

Original

# Coste-efectividad de la utilización de la tirotropina recombinante humana previa a la ablación con radioyodo en el tratamiento del cáncer de tiroides en hospitales españoles

J.A. Vallejo<sup>a,\*</sup> y M.A. Muros<sup>b</sup><sup>a</sup> UGC Medicina Nuclear, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, España<sup>b</sup> UGC Medicina Nuclear, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 21 de enero de 2017

Aceptado el 3 de abril de 2017

On-line el 20 de mayo de 2017

### Palabras clave:

Coste-efectividad

Hipotiroidismo

rhTSH

Cáncer de tiroides

Ablación

## R E S U M E N

**Objetivos:** Previo a la ablación con radioyodo en el tratamiento del cáncer de tiroides, se necesita aumentar los niveles de tirotropina (TSH) mediante estimulación exógena (con tirotropina humana recombinante [rhTSH]) o endógena, retirando la terapia con hormona tiroidea (THW). La utilización de rhTSH evita el hipotiroidismo y favorece la eliminación posterior de radioyodo pero supone un coste del producto. Por tanto, era necesario realizar un análisis de coste-efectividad que tuviera en cuenta todos los costes y los beneficios de la utilización de esta terapia.

**Material y métodos:** Mediante un modelo de Markov con 2 brazos de análisis (rhTSH y THW), estratificado en dosis altas (100 mCi/3.700 MBq) y bajas (30 mCi/1.110 MBq) de radioyodo, y utilizando 17 ciclos semanales se determinó el coste incremental por años de vida ajustados por calidad (AVAC) asociados a la utilización de rhTSH. Los parámetros clínicos incluidos en el modelo se basan en estudios publicados y en una encuesta realizada en España.

**Resultados:** La preparación con rhTSH para la radioablación es superior a la THW, presentando beneficios adicionales (0,048 AVAC) a la vez que un ahorro en costes (−614,16 €), con un ratio de coste-efectividad incremental (ICER) de −12.795 €/AVAC. Los análisis de sensibilidad univariantes y multivariantes demuestran que el resultado es consistente.

**Conclusiones:** La utilización de rhTSH previa a la radioablación en España supone un ahorro de costes a la vez que una serie de beneficios de salud para el paciente, por lo que es altamente coste-efectiva.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

## Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer treatment in Spanish hospitals

### A B S T R A C T

### Keywords:

Cost-effectiveness

Hypothyroidism

rhTSH

Thyroid cancer

Ablation

**Objectives:** In thyroid cancer treatment, the thyroid-stimulating hormone (TSH) must be elevated before radioiodine ablation, either by exogenous (with recombinant human thyrotropin [rhTSH]) or endogenous stimulation by thyroid hormone withdrawal (THW). The use of rhTSH avoids hypothyroidism and favours the subsequent elimination of radioiodine, but involves the cost of the product. For this reason, a cost-effectiveness analysis was performed, taking into account all costs involved and the benefits associated with the use of this therapy.

**Material and methods:** Using a Markov modelling with two analysis arms (rhTSH and THW), stratified into high (100 mCi/3700 MBq) and low (30 mCi/1110 MBq) radioiodine doses, and using 17 weekly cycles, the incremental cost per quality-adjusted life-year (QALY) related to the use of rhTSH was determined. The clinical inputs included in the model were based on published studies and in a treatment survey conducted in Spain.

**Results:** Radioablation preparation with rhTSH is superior to THW, showing additional benefits (0.048 AVAC), as well as cost savings (−€614.16), with an incremental cost-effectiveness rate (ICER) of −€12,795/QALY. The univariate and multivariate sensitivity analyses showed the result to be robust.

**Conclusions:** The use of rhTSH previous to radioablation in Spain has cost savings, as well as a series of health benefits for the patient, making it highly cost-effective.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMNIM. All rights reserved.

## Introducción

La ablación con radioyodo es un procedimiento adyuvante en el tratamiento del paciente con cáncer de tiroides, realizado tras la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jantonio.vallejo.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:jantonio.vallejo.sspa@juntadeandalucia.es) (J.A. Vallejo).

resección quirúrgica de la glándula tiroidea para destruir el tejido remanente y disminuir así el riesgo de recurrencias<sup>1</sup>, además de mejorar la sensibilidad de la tiroglobulina (Tg) y de posteriores rastreos con radioyodo en el seguimiento de los pacientes<sup>2</sup>.

El radioyodo se administra en forma de cápsula por vía oral, en habitaciones de terapia metabólica y con la autorización pertinente. La dosis usada para ablación depende de los protocolos de tratamiento de cada centro, basados en las guías clínicas y en la situación clínica del paciente<sup>3,4</sup>. Las dosis administradas varían entre dosis altas (100 mCi/3.700 MBq) y dosis bajas (30 mCi/1.110 MBq), aunque cada vez más hay una mayor tendencia a usar las dosis más bajas. Con la utilización de dosis más bajas se disminuyen los posibles efectos de detrimento radiológico y con ello la incidencia y gravedad de los efectos secundarios, la radiación que reciben profesionales y familiares y además la duración de la hospitalización y los costes finales<sup>5-7</sup>.

