo

Análisis de coste-efectividad

RESUMEN

Introducción y objetivos: El implante percutáneo de la válvula aórtica se ha consolidado como tratamiento de la estenosis aórtica grave inoperable o de alto riesgo quirúrgico. Recientemente las indicaciones se han ampliado a riesgo intermedio y bajo. Nuestro objetivo es evaluar la eficiencia de SAPIEN 3 frente al tratamiento médico conservador (TMC) o el reemplazo quirúrgico de válvula aórtica (RVA) en pacientes sintomáticos inoperables con riesgo alto e intermedio.

Métodos: Análisis de coste-efectividad de SAPIEN 3 frente a RVA/TMC mediante un modelo de Markov (ciclos mensuales) adaptado con 8 estados definidos por la *New York Heart Association* y resultados a 15 años, incluidos las complicaciones mayores y el tratamiento tras el alta hospitalaria, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Los parámetros de efectividad se basan en los estudios PARTNER. Se incluyeron costes sanitarios (en euros de 2019) derivados del procedimiento, hospitalización, complicaciones clínicas y seguimiento. Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% en costes y beneficios. El análisis de sensibilidad fue determinístico y probabilístico (Monte Carlo).

Resultados: En comparación con el RVA (riesgo alto e intermedio) y el TMC (inoperables), el SAPIEN 3 implicó mejores resultados en las 3 poblaciones y menor estancia. Las tasas de coste-utilidad incremental fueron 5.471 (riesgo alto), 8.119 (riesgo intermedio) y 9.948 (inoperables) euros/años de vida ajustados por calidad ganados. En el análisis probabilístico, el SAPIEN 3 resultó coste-efectivo por encima del 75% de las simulaciones en los 3 perfiles.

Conclusiones: En nuestro medio, el SAPIEN 3 permite un tratamiento eficiente de la estenosis aórtica grave tanto en pacientes inoperables como en riesgo alto e intermedio.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implant in patients with symptomatic severe aortic stenosis

ABSTRACT

Introduction and objectives: Transcatheter aortic valve implant has become a widely accepted treatment for inoperable patients with aortic stenosis and patients at high surgical risk. Its indications have recently been expanded to include patients at intermediate and low surgical risk. Our aim was to evaluate the efficiency of SAPIEN 3 vs conservative medical treatment (CMT) or surgical aortic valve replacement (SAVR) in symptomatic inoperable patients at high or intermediate risk.

Methods: We conducted a cost-effectiveness analysis of SAPIEN 3 vs SAVR/CMT, using a Markov model (monthly cycles) with 8 states defined by the *New York Heart Association* and a time horizon of 15 years, including major complications and management after hospital discharge, from the perspective of the National Health System. Effectiveness parameters were based on the PARTNER trials. Costs related to the procedure, hospitalization, complications, and follow-up were included (euros in 2019). An annual discount rate of 3% was applied to both costs and benefits. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses (Monte Carlo) were performed.

Results: Compared with SAVR (high and intermediate risk) and CMT (inoperable), SAPIEN 3 showed better clinical results in the 3 populations and lower hospital stay. Incremental cost-utility ratios (€/quality-adjusted life years gained) were 5471 (high risk), 8119 (intermediate risk) and 9948

Keywords:

Aortic valve stenosis

Transcatheter implant

Cost-effectiveness analysis

* Autor para correspondencia: Sección de Hemodinámica-Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Cartagena s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España.

Correo electrónico: epbhva@yahoo.es (E. Pinar).

(inoperable), respectively. In the probabilistic analysis, SAPIEN 3 was cost-effective in more than 75% of the simulations in the 3 profiles.

Conclusions: In our health system, SAPIEN 3 facilitates efficient management of severe aortic stenosis in inoperable and high- and intermediate-risk patients.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

PI: pacientes inoperables
PRA: pacientes con riesgo quirúrgico alto
PRI: pacientes con riesgo quirúrgico intermedio
RVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica
TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica
TMC: tratamiento médico conservador

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica (EA) es la enfermedad valvular más frecuente en Europa (41,2%), de origen degenerativo en su mayoría, reumático o congénito^{1–4}. Al principio los pacientes permanecen asintomáticos, pero el incremento de su gravedad causa síntomas e incluso muerte súbita⁵. Además, la morbilidad puede aumentar en los asintomáticos con velocidades de flujo aórtico > 4 m/s⁶ o con enfermedades asociadas^{7–10}.

En España, un 7% de los mayores de 85 años padece EA¹¹ y la tasa anual de prevalencia es del 4,4% en los mayores de 65. De estos, un 68% podría necesitar cirugía o implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI)¹², por lo que tiene un impacto creciente en la salud pública.

La evaluación de las tecnologías sanitarias es un pilar básico para la toma de decisiones en la asignación de recursos que garantice la calidad de la provisión de los servicios y la sostenibilidad del sistema¹³. A tal fin, el análisis de coste-efectividad es en una herramienta útil en la toma de decisiones¹³. El análisis de coste-utilidad, una forma de análisis de coste-efectividad que utiliza años de vida ajustados por calidad (AVAC) como una medida de efectividad, tiene en cuenta el valor que las personas asignan a los estados de salud¹⁴. Se llevan a cabo normalmente a través de una modelización de la realidad clínica, a partir de la perspectiva de interés en el análisis¹⁵.

En los últimos años, el TAVI se ha convertido en el tratamiento de elección para pacientes con EA grave y sintomática que son inoperables o presentan un alto riesgo quirúrgico, y ha mejorado la supervivencia y la capacidad funcional según las clases de la *New York Heart Association* (NYHA). Además, es un procedimiento menos invasivo que la cirugía valvular. Asimismo, el empleo de las últimas innovaciones, como el dispositivo SAPIEN 3 (S3) (Edwards Lifesciences, Estados Unidos), se está considerando para pacientes con riesgo quirúrgico intermedio e incluso bajo por los resultados de recientes estudios^{16–18}.