Para que el tratamiento de ablación sea eficaz, hay que estimular previamente la captura de radioyodo (<sup>131</sup>I) y para ello el paciente debe alcanzar niveles elevados de hormona estimulante del tiroides (TSH). Esto puede conseguirse mediante la supresión de la terapia con levotiroxina (T4) durante varias semanas, con la inducción de un hipotiroidismo temporal (estimulación endógena), o por la administración de hormona estimulante del tiroides obtenida por recombinación genética (rhTSH; Thyrogen® Genzyme a Sanofi Company, Cambridge, EE. UU.), manteniendo al paciente eutiroideo<sup>8</sup>. La retirada de la terapia hormonal conlleva la presencia de síntomas de hipotiroidismo en el paciente (depresión, fatiga, alteración de la actividad laboral, etc.) que traen como consecuencia la disminución de la calidad de vida<sup>9</sup>.

El empleo de tirotrópina alfa recombinante hace que los pacientes no manifiesten clínica hipotiroidea, y mantengan su calidad de vida y productividad<sup>6,10-12</sup>. Del mismo modo, reduce el tiempo necesario entre la cirugía y la administración de radioyodo al evitar la necesidad de que los niveles endógenos de TSH se eleven progresivamente<sup>13-15</sup>. La cinética del radioyodo y su aclaramiento renal en pacientes estimulados con rhTSH producen una menor dosis de radiación extratiroidea y una eliminación más rápida comparados con aquellos que han recibido privación hormonal<sup>10,16-22</sup>. El aclaramiento más rápido es el responsable de que los pacientes preparados con rhTSH tengan una hospitalización más corta y más predecible, lo que compensa ya parcialmente los costos de adquisición del producto<sup>22,23</sup>.

Por otro lado, la estimulación exógena se asocia con el coste adicional de la rhTSH requerida. Sin embargo, para establecer el verdadero coste adicional del procedimiento hay que hacer un análisis económico que incluya todos los costes asociados desde la cirugía hasta la recuperación de la ablación cuando el paciente se prepara con rhTSH o con THW. Además, junto con el coste, se deben tener en cuenta los beneficios adicionales que supone el procedimiento con rhTSH, por lo que la evaluación se debe hacer mediante un análisis de coste-efectividad. Aunque este análisis ha sido realizado previamente en otros países para dosis altas de radioyodo<sup>14,15</sup>, se necesitaba un modelo adaptado al contexto del manejo del cáncer de tiroides en España que estableciese dicho coste tanto a altas como a bajas dosis de radioyodo para determinar si la utilización de rhTSH previa a la ablación con radioyodo post-cirugía es un procedimiento coste-efectivo en nuestro medio sanitario.

## Material y métodos

Se realizó un análisis de coste-efectividad en pacientes de nuevo diagnóstico de cáncer de tiroides bien diferenciado (foliular o papilar) intervenidos mediante tiroidectomía total o casi total, comparando la estimulación con TSH exógena (mediante rhTSH) con la endógena (mediante THW). Los resultados de la

evaluación económica se expresaron en términos de coste incremental por años de vida ajustados por la calidad (AVAC) ganados usando rhTSH; es decir, ratio de coste-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) en euros/AVAC. Los AVAC miden la esperanza de vida de una persona ponderada por su calidad de vida relacionada con la salud. A cada período de tiempo se le asigna un «peso de uso» del 0 (muerte) al 1 (salud perfecta) derivados de datos del SF-36.

No se incluyeron pacientes con tipos de cáncer tiroideo más agresivos (variedad de células altas, pobremente diferenciado, variedad esclerosante difusa, carcinoma anaplásico, medular o linfoma tiroideo) o aquellos con metástasis a distancia.

El análisis comienza inmediatamente después de la tiroidectomía mediante un modelo de Markov con 2 brazos de análisis —uno que recoge los recursos utilizados y costes asociados con la estimulación exógena (rhTSH) y otro, los asociados a la estimulación endógena (THW)— y estratificado en dosis altas y bajas de radioyodo en la ablación. Los resultados se expresan como el coste incremental por AVAC que se produce al utilizar rhTSH frente a la utilización de THW previo a la ablación con dosis altas de radioyodo y previo a la ablación de dosis bajas de radioyodo.

Tras la tiroidectomía, el modelo solo incluye los sucesos que ocurren hasta la recuperación del hipotiroidismo, ya que como la tasa de éxito de la ablación es del 100% en ambos casos de estimulación (rhTSH y THW)<sup>10</sup>, los costes marginales y resultados serán comparables después de ese punto. Por tanto, los estados de salud incorporados en el modelo económico son: preparación para la ablación, ablación, período inicial post-ablación (primeras 4 semanas) y segundo período post-ablación (4 semanas siguientes) en cada uno de los brazos del análisis (rhTSH y THW), más paciente totalmente recuperado (en buen estado de salud).

El modelo se aplica durante 17 ciclos de una semana, es decir, un período total de 17 semanas, como fue calculado en el modelo canadiense<sup>15</sup>, que es suficientemente largo para capturar las diferencias de recursos utilizados y costes asociados entre los 2 brazos del modelo desde la tiroidectomía hasta la recuperación de la ablación, a la vez que suficientemente corto para reducir las incertidumbres asociadas con extrapolaciones a largo plazo. No se utilizan correcciones de medio ciclo, ya que los pacientes no se pueden mover entre estados de salud. Para desarrollar el modelo, se utilizó TreeAge Pro (2013) de TreeAge Software Inc. (Cambridge, MA, EE. UU.). El esquema de la estructura del modelo se puede ver en la figura 1.

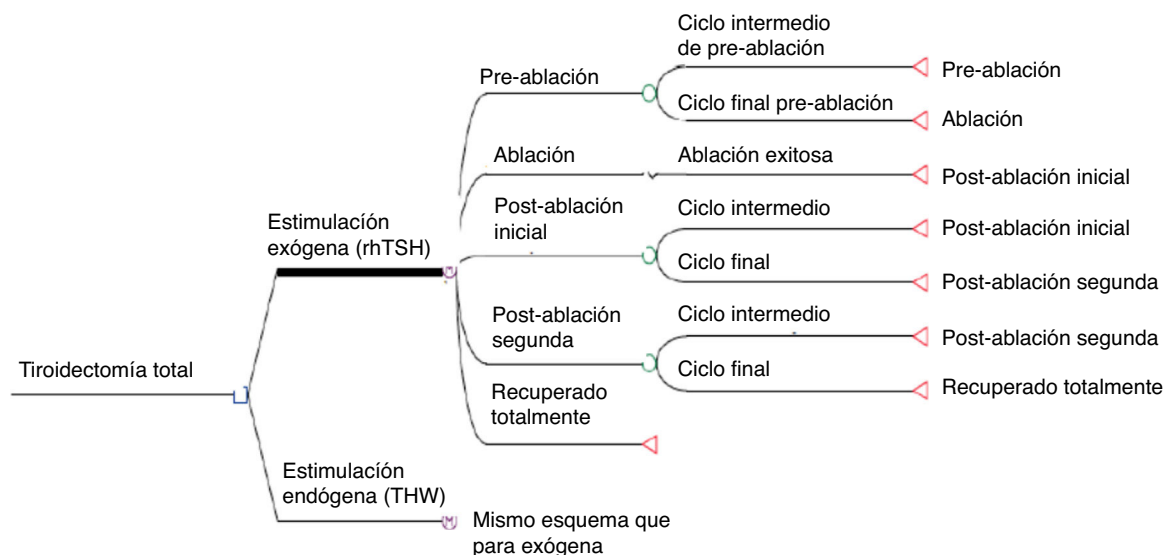
## Encuesta de tratamiento en hospitales españoles

Se realizó una encuesta en España, incluyendo 20 centros públicos y privados (tabla 1), en la que participaron médicos especialistas en endocrinología, medicina nuclear y cirugía para establecer la práctica actual de la ablación de radioyodo (a altas y bajas dosis) en cáncer de tiroides bien diferenciado y poder así obtener datos necesarios para el modelo económico (tabla 2).

La encuesta fue desarrollada por Optum™ Australia, quien también realizó el análisis de datos. Respondieron 17 médicos especialistas con un total de 1.841 pacientes de nuevo diagnóstico de cáncer de tiroides tratados con ablación con radioyodo cada año. De media, el 31% (rango: 0-95%) de esos pacientes recibieron THW.

## Parámetros clínicos incluidos en el modelo y pesos de uso

Los parámetros clínicos del modelo se basan en el ensayo clínico aleatorizado pivotal<sup>10</sup> y en otros estudios publicados y son los siguientes:



**Figura 1.** Esquema de la estructura del modelo económico global.  
rhTSH: tirotropina humana recombinante; THW: retirada de hormonas tiroideas.

**Tabla 1**  
Relación de centros a los que se les envió la encuesta

Num.	Nombre del centro
1	Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba
2	Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga
3	Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada
4	Hospital Universitario de la Paz, Madrid
5	Hospital Virgen de la Victoria, Málaga
6	Hospital Clínico San Carlos, Madrid
7	Hospital Virgen de la Candelaria, Tenerife
8	Hospital General Yagüe, Burgos
9	Hospital Universitario de Canarias
10	Hospital 12 de Octubre, Madrid
11	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
12	Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo
13	Hospital Cruces, Barakaldo
14	Hospital de Navarra, Pamplona
15	Hospital de la Fe, Valencia
16	Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia
17	Hospital Provincial de Castellón
18	Hospital Universitario Mutua de Terrassa
19	Hospital Santa Lucía, Cartagena
20	Hospital Dr. Peset, Valencia

#### Probabilidad de éxito del tratamiento de ablación

El modelo asume que el éxito de la ablación para ambas modalidades de estimulación es del 100% de acuerdo con los resultados de Pacini et al.<sup>10</sup>.