Debido al interés que profesionales sanitarios y pacientes muestran por el TAVI, esta tecnología viene siendo objeto de evaluaciones que persiguen potenciar su uso eficiente^{19–21}. Nuestro objetivo es realizar una evaluación económica completa del S3 en pacientes inoperables (PI) y con riesgo alto (PRA) e intermedio (PRI) en comparación con la alternativa de tratamiento en cada caso (tratamiento médico conservador [TMC] o reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica [RVA]), incorporando las evidencias clínicas recientes y los costes sanitarios de nuestro país.

MÉTODOS

Se parte de un modelo matemático de Markov que permite el análisis comparativo en las 3 poblaciones de interés: PI, PRA y PRI. El comparador en cada caso fue el TMC (farmacológico) en los PI y el RVA en los PRI o PRA.

El modelo, descrito en publicaciones recientes^{22,23}, considera las características de las cohortes de pacientes equivalente a la de los ensayos clínicos PARTNER²⁴, PARTNER 1²⁵ y PARTNER 2^{16,26,27}, y se nutre de sus resultados. Estos hallazgos se emplearon para definir la progresión en el tiempo, con 4 niveles de estado funcional a partir del instrumento NYHA y la ocurrencia de ictus. Así, los pacientes podían localizarse en cualquiera de 9 estados excluyentes, que podían cambiar en ciclos mensuales, salvo en caso de fallecimiento (figura 1).

El horizonte temporal de 15 años considera toda la vida de los pacientes candidatos a TAVI, con una media de edad > 65 años^{12,18,25,28}. No obstante, el modelo permite análisis anuales, siempre siguiendo la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Se tuvieron en cuenta los recursos relacionados con la intervención (actuaciones previas y procedimiento percutáneo o su alternativa terapéutica), además del tratamiento durante el seguimiento según clase NYHA y el abordaje de potenciales eventos adversos.

Para cada alternativa comparada, se estimaron los costes sanitarios, los años de vida ganados (AVG) y los AVG ajustados por calidad (AVAC). De esta forma, se estimaron las variables de resultado de la evaluación económica: el cociente de coste-efectividad incremental y el de coste-utilidad incremental (CCUI) en cada población. El cálculo de estos cocientes es como sigue:

Cociente de coste-efectividad incremental_(población x) = (Coste S3_(población x) – Coste alternativa_(población x)) / (AVG S3_(población x) – AVG alternativa_(población x)), expresado en euros/AVG.

CCUI_(población x) = (Coste S3_(población x) – Coste alternativa_(población x)) / (AVAC S3_(población x) – AVAC alternativa_(población x)), expresado en euros/AVAC.

Los resultados expresan el coste incremental que implicaría la S3 para conseguir una unidad adicional de beneficio (AVG o AVAC) frente a su comparador, en cada población (PRI, PRA, PI).

Se considera que una tecnología es coste-efectiva cuando el resultado se sitúa por debajo de los umbrales definidos (máximo de 30.000 euros/AVAC).

Parámetros y probabilidades de transición

El modelo considera durante el seguimiento el riesgo de muerte y de una serie de eventos o complicaciones recogidos en trabajos previos^{19–21}. El riesgo se definió a partir de los ensayos PARTNER, siguiendo los criterios VARC-2²⁹: mortalidad, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, fibrilación auricular, tratamiento de sustitución renal, necesidad de marcapasos, hemorragia mayor, complicación vascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca y reintervención (tabla 1).

Las probabilidades de transición para S3 se definieron con los datos clínicos disponibles de hasta 12 meses de seguimiento. Por su parte, para el RVA se dispuso de información a 2 años de los PRI y

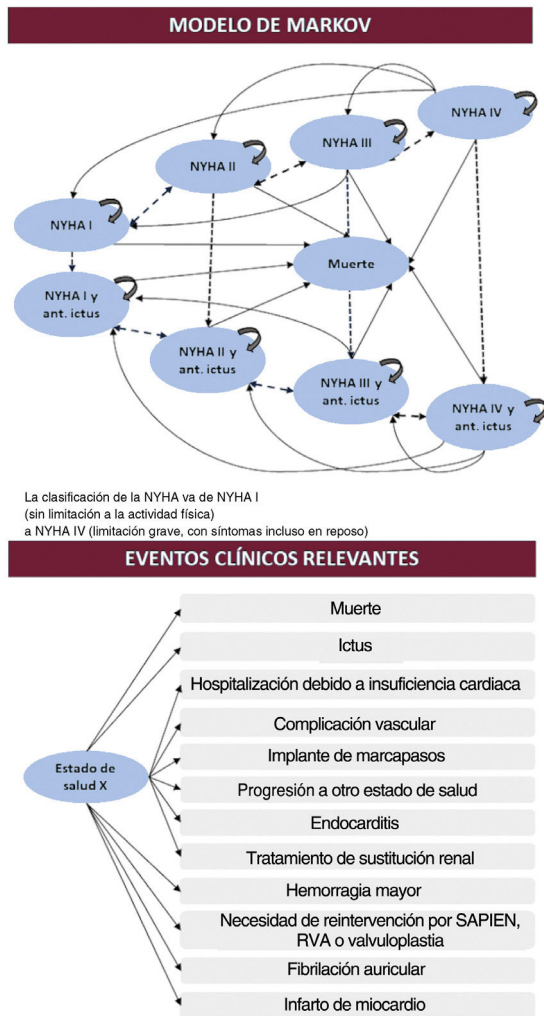


Figura 1. Modelo de Markov para pacientes con estenosis aórtica grave sintomática. Ant.: antecedente; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; RVA: reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica.