#### Intervalo de tiempo entre la tiroidectomía y la ablación con radioyodo

El intervalo entre la tiroidectomía y la ablación para el brazo THW se basó en los resultados de la encuesta española (media de 3,8 semanas) y los datos del estudio de Emmanouilidis et al.<sup>13</sup> (media de 4,6 semanas).

Para el brazo rhTSH, el modelo utiliza una semana de acuerdo con publicaciones<sup>13,20</sup> que indican que la ablación se realiza de forma más cercana en el tiempo a la tiroidectomía, ya que los pacientes no necesitan esperar varias semanas para que aumente su TSH, y porque el objetivo es eliminar cualquier remanente de cáncer tan pronto como sea posible para disminuir la probabilidad de metástasis y de acuerdo con el estudio de Emmanouilidis et al.<sup>13</sup>, en el que el tiempo medio entre cirugía y ablación fue de una semana para los pacientes tratados con rhTSH.

#### Tiempo de hospitalización en habitación de terapia metabólica

##### • A dosis alta:

El tiempo medio para el brazo THW, según la encuesta española, fue de 2,69 días tras el tratamiento a dosis alta.

Según Borget et al.<sup>23</sup>, el tiempo de permanencia en habitación de terapia metabólica tras la ablación a dosis alta en pacientes tratados con rhTSH es de 27 h (1,12 días), menor que en los sometidos a THW, debido al aclaramiento más rápido de <sup>131</sup>I en los primeros<sup>10,20,25</sup>. Aplicando esta diferencia, el tiempo estimado de permanencia en una habitación de terapia metabólica para pacientes que reciben alta dosis de radioyodo en el brazo rhTSH es de 1,57 días.

##### • A dosis baja:

El tiempo medio para el brazo THW, según la encuesta española, fue de 1,19 días tras el tratamiento a dosis baja. Mallick et al.<sup>6</sup> observaron que no había diferencia en el tiempo de estancia entre pacientes estimulados con rhTSH y con THW, por lo que el tiempo estimado para los pacientes del brazo rhTSH fue también de 1,19 días para el cálculo del caso basal.

##### • Para tener en cuenta la incertidumbre de la duración de la estancia estimada, se realizaron varios test de sensibilidad:

- Incluyendo el cálculo de la estancia basado en el umbral de radiación para el alta informado en la encuesta y la relación entre la concentración de yodo residual y los tiempos mostrados por Borget et al.<sup>23</sup>.
- Modificando los umbrales para el alta y asumiendo una estancia igual en ambos brazos de tratamiento.

#### A tener en cuenta

- No se ha proporcionado un coste independiente a la gestión de residuos radioactivos, sino que se asume que el coste está incluido en la tarifa por la ablación y/o estancia en habitación de terapia metabólica.
- El modelo asume que, como media, los pacientes pierden 11 días de trabajo en el brazo THW debido a los síntomas hipotiroideos, mientras que en el brazo rhTSH pierden 5,5 días. Estos valores se usan para calcular los costes de productividad a nivel social combinándolos con la pérdida de salario nacional medio. Estos costes de productividad no se incluyen en el análisis económico y se exploran solo en los test de sensibilidad.

**Tabla 2**  
Parámetros clínicos y pesos de uso asociados en el modelo económico

Parámetro clínico	rhTSH	THW	Fuente
<b>Tasa de éxito de la ablación con radioyodo (%)</b>	100%	100%	Pacini et al., 2006 <sup>10</sup>
<b>Tiempo en cada estado de salud (semanas)</b>			
Pre-ablación	1 sem	3,8 sem	Encuesta española de tratamiento Discusión con expertos de otros países
Ablación	1 sem	1 sem	
Período inicial post-ablación	4 sem	4 sem	
Segundo período post-ablación	4 sem	4 sem	
Recuperación total	7 sem	4,2 sem	
<b>Estancia hospitalaria en habitación de terapia metabólica (días)</b>			
<i>Umbral de radiación para el alta: 5,4 mCi</i>			
Ablación a dosis alta (100 mCi)	2,90 días	3,29 días	Borget et al., 2008 <sup>23</sup>
Ablación a dosis baja (30 mCi)	0,87 días	0,99 días	
<i>Umbral de radiación para el alta: 10,8 mCi</i>			
Ablación a dosis alta (100 mCi)	2,02 días	2,59 días	
Ablación a dosis baja (30 mCi)	0,61 días	0,78 días	
<i>Umbral de radiación para el alta: 20 mCi</i>			
Ablación a dosis alta (100 mCi)	1,09 días	1,73 días	
Ablación a dosis baja (30 mCi)	0,33 días	0,52 días	
<i>Umbral de radiación para el alta: 40 mCi</i>			
Ablación a dosis alta (100 mCi)	0,29 días	0,72 días	
Ablación a dosis baja (30 mCi)	0,09 días	0,22 días	
<b>Pesos de uso utilizados en cada período de estado de salud</b>			
Pre-ablación (PA)	0,714	0,548	Peso PA - 0,1 <sup>24</sup> (Peso RT + peso PIPA)/2 <sup>24</sup>
Ablación (A)	0,614	0,488	
Período inicial post-ablación (PIPA)	0,712	0,637	
Segundo período post-ablación (SPPA)	0,856	0,819	
Recuperación total (RT)		1,00	Por convención

### Pesos de uso o utilidad

El tiempo que se pasa en el modelo se ajusta por la calidad utilizando «pesos de uso».

Los pesos de uso que se aplican en el modelo económico se basan en los datos del SF-36 recogidos durante el ensayo controlado aleatorizado pivotal<sup>10</sup>. Estos datos se han transformado a pesos de uso SF-6D AVAC según la metodología de Brazier et al.<sup>26</sup>. La diferencia en calidad de vida entre los pacientes tratados con rhTSH y los que reciben THW medida mediante puntuación de la escala SF-36 quedó patente en el estudio de Schroeder et al.<sup>9</sup> y es consecuencia de los síntomas asociados al hipotiroidismo en los pacientes tratados con THW.

Como el modelo económico consiste en 4 estados de salud para cada uno de los brazos de análisis y un último estado de salud común para ambos, en el modelo se incorporan un total de 9 pesos de uso. Los pesos de uso para los períodos pre-ablación y el período inicial post-ablación se toman directamente de los datos del informe del ensayo clínico pivotal THYR-008<sup>24</sup>. Los pesos de uso de la ablación se basan en los de pre-ablación quitando 0,1 en cada brazo para reflejar la pérdida de calidad de vida que el paciente puede sentir como consecuencia del procedimiento de ablación y el tiempo asociado hospitalizado.

El segundo período post-ablación se incorpora al modelo para suavizar el período de recuperación y que los pesos de uso no aumenten bruscamente del período inicial post-ablación al de recuperación total. La recuperación total se define como salud perfecta y por tanto se le otorga el valor de 1. Como 1 puede no representar a la población general, que tendría un valor ligeramente menor, se usa el valor de 0,929 en el análisis de sensibilidad.

Los parámetros y «pesos de uso» del modelo están resumidos en la [tabla 2](#).

### Uso de recursos y coste asociado

Los recursos y costes en España están resumidos en la [tabla 3](#) y los costes aplicados a cada brazo del modelo económico se presentan en la [tabla 4](#).

**Tabla 3**

Costes unitarios utilizados en la evaluación económica

Recurso	Coste unitario (€)
<i>Dosis de <sup>131</sup>I para el tratamiento ablativo post-tiroidectomía del cáncer de tiroides</i>	
30 mCi	65,11
100 mCi	217,04
<i>Rastreo de cuerpo entero usando radioyodo</i>	238,99
<i>1 día de hospitalización para pacientes que reciben ablación con radioyodo</i>	1.733,01
<i>Visita al especialista (médico nuclear)</i>	129,94
<i>Visita al especialista (visita de seguimiento)</i>	65,76
<i>Visita a la enfermera</i>	17,37
<i>Visita al médico de AP</i>	59,64
<i>Visita al médico AP (visita de seguimiento)</i>	29,14
<i>Test de cuantificación de TSH</i>	16,37
<i>Recuento de tiroglobulina sérica</i>	23,05
<i>Test antigénico</i>	14,14
<i>Coste de T4 (100 µg; 1 gragea)</i>	0,03
<i>Coste de T3 (20 µg; 1 gragea)</i>	0,16
<i>rhTSH (1 kit de 2-viales de Thyrogen®)</i>	807,29

AP: atención primaria; rhTSH: tirotrópina alfa (Thyrogen®); T3: liotironina sódica; T4: levotiroxina.

Las principales diferencias entre los 2 brazos de tratamiento son la presencia de rhTSH y su administración (2 visitas de la enfermera para las 2 inyecciones) como mayor coste en el brazo rhTSH frente al THW y el menor coste de tiempo en la habitación de terapia metabólica en el brazo rhTSH frente al THW durante el estado de salud de la ablación.

Para el coste de hospitalización en una habitación de terapia metabólica, se utilizó el coste de estancia en una unidad de medicina nuclear, lo que proporciona un coste algo mayor que el asumido en otros países, por eso se comprobó el efecto de esta asunción con un test de sensibilidad utilizando un valor de coste menor (la mitad).