Tabla 1
Resultados clínicos por perfil de riesgo y alternativa de intervención

Eventos	Riesgo intermedio				Riesgo alto				Inoperables			
	1 año		15 años		1 año		15 años		1 año		15 años	
	S3	RVA	S3	RVA	S3	RVA	S3	RVA	S3	TMC	S3	TMC
Muerte	8,81	12,83	100	100	11,36	20,01	100	100	18,73	46,57	100	100
Ictus	2,38	5,78	5,28	10,55	2,79	1,55	6,22	4,90	0,99	2,95	3,90	2,95
Accidente isquémico transitorio	1,92	1,79	6,60	4,49	2,55	1,28	8,30	3,92	0,49	0	0,49	0
Fibrilación auricular	6,34	27,81	10,42	28,51	8,88	18,48	14,63	18,48	3,41	5,36	3,41	5,87
Tratamiento de sustitución renal	0,46	5,26	0,46	10,68	1,01	5,86	1,01	6,77	0,99	3,48	0,99	6,16
Infarto de miocardio	0,28	3,33	0,28	9,46	1,99	0,30	5,22	4,41	2,41	0,47	3,86	2,62
Marcapasos nuevo	6,91	4,73	7,50	12,22	12,64	4,69	13,76	8,74	20,61	7,10	22,06	7,10
Hemorragia mayor	11,02	36,98	11,02	52,07	16,95	27,87	21,52	38,46	20,11	11,01	24,46	16,64
Complicación vascular mayor	6,34	6,04	6,34	6,74	6,75	3,91	7,88	3,91	6,40	2,02	6,40	2,02
Hospitalización por fallo de la válvula o procedimiento	13,03	17,81	36,64	39,19	18,58	17,83	34,85	56,48	22,75	61,68	25,66	100,33
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	6,90	0	23,94	0	10,79	16,38	22,32	26,41	16,21	53,13	17,67	82,07
Endocarditis	0,73	0,31	2,44	1,01	1,28	0,63	4,71	2,12	0	0,47	0	0,47
Valvuloplastia	0,18	0	0,18	0	0	0	0	0	0	91,13	0	99,30
Reintervención con S3	0,27	0	1,98	0	0,26	0,32	0,26	0,32	0,47	0,97	0,47	2,43
Reintervención con RVA	0,27	0,44	0,27	0,44	0,52	0	2,82	0	0	5,01	0	5,49

RVA: reemplazo quirúrgico válvula aórtica; S3: SAPIEN 3; TMC: tratamiento médico conservador.
Los valores expresan porcentaje.

5 años para los PRA. Con esta base, las proyecciones de mortalidad se realizaron (hasta una supervivencia del 0% en cada alternativa) siguiendo una función log lineal y distribución de Weibull de los PRI y PRA respectivamente. La elección de las funciones se basó en pruebas de bondad de ajuste (criterio de Akaike y de información Bayesiano), y de la comparación de las predicciones con la mortalidad general³⁰. En el caso de las complicaciones potenciales, el modelo reproduce los resultados de los ensayos y se basa en los últimos valores observados durante el seguimiento para extrapolar su ocurrencia a lo largo de 15 años.

Costes y utilidades

Se tuvieron en cuenta costes (en euros de 2019) relacionados con el procedimiento, la hospitalización y las complicaciones tras la intervención y durante el seguimiento. Se imputaron de forma desagregada a partir de datos publicados^{19,31,32} y de la información aportada por el servicio de contabilidad analítica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Para los costes por procedimiento se comprobaron también los grupos relacionados de diagnóstico³³ (tabla 2 y tabla 3). Por su parte, los costes asociados con el seguimiento se estimaron en función de la clase funcional de la NYHA (con/sin ictus)^{34,35}. Se asumió que los pacientes con ictus previo tendrían un coste adicional (tabla 4)³⁶.

Las utilidades asignadas a cada estado de salud se extrajeron del ensayo PARTNER 2 mediante el instrumento EQ-5D^{37,38}. Se realizaron los ajustes necesarios con los pesos de la población española (tabla 5)¹⁴. No se emplearon descuentos adicionales en utilidades debido a que se aplicaron los valores extraídos de los ensayos a lo largo del seguimiento que ya recogían el impacto de la aparición de cada evento. Así, se evitó duplicar su impacto, ya que beneficiaría a la alternativa con menor tasa de ocurrencia (S3).

Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% a costes y beneficios³⁹.

Incertidumbre y análisis de sensibilidad

Siendo los modelos de Markov una representación matemática de la realidad, es inherente cierto grado de incertidumbre, que se

Tabla 2

Costes incluidos en el modelo: procedimiento y complicaciones

	Coste	Referencia	Coste HCUVA
<i>Procedimientos</i>			
SAPIEN 3 (sin CC)	34.134,34 €	Bayón et al. ¹⁹	24.078,14 €
SAPIEN 3 (con CC)	36.234,38 €	Bayón et al. ¹⁹ + coste CC mayor*	30.013,25 €
RVA (sin CC)	28.051,16 €	Bayón et al. ¹⁹	19.525,39 €
RVA (con CC)	30.151,20 €	Bayón et al. ¹⁹ + coste CC mayor	27.433,44 €
<i>Complicaciones</i>			
Ictus	5.789,49 €	Alvarez-Sabín et al. ³⁴	5.387,19 €
Accidente isquémico transitorio	5.078,08 €	GRD 532-AIT con CC mayores	3.237,08 €
Hemorragia mayor	3.659,09 €	GRD 174 Hemorragia con CC	3.257,71 €
Complicación vascular mayor	10.446,81 €	GRD 110 y 111 (media ponderada)	15.449,63 €
Hospitalización debido a insuficiencia cardiaca	3.636,05 €	GRD 127. Insuficiencia cardiaca y <i>shock</i>	3.364,39 €
Otra hospitalización (debido a EA o procedimiento)	3.666,21 €	GRD 15. Accidente cerebrovascular no específico y oclusión precerebral sin infarto cerebral	3.586,38 €
Fibrilación auricular	4.731,81 €	GRD 544. Insuficiencia cardiaca congestiva y arritmia cardiaca con CC mayores	3.926,10 €
Insuficiencia renal que requiere tratamiento de sustitución renal	3.330,72 €	Ferreira-González et al. ³¹	5.046,30 €
Infarto de miocardio	4.799,46 €	GRDAPR 190. IAM	4.993,74 €
Endocarditis	13.017,84 €	GRD 126. Endocarditis (aguda y subaguda)	13.001,50 €
Warfarina + monitorización	354,04 €	Baron Esquivias et al. ³²	105,38 €
Valvuloplastia	7.465,44 €	GRD 808. Procedimiento cardiovascular percutáneo con infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca o <i>shock</i>	8.438,07 €
Implante de marcapasos (sin CC)	7.093,07 €	GRD 116. Otras implantaciones de marcapasos cardiaco permanente	7.731,82 €
Implante de marcapasos (con CC)	13.849,09 €	GRD 115. Implantación de marcapasos permanente con infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca o <i>shock</i> o implantación o sustitución de generador o electrodo de desfibrilador automático implantable	12.332,47 €

APR: *all-patient refined*; CC: complicaciones; EA: estenosis aórtica; GRD: grupo relacionado de diagnóstico; HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; IAM: infarto agudo de miocardio; RVA: reemplazo de quirúrgico válvula aórtica.