El coste de ablación se calculó usando el precio medio de 2 dosis de <sup>131</sup>I comercializados. Usando los niveles de radiación de cada dosis (ES CIS.Bio international, 111 MBq/mL–1 vial/15 mL; GE Healthcare, 925 MBq–1 vial/10 mL), se calculó el coste medio

**Tabla 4**  
Costes aplicados en ambos brazos de tratamiento (estimulación exógena [rhTSH] y endógena [THW]) – modelo para España

Período	Recurso	Coste unit.(€)	Cantidad		Coste total (€)		Coste por período (€)		
			rhTSH	THW	rhTSH	THW	rhTSH	THW	
Pre-ablación rhTSH: 1 semana THW: 3,8 semanas	Terapia T4	0,03	7	–	0,19	–			
	<sup>a</sup> Test de TSH	53,56	1	1	53,56	53,56			
	Especialista (1.ª visita)	129,94	1	1	129,94	129,94	1.091,48	253,31	
	Especialista (visitas subsiguientes)	65,76	1	1	65,76	65,76			
	Visitas de la enfermera	17,37	2	–	34,74	–			
	rhTSH (Thyrogen <sup>®</sup> )	807,29	1	–	807,29	–			
	Especialista (visita manejo síntomas)	65,76	–	<sup>c</sup> 0,04	–	2,69			
	Médico AP (visita manejo síntomas)	29,14	–	<sup>c</sup> 0,05	–	1,32			
	Terapia T3	0,02	–	<sup>d</sup> 2,11	–	0,04			
	Ablación (1 semana)	<sup>b</sup> Dosis ablativa de radioyodo 100 mCi	217,04			217,04	217,04		
30 mCi		65,11			65,11	65,11			
Terapia T4		0,03	7	–	0,19	–	100 mCi: 3.301,06	100 mCi: 5.250,50	
<sup>b</sup> Estancia hospitalaria		1.733,01	1,57	2,69	2.713,32	4.662,95			
Cantidad tras 100 mCi			1,19	1,19	2.055,06	2.055,06			
Cantidad tras 30 mCi									
Visita al especialista		65,76	2	2	131,52	131,52	30 mCi: 2.490,87	30 mCi: 2.490,68	
Rastreo corporal entero con radioyodo		238,99	1	1	238,99	238,99			
Post-ablación (4 semanas) × 2 periodos de post-ablación		Terapia T4	0,03	56	56	1,52	1,52	67,28	67,28
		Visita al especialista	65,76	1	1	65,76	65,76		
Recuperación total rhTSH: 7 semanas THW: 4,2 semanas	Terapia T4	0,03	49	29,38	1,33	0,80	1,33	0,80	
							Total 100 mCi: 4.461,15 30 mCi: 3.650,97	Total 5.571,89 2.812,07	

AP: atención primaria; rhTSH: TSH recombinante humana; T3: liotironina; T4: levotiroxina; TSH: hormona estimulante del tiroides o tirotropina; THW: retirada de hormonas tiroideas.

– No aplica a ese brazo de tratamiento.

<sup>a</sup> Incluyendo cuantificación de TSH, recuento de tiroglobulina y test antigénico.

<sup>b</sup> El precio de la dosis y la longitud de la estancia hospitalaria cambian según sea la dosis 100 o 30 mCi (son excluyentes y se contabilizan los costes para una u otra).

<sup>c</sup> La proporción de visitas al médico AP o especialista se pondera por el número de pacientes, según datos del cuestionario (4 y 5%, respectivamente).

<sup>d</sup> La proporción de pacientes que toman T3 = 14,5% × 7 días × n.º medio de semanas que toma T3 (2,08 semanas; según respuestas de la encuesta).

por megabecquerelio y se convirtió a coste medio por milicurio (37 MBq = 1 mCi), que fue de 2,17 €/mCi y se aplicó a las dosis de 30 mCi (1.110 MBq) y de 100 mCi (3.700 MBq).

De la encuesta efectuada en España, sabemos que del total de los 1.841 pacientes diagnosticados *de novo* con cáncer de tiroides y tratados con ablación con radioyodo cada año, la proporción media de pacientes a quienes se retira la terapia hormonal con T4 inmediatamente tras la tiroidectomía en preparación para la ablación es del 31,6% (rango: 0-95%) y que el protocolo para dicha retirada es el más frecuentemente utilizado: los pacientes discontinúan la terapia con T4 durante 4-6 semanas tras la tiroidectomía y, en ocasiones, reciben tratamiento con liotironina (T3) para minimizar los síntomas del hipotiroidismo o se requiere que alcancen un nivel mínimo de TSH en suero (por ejemplo >25 mU/L) antes de la administración de radioyodo.

De la encuesta se supo que para pacientes estimulados por THW, el test de cuantificación de TSH se hace una vez a las 4 semanas tras la retirada de T4 y si no ha alcanzado el valor necesario para la ablación, se vuelve a medir después de una semana. Como la duración del estado de pre-ablación para THW es de aproximadamente 4 semanas (3,8 semanas) según la encuesta de tratamiento, solo se incluye un test de TSH en el estado de pre-ablación.

La encuesta también reveló que un porcentaje de los pacientes THW necesitarían tratamiento de un médico de atención primaria (4,52%) o especialista (4,09%) por los síntomas relacionados con el hipotiroidismo. Estas tasas fueron ponderadas por la proporción de pacientes tratados según lo que se informó en el cuestionario antes de aplicarse al modelo.