* Coste CC mayor (2.100,04 €) = GRD 110 (procedimientos cardiovasculares mayores con CC) – GRD 111 (procedimientos cardiovasculares mayores sin CC).

debe tratar. Para ello, se siguieron distintos análisis comenzando por la revisión del modelo por expertos médicos, que confirmaron su validez estructural. También la robustez de los resultados se testó con un análisis de sensibilidad probabilístico con 1.000 simulaciones de Monte Carlo del CCUI. A tal fin, además de las

distribuciones en los parámetros clínicos ya comentadas, se asumió una distribución Gamma en costes y Beta en utilidades, dado su mejor ajuste a los datos observados. Mediante este análisis, se realizan otras tantas estimaciones del CCUI modificando a la vez los parámetros de costes y efectividad en toda su amplitud, con el

Tabla 3

Consumos de recursos para la preparación del procedimiento y hospitalización

TAVI_TF (85%) TAVI_TA (15%)	Consumo de recursos (unidades)			Costes unitarios	
	TAVI_TF	TAVI_TA	RVA	SNS ^a	HCUVA ^b
Visita al cardiólogo intervencionista	1,00	1,00	1,00	103,32 €	38,77 €
Ecocardiograma transtorácico	1,00	1,00	1,00	94,12 €	151,37 €
Ecocardiograma transesofágico	1,00	1,00	1,00	208,69 €	227,06 €
TC	0,70	0,70	0,70	305,00 €	203,38 €
Evaluación hemodinámica	1,00	1,00	1,00	636,00 €	710,04 €
Coronariografía por TC	1,00	1,00	1,00	994,00 €	979,85 €
Aortografía/coronariografía	1,00	1,00	1,00	811,00 €	2514,61 €
RM cardiaca/TC	1,00	1,00	1,00	208,69 €	425,39 €
Revascularización (con implante de <i>stent</i>)	0,40	0,40	0	1.200,08 €	4.260,23 €
<i>Hospitalización</i>					
UCI (días)	2,50	2,50	3,50	1.679 €/día	–
Planta (días)	3,00	6,00	7,00	1.362 €/día	–
UCI del HCUVA (días)	1	2,00	3,00	–	1.535 €/día
Planta del HCUVA (días)	2,00	4,00	4,00	–	313 €/día

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; RM: resonancia magnética; RVA: reemplazo quirúrgico válvula aórtica; SNS: Sistema Nacional de Salud; TAVI_TA: implante percutáneo de válvula aórtica vía transapical; TAVI_TF: implante percutáneo de válvula aórtica vía transfemoral; TC: tomografía computarizada; UCI: unidad de cuidados intensivos.

^a Perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

^b Perspectiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Tabla 4

Costes del tratamiento clínico durante el seguimiento de los pacientes en el horizonte de 15 años

	Costes anuales (euros, enero de 2019)	Fuente
<i>Clase NYHA sin ictus</i>		
Clase I	116,00	Presunción confirmada por experto (1 visita especialista + ECG)
Clase II	4.115,18	Delgado et al. ³⁵
Clase III	7.419,75	Delgado et al. ³⁵
Clase IV	7.419,75	Delgado et al. ³⁵
<i>Clase NYHA con ictus</i>		
Clase I	759,00	Mar et al. ³⁶
Clase II	4.432,18	Delgado et al. ³⁵
Clase III	7.475,75	Delgado et al. ³⁵
Clase IV	7.475,75	Delgado et al. ³⁵

ECG: electrocardiograma; NYHA: New York Heath Association (clase funcional).

fin de estimar la probabilidad de que los CCUI se sitúen por debajo de los umbrales normalmente definidos. Esto se complementó con un análisis de escenarios considerando distintos porcentajes de uso de las vías transfemorales y transapical. Esta última suele asociarse con peores resultados^{31,40} y en nuestro país el porcentaje de implantes por esta vía suele ser menor.

Por último, se repitió el análisis considerando los consumos de recursos sanitarios registrados en un estudio prospectivo llevado a cabo en el HCUVA que, debido a su alta experiencia y sus protocolos definidos, resulta interesante para conocer la perspectiva de un centro con alta actividad en TAVI. Se recogió información de 76

casos consecutivos con implante de S3 durante 1 año de seguimiento. La media de edad de los pacientes fue 82,5 años, con un score medio de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS) de $5,33 \pm 3,37$, y el 81,6% mostraba limitaciones graves, con NYHA III/IV. Con estos datos, se analizaron los resultados a 15 años y también tras el primer año desde la intervención para aportar una visión cercana a la gestión del servicio.

Comité de ética

La información relativa al análisis de escenario con datos propios del HCUVA se recogió a partir de un estudio prospectivo aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca el 24 de julio de 2017 (código CEIC 2017-6-5-HCUVA).

RESULTADOS

A 15 años, el S3 resultó superior a las alternativas en los grupos analizados. Así, en los PI, los AVG por paciente asociados con el S3 fueron de 3,17 años, casi el doble que con el TMC (1,61 años). Frente al RVA, el S3 implicó también una mayor esperanza de vida para los PRA (4,49 AVG con S3 frente a 4,08 con RVA) y los PRI (6,08 con S3 frente a 5,64 con RVA). Cuando se ajustaron por calidad (utilidades), las diferencias en efectividad se mantuvieron en el caso de la alternativa RVA y fueron proporcionalmente mayores en el caso de los PI (2,09 AVAC con S3 frente a 0,78 con TMC). En todos los casos el S3 implicó un menor consumo de recursos por estancias hospitalarias asociadas con el procedimiento y el seguimiento por una menor tasa de complicaciones (tabla 1 y tabla 6).

Tabla 5

Utilidades en cada perfil de riesgo evaluado a lo largo del seguimiento

Estado	Riesgo intermedio		Riesgo alto		Inoperable	
	S3	RVA	S3	RVA	S3	TMC
1 mes	0,773 $\pm$ 0,004	0,636 $\pm$ 0,003	0,695 $\pm$ 0,008	0,584 $\pm$ 0,006	0,704 $\pm$ 0,011	0,495 $\pm$ 0,016
6 mes	0,763 $\pm$ 0,004	0,758 $\pm$ 0,005	0,709 $\pm$ 0,009	0,683 $\pm$ 0,011	0,662 $\pm$ 0,014	0,541 $\pm$ 0,020
1 año	0,763 $\pm$ 0,004	0,758 $\pm$ 0,005	0,709 $\pm$ 0,009	0,683 $\pm$ 0,011	0,662 $\pm$ 0,014	0,480 $\pm$ 0,023
> 1 año	0,763 $\pm$ 0,004	0,758 $\pm$ 0,005	0,709 $\pm$ 0,009	0,683 $\pm$ 0,011	0,662 $\pm$ 0,014	0,480 $\pm$ 0,023

RVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica

S3: SAPIEN 3; TMC: tratamiento médico conservador.

Los valores expresan media $\pm$ desviación estándar. Fuente: PARTNER^{37,38}.

Tabla 6

Resultados de evaluación económica de SAPIEN 3: caso base con perspectiva nacional

Horizonte temporal 15 años	Riesgo intermedio		Riesgo alto		Inoperable	
	S3	RVA	S3	RVA	S3	TMC
Coste del tratamiento (euros)	36.453	30.151	36.453	30.151	36.453	5.005
Coste del tratamiento clínico (euros)	11.224	10.805	8.588	11.732	8.309	8.981
Coste de las complicaciones (euros)	3.273	6.457	4.305	5.307	2.136	19.946
Coste total/paciente (euros)	50.950	47.413	49.346	47.191	46.898	33.931
AV total/paciente	6,08	5,64	4,49	4,08	3,17	1,61
AVAC totales/paciente	4,59	4,15	3,13	2,74	2,09	0,78
CCEI (euros/AVG)	7.910		5.329		8.243	
CCUI (€/AVAC)	8.119		5.471		9.948	
Asumiendo la vía transapical para el 8%	Riesgo intermedio		Riesgo alto		Inoperable	
CCEI 15 años (euros/AVG)	7.304		4.671		8.077	
CCUI 15 años (euros/AVAC)	7.497		4.796		9.748	

AV: años de vida; AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: años de vida ganados; CCEI: cociente de coste-efectividad incremental; CCUI: cociente de coste-utilidad incremental; RVA: reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica; S3: SAPIEN 3; TMC: tratamiento médico conservador.

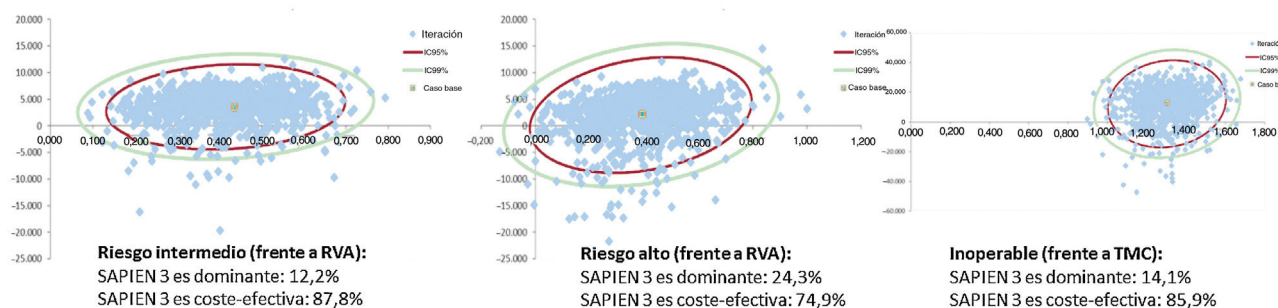
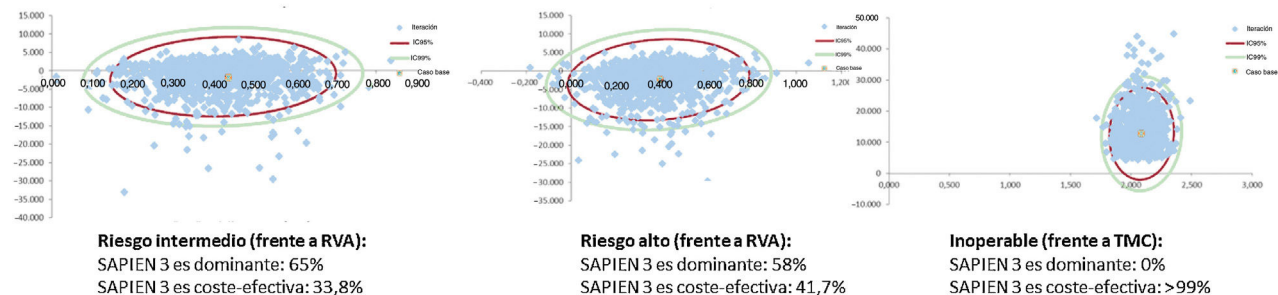
(A) Caso base: perspectiva nacional (umbral de 30.000 euros/AVAC)**(B) Perspectiva del HCUVA (umbral de 30.000 euros/AVAC)**

Figura 2. Análisis de sensibilidad probabilístico de Monte Carlo con 1.000 simulaciones del cálculo del cociente de coste-utilidad incremental de SAPIEN 3. AVAC: años de vida ajustados por calidad; HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IC99%: intervalo de confianza del 99%; RVA: reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica; TMC: tratamiento médico conservador.