El coste de rhTSH utilizado en el modelo se basa en 2 inyecciones intramusculares consecutivas (separadas por 24 h) de 0,9 mg, 24 h

**Tabla 5**  
Resultados del caso basal y análisis de sensibilidad en términos de ratio de coste-efectividad incremental (ICER)

Modelo	Ajustes del modelo	Coste (€) incremental	AVAC incremental	ICER (€/AVAC)
<b>Caso basal</b>		-614,16	0,048	Dominante
<i>Costes indirectos</i>				
A1. Incluyendo costes indirectos como la pérdida de productividad	40,59€ añadido al estado pre-ablación	-874,05	0,048	Dominante
<i>Asunciones relacionadas con la duración de la estancia en habitación de terapia metabólica</i>				
A2. Asumiendo una diferencia de 27 h en la hospitalización entre los 2 brazos de tratamiento para dosis alta y baja	rhTSH (100 mCi): 1,57->1,57 d rhTSH (30 mCi): 1,19->0,06 d THW (100 mCi): 2,69->2,69 d THW (30 mCi): 1,19->1,19 d	-993,87	0,048	Dominante
A3. Asumiendo que no hay diferencia en la duración de la hospitalización entre los brazos de tratamiento para dosis alta y baja	rhTSH (100 mCi): 1,57->2,69 d rhTSH (30 mCi): 1,19->1,19 d THW (100 mCi): 2,69->2,69 d THW (30 mCi): 1,19->1,19 d	-950,45	0,048	Dominante
A4. Asumiendo que se requiere hospitalización tras la ablación hasta que los niveles de radiación bajan a <5,4 mCi	rhTSH (100 mCi): 1,57->2,902 d rhTSH (30 mCi): 1,19->0,871 d THW (100 mCi): 2,69->3,285 d THW (30 mCi): 1,19->0,986 d	370,78	0,048	7.721,52
A5. Asumiendo que se requiere hospitalización tras la ablación hasta que los niveles de radiación bajan a 10,8 mCi en todos los pacientes	rhTSH (100 mCi): 1,57->2,021 d rhTSH (30 mCi): 1,19->0,606 d THW (100 mCi): 2,69->2,591 d THW (30 mCi): 1,19->0,777 d	90,72	0,048	1.889,18
A6. Asumiendo que se requiere hospitalización tras la ablación hasta que los niveles de radiación bajan a 20 mCi en todos los pacientes	rhTSH (100 mCi): 1,57->1,091 d rhTSH (30 mCi): 1,19->0,327 d THW (100 mCi): 2,69->1,728 d THW (30 mCi): 1,19->0,518 d	-200,04	0,048	Dominante
A7. Asumiendo que se requiere hospitalización tras la ablación hasta que los niveles de radiación bajan a 40 mCi en todos los pacientes	rhTSH (100 mCi): 1,57->0,286 d rhTSH (30 mCi): 1,19->0,086 d THW (100 mCi): 2,69->0,717 d THW (30 mCi): 1,19->0,215 d	-299,00	0,048	Dominante
A8. Aumentando la duración del estado «pre-ablación» en el brazo rhTSH a 2 semanas, lo que disminuye el estado «recuperado» en una semana	Estado de pre-ablación en el brazo rhTSH: 1 sem->2 sem	-595,89	0,048	Dominante
<i>Valores de peso</i>				
A9. Reduciendo la diferencia de utilidad incremental en el estado «pre-ablación» en 50% (es decir, incrementando la utilidad del hipotiroidismo de 0,548 a 0,631)	Utilidad del estado «pre-ablación»: 0,548->0,631	-614,16	0,039	Dominante
A10. Reduciendo la diferencia en utilidad incremental en el estado «recuperado»	Utilidad del estado «recuperado»: 1->0,929	-614,16	0,043	Dominante
<i>Coste de hospitalización en habitación de terapia metabólica</i>				
A11. Aumentando el coste de hospitalización	Coste de hospitalización: 1.733,01->866,51€	168,14	0,048	3.501,52

AVAC: años de vida ajustados por calidad; d: día; ICER: ratio de coste-efectividad incremental; mCi: milicurio; rhTSH: tiotropina humana recombinante; sem: semana; THW: retirada de hormonas tiroideas.

antes de la administración del radioyodo. No se requiere monitorización posterior a la inyección de rhTSH.

## Resultados

El coste medio de utilizar estimulación exógena mediante la administración de rhTSH previa a la ablación con radioyodo en el contexto de la práctica clínica española es de 4.508,55€ y es menor que el de la estimulación endógena (THW), de 5.122,72€, lo que supone una diferencia incremental de coste de -614,16€ al utilizar estimulación exógena. Además, la utilización de rhTSH se asocia con una mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, y la cantidad de AVAC ganados (0,281) en comparación con los ganados mediante THW (0,233) supone una diferencia incremental de 0,048. Por tanto, la estimulación exógena proporciona una mejora mayor en AVAC a un coste menor para el sistema sanitario español y superior a la estimulación endógena (tabla 5), con un valor ICER de -12.795€/AVAC.