Tabla 7

Resultados de la evaluación económica de SAPIEN 3: análisis de sensibilidad con perspectiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (centro con alto volumen de implantes percutáneos)

	Riesgo intermedio		Riesgo alto		Inoperable	
Horizonte temporal de 15 años	S3	RVA	S3	RVA	S3	TMC
Coste del tratamiento (euros)	30.013	27.433	30.013	27.433	30.013	5.005
Coste del tratamiento clínico (euros)	10.977	10.577	8.410	11.605	8.212	8.969
Coste de las complicaciones (euros)	2.843	7.664	3.865	5.539	2.025	20.842
Coste total/paciente (euros)	43.833	45.674	42.288	44.578	40.250	34.816
AV totales/paciente	6,08	5,64	4,49	4,08	3,17	1,60
AVAC totales/paciente	4,59	4,15	3,13	2,74	2,09	0,78
CCEI (euros/AVG)	Dominante		Dominante		3.454	
CCUI (euros/AVAC)	Dominante		Dominante		4.169	
Horizonte temporal 1 año						
Coste del tratamiento	30.013	27.433	30.013	27.433	30.013	5.005
Coste del tratamiento clínico	1.689	1.858	1.938	2.806	2.473	4.371
Coste de las complicaciones	800	2.421	1.572	2.310	1.443	15.668
Coste total/paciente	32.503	31.713	33.524	32.550	33.929	25.044
AV totales/paciente	0,95	0,92	0,93	0,87	0,89	0,72
AVAC totales/paciente	0,72	0,67	0,66	0,58	0,59	0,36
CCEI (euros/AVG)	23.973		17.205		50.322	
CCUI (euros/AVAC)	16.637		14.329		38.411	
Vía transapical, 8%	Riesgo intermedio		Riesgo alto		Inoperable	
CCEI 15 años	Dominante		Dominante		3.360	
CCUI 15 años	Dominante		Dominante		4.055	
CCEI 1 año	19.371		14.383		49.469	
CCUI 1 año	13.443		12.105		37.760	

AV: años de vida; AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVG: años de vida ganados; CCEI: cociente de coste-efectividad incremental; CCUI: cociente de coste-utilidad incremental; RVA: reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica; S3: SAPIEN 3; TMC: tratamiento médico conservador.

A partir de estos datos, el S3 se mostró como una medida coste-efectiva en las 3 poblaciones con CCUI por debajo de los umbrales normalmente asumidos de 30.000 euros/AVAC (tabla 6, figura 2). Si bien el coste de adquisición de la tecnología y la intervención es superior al de la cirugía convencional y, por supuesto, el tratamiento farmacológico, los ahorros por un menor consumo de recursos sanitarios asociado con el tratamiento de las complicaciones y la menor hospitalización requerida (2,5 días de estancia en unidad de cuidados intensivos frente a 3,5 días en RVA y 3-6 días, dependiendo del abordaje vascular, en planta frente a 7 días en RVA) compensaron en gran parte las diferencias anteriores. Con estos datos, las CCUI fueron de 9.948 euros/AVAC en población con riesgo inasumible, 5.471 euros/AVAC en los PRA y 8.119 euros/AVAC en los PRI (figura 2).

En el análisis de sensibilidad probabilístico, el S3 resultó una opción coste-efectiva en más del 95% de las simulaciones con PI, el 87,8% con PRA y el 74,9% con PRI (figura 2).

En el análisis de escenarios con la información de consumos y costes del HCUVA, los resultados fueron favorables al S3 (tabla 7, figura 2) y poco sensibles a cambios en parámetros relevantes como el horizonte temporal definido en el análisis. El S3 resultó coste-efectivo considerando solo el primer año frente al RVA en PRI y PRA (tabla 7). No así respecto al TMC en PI, ya que el coste del tratamiento médico es menor y el marco temporal no permite recoger las complicaciones asociadas ni el consumo de recursos a partir de ese periodo.

DISCUSIÓN

El TAVI ha revolucionado el tratamiento de la EA⁴¹, y se lo considera la primera opción en casos con riesgo alto o inoperables. La válvula S3 ha recibido aprobación para pacientes con bajo riesgo tras el estudio PARTNER S3i¹⁷. Anteriormente ya se había considerado junto con la EVOLUT (Medtronic, Estados Unidos) como la prótesis indicada en casos de riesgo intermedio (STS 4-8%)²¹. Esta expansión requiere una evaluación en términos de coste-beneficio, especialmente cuando el coste de adquisición para el TAVI es mayor que su alternativa.

En el presente análisis, el implante de S3 resulta una opción coste-efectiva o incluso dominante en el tratamiento de la EA en PRI, PRA y PI. Los CCUI en todas las indicaciones se situaron por debajo de los umbrales estimados en nuestro país^{42,43}, mostrando además cocientes de coste-utilidad favorables en comparación con las de otros dispositivos o fármacos aceptados⁴⁴⁻⁴⁷.

Este trabajo coincide con evaluaciones económicas publicadas en Francia²³, Canadá²² y Estados Unidos, donde la válvula S3 incluso se mostró dominante respecto al RVA⁴⁸ en PRI. Respecto a España, no hay precedentes que tengan en cuenta las características de la última generación de la prótesis. Nuestros resultados son similares a los publicados en 2013 por Ferreira et al., sobre pacientes con alto riesgo en un horizonte temporal de 3 años³¹. En un informe previo de evaluación con horizonte temporal comparable¹⁹, el TAVI no parecía coste-efectivo. Pero un aspecto de incertidumbre señalado por sus autores fue la escasa información sobre efectividad que permitiera compensar su coste de adquisición. En nuestro estudio, se incluye información de ensayos posteriores y se consideran costes de seguimiento en función de la clase funcional de los pacientes, más ajustados a su realidad, lo que podría explicar las diferencias en los hallazgos.

En otra publicación con datos de práctica clínica entre 2011 y 2013²⁸, se indicaba que el TAVI podría resultar eficiente si el coste del implante se reducía un 30% y dependiendo de los costes asociados con la hospitalización y las características de los pacientes. En nuestro análisis, se consideran estancias hospitalarias más cortas y cercanas a la realidad actual, en planta y en unidad de cuidados intensivos.

En esta línea, el análisis con datos económicos del HCUVA muestra que la optimización del implante y la recuperación posterior redundan en la mayor eficiencia del dispositivo, que consigue resultados ya en el primer año muy favorables. Además, el implante de S3 implicaría una reducción importante de las complicaciones relacionadas con la intervención^{22,23}.

La principal limitación del trabajo se debe precisamente a que la información del beneficio procede de estudios en situaciones más o menos controladas^{18,37}. Se debe incorporar evidencia de práctica clínica real para obtener una estimación más precisa a escala nacional.

Además, en los PRI consideramos datos del PARTNER 2 sobre RVA (STS, 4-8%) y se compara con SAPIEN siguiendo el análisis ajustado de riesgos²⁶. No obstante, debe tenerse en cuenta que la S3 ha mostrado mejores resultados que la anterior prótesis (SAPIEN XT) en un reciente metanálisis⁴⁹. Otra limitación es que los resultados solo se pueden aplicar al S3, y puede haber diferencias entre prótesis percutáneas, por lo que estos análisis deben individualizarse^{50,51}. Tampoco se ha tenido en cuenta la durabilidad de la prótesis, factor que puede ser determinante en la eficiencia, aunque la tasa de deterioro parece ser baja (el 4% grave a 5 años en el registro FRANCE 2⁵²). Finalmente, también se podría estudiar en pacientes con otras afecciones que empeoran el pronóstico (insuficiencia renal, neumopatía crónica...)⁵³.

CONCLUSIONES

El tratamiento de pacientes con EA mediante TAVI con S3 es una opción efectiva tanto para PI como PRA y PRI, pero además existe una alta probabilidad de que resulte la estrategia más eficiente. Con el envejecimiento de la población y la creciente presión asistencial, es necesario contar con innovaciones tecnológicas menos invasivas, que apunten hacia la simplificación de los procesos, a la vez que se mantienen las garantías de éxito clínico y se optimizan recursos.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La indicación de TAVI se ha ampliado a pacientes con EA sintomática con riesgo quirúrgico intermedio e incluso bajo debido a resultados clínicos publicados.
- En España, no hay ensayos sobre la eficiencia del uso de S3 en PRI que incorpore la última evidencia disponible.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Respecto a las alternativas terapéuticas para cada indicación, el S3 se asocia con un menor consumo de recursos sanitarios en términos de estancia hospitalaria y tratamiento de las complicaciones durante el seguimiento.
- El implante de S3 resulta coste-efectivo en el tratamiento de la EA grave en PRI, PRA y PI.
- En centros con experiencia, este perfil favorable se observa tras el primer año desde la intervención.

FINANCIACIÓN

Edwards Lifesciences SL, España, proporcionó fondos para el análisis de la evaluación económica, que fue planificado, interpretado y discutido con independencia por los autores.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

E. Pinar participó en la obtención de datos clínicos, el análisis de los costes, el tratamiento estadístico, la preparación de los resultados, la redacción del manuscrito y su revisión. J. García de Lara participó en la obtención de datos clínicos y la redacción del manuscrito. J. Hurtado participó en la obtención de datos clínicos y la redacción del manuscrito. M. Robles colaboró en la obtención de datos económicos y la redacción del manuscrito. G. Leithold participó en la obtención de datos clínicos y la redacción del manuscrito. B. Martí-Sánchez participó en el análisis de los costes, la preparación de los resultados, la redacción del manuscrito y su revisión. J. Cuervo participó en el análisis de los datos clínicos y de los costes, el tratamiento estadístico, la preparación de los resultados, la redacción del manuscrito y su revisión. D.A. Pascual participó en la obtención de datos clínicos y la redacción del manuscrito. A. Estévez-Carrillo participó en el análisis de los datos clínicos y de los costes, el tratamiento estadístico, la preparación de los resultados y la redacción del manuscrito. Todos los autores revisaron y están de acuerdo con la versión final del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

B. Martí-Sánchez es empleada de Edwards Lifesciences. J. Cuervo, A. Estévez-Carrillo y C. Crespo son miembros de Axentiva Solutions, que recibió honorarios de consultoría de Edwards Lifesciences.

BIBLIOGRAFÍA

- Carità P, Coppola G, Novo G, et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *J Geriatr Cardiol JGC*. 2016;13:489–498.
- Izquierdo-Gómez MM, Hernández-Betancor I, García-Niebla J, Marí-López B, Laynez-Cerdeña I, Lacalzada-Almeida J. Valve calcification in aortic stenosis: etiology and diagnostic imaging techniques. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5178631.
- Iung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140:1156–1169.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243.
- Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*. 1973;35:41–46.
- Otto CM, Burwash IG, Leggett ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95:2262–2270.
- Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessini F, Lorusso R, D'Aloia A, Dei Cas L. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:27.
- Clark MA, Duhay FG, Thompson AK, et al. Clinical and economic outcomes after surgical aortic valve replacement in Medicare patients. *Risk Manag Healthc Policy*. 2012;5:117–126.
- Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results from a cohort of 277 patients aged ≥ 80 years. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2006;30:722–727.
- Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;123:887–895.
- Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: A population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:1022–1030.
- Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J*. 2018;39:2635–2642.
- Campillo-Artero C, Ortún V. Cost-effectiveness analysis: why and how. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:370–373.
- EQ-5D Value Sets: inventory, comparative review and user guide. Amsterdam: Springer Netherlands; 2007.
- Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, et al. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2012;15:804–811.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609–1620.
- Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, et al. Health status after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2833–2842.
- Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2020;382:799–809.
- Bayón JC, Gutiérrez A, Mateos del Pino M, Ibarrola MI, Gómez E, Acaturri MT. Análisis coste-efectividad del recambio valvular aórtico mediante prótesis valvular percutánea frente al tratamiento quirúrgico habitual. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA; 2014.
- Queiro T, López-García M, Puñal J, De la Fuente R, Varela-Lema L, Cequier A. Desarrollo de indicaciones de uso apropiado del implante transcáteter de prótesis valvular aórtica (TAVI) en el tratamiento de la estenosis aórtica grave sintomática. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2014.
- Jurado A, Larman M, Moreno R, Rodríguez F, Novella B. Ventajas diferenciales de las distintas prótesis percutáneas de reemplazo de válvulas aórticas. Estudio de personalización. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, Unidad Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias; 2017.
- Tarride J-E, Luong T, Goodall G, Burke N, Blackhouse G. A Canadian cost-effectiveness analysis of SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implantation compared with surgery, in intermediate and high-risk severe aortic stenosis patients. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2019;11:477–486.
- Goodall G, Lamotte M, Ramos M, Maunoury F, Pejchalova B, de Pouvourville G. Cost-effectiveness analysis of the SAPIEN 3 TAVI valve compared with surgery in intermediate-risk patients. *J Med Econ*. 2019;22:289–296.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607.
- Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2477–2484.
- Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387:2218–2225.
- Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, et al. One-year clinical outcomes with SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in high-risk and inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2016;134:130–140.
- Ribera A, Slof J, Andrea R, et al. Transfemoral transcatheter aortic valve replacement compared with surgical replacement in patients with severe aortic stenosis and comparable risk: cost-utility and its determinants. *Int J Cardiol*. 2015;182:321–328.
- Kappetein AP, Head SJ, Gèneux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The valve academic research consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1438–1454.
- Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Mak*. 2013;33:743–754.
- Ferreira-González I, Serra V, Abdul O, et al. Evidencia del coste-efectividad de la implantación transcáteter de la prótesis valvular aórtica (TAVI) Edwards SAPIEN en pacientes de alto riesgo con estenosis aórtica sintomática en España: resultados preliminares. *Pharmacoeconomics Spanish Res Artic*. 2013;10:1–13.
- Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, et al. Cost-effectiveness analysis comparing apixaban and acenocoumarol in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:680–690.
- Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Ministerio de Sanidad SS e I. Norma Estatal RAE-CMBD 2016 – Nota Informativa. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/Nota_difus_Norma_Estatal_2017.pdf. Consultado 18 Mar 2018.
- Alvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *Eur J Heal Econ HEPAC Heal Econ Prev care*. 2017;18:449–458.
- Delgado JF, Oliva J, Llano M, et al. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:643–650.
- Mar J, Arrosipide A, Comas M. Budget impact analysis of thrombolysis for stroke in Spain: a discrete event simulation model. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2010;13:69–76.
- Baron SJ, Arnold SV, Wang K, et al. Health status benefits of transcatheter vs surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at intermediate surgical risk: results from the PARTNER 2 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:837–845.
- Baron SJ, Thourani VH, Kodali S, et al. Effect of SAPIEN 3 transcatheter valve implantation on health status in patients with severe aortic stenosis at intermediate surgical risk: results from the PARTNER 3i trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1188–1198.
- López-Bastida J, Oliva J, Antónanzas F, et al. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Heal Econ*. 2010;11:513–520.
- Svensson LG, Blackstone EH, Rajeswaran J, et al. Comprehensive analysis of mortality among patients undergoing TAVR: results of the PARTNER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:158–168.

41. Morís C, Pascual I, Avanzas P. Will TAVI be the standard of care in the treatment of aortic stenosis? *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1131–1134.
42. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, García-Pérez L, et al. Valor monetario de un año de vida ajustado por calidad: estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. 2015. Disponible en: https://funcanis.es/wp-content/uploads/2015/09/SESCS-2015_Umbral-C.O.-AVAC.pdf. Consultado 18 Mar 2020.
43. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Rivero-Arias O, Pinto-Prades J, Serrano-Aguilar P. Disposición a pagar de la sociedad española por un año de vida ajustado por calidad. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocumento=5512e173-4210-11e7-952b-a987475f03d3&idCarpeta=ae273cd1-b385-11e9-82f7-8d5cff9227e6>. Consultado 18 Mar 2020.
44. Giménez E, García-Pérez L, Márquez S, Gutiérrez MA, Bayón JC, Espallargues M. Once años de evaluaciones económicas de productos sanitarios en la Red de Agencias de Evaluación. Calidad metodológica e impacto del coste-utilidad. *Gac Sanit*. 2020;34:326–333.
45. González J, Bautista J, Marín R, Alegre del Rey E. Regorafenib en tumores del estroma gastrointestinal Abril 2015. Informe Compartido del Grupo GENESIS-SEFH (Revisor). Madrid: SEFH; 2015. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/Regorafenib_GIST_def_GENESIS-SEFH_02_05_15.doc. Consultado 18 Mar 2020.
46. Mateo J, Arocas V, Flores S. Nivolumab en carcinoma de células renales informe compartido del grupo genesis-sefh. 2016. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/NIVOLUMAB_CRCC_def_GENESIS_SEFH_24_nov_16.doc. Consultado 18 Marzo 2020.
47. Mateo J, Arocas V, Alegre del Rey E, Ortega A, Fraga MD. Palbociclib en cáncer de mama metastásico. Informe compartido del grupo GENESIS-SEFH 2017; 2020. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/Palbociclib_CMM_def_GENESIS_SEFH_12_07_17.doc. Consultado 18 Mar
48. Baron SJ, Wang K, House JA, et al. Cost-effectiveness of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at intermediate risk. *Circulation*. 2019;139:877–888.
49. Tummala R, Banerjee K, Sankaramangalam K, et al. Clinical and procedural outcomes with the SAPIEN 3 versus the SAPIEN XT prosthetic valves in transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2018;92:E149–E158.
50. Van Belle E, Vincent F, Labreuche J, et al. Balloon-expandable versus self-expanding transcatheter aortic valve replacement: a propensity-matched comparison from the FRANCE-TAVI Registry. *Circulation*. 2020;141:243–259.
51. Deharo P, Bisson A, Herbert J, et al. Impact of SAPIEN 3 balloon-expandable versus Evolut R self-expandable transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic stenosis: data from a nationwide analysis. *Circulation*. 2020;141:260–268.
52. Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, et al. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *Circulation*. 2018;138:2597–2607.
53. Puri R, Jung B, Cohen DJ, Rodés-Cabau J. TAVI or no TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016;37:2217–2225.