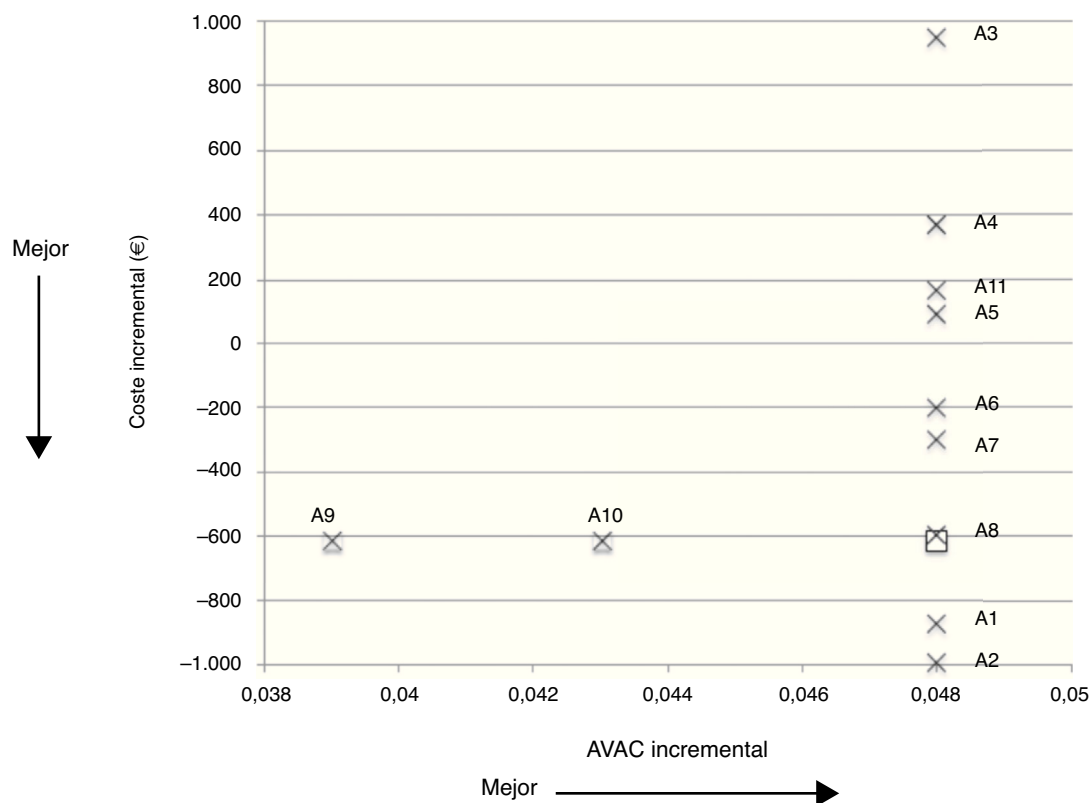
El resultado en ICER de distintos análisis de sensibilidad para probar el efecto de alterar alguna de las asunciones clave e identificar las variables que más afectan al modelo se muestran en la tabla 5 y en la figura 2. Estos análisis de sensibilidad univariados muestran que el modelo es más sensible a la diferencia en la duración de la

hospitalización entre los brazos de tratamiento; de modo que el asumir que no existe diferencia en la duración de la hospitalización entre los 2 tratamientos a ninguna de las dosis (A.3) incrementaría mucho el coste a igual valor de AVAC (tabla 5).

Para demostrar el efecto combinado de las asunciones mencionadas se realizó un análisis multivariable. Se combinó la no diferencia en la duración de la hospitalización entre rhTSH y THW (A.3) con la reducción de la diferencia incremental en el estado «pre-ablación» en 50% (A.9) y con la reducción de la diferencia incremental de utilidad en el estado «recuperado» (A.10). Todas las combinaciones de 2 de estas 3 asunciones resultaron en un aumento del ICER en comparación con el caso basal, y la combinación de las 3 resultó en el ICER máximo de 28.296€/AVAC. Tanto los análisis de sensibilidad univariados como multivariable demuestran que el resultado es consistente.

## Discusión

El análisis de coste-efectividad compara el coste y el efecto clínico de distintas intervenciones alternativas, para determinar cuál es mejor desde un punto de vista económico y clínico<sup>27</sup>. Este análisis realizado para comparar la estimulación de TSH exógena (con rhTSH) o endógena (con THW) previa a la ablación con radioyodo



**Figura 2.** Caso basal y análisis univariados de sensibilidad.

El caso base está representado por un cuadrado y todos los análisis de sensibilidad por una cruz. A1: costes indirectos; A2: diferencia de 27 h en la hospitalización entre los 2 brazos; A3: sin diferencias en la duración de la hospitalización; A4: hospitalización tras la ablación hasta que los niveles de radiación bajan a < 5,4 mCi; A5: hospitalización tras la ablación hasta que los niveles de radiación bajan a 10,8 mCi; A6: hospitalización tras la ablación hasta que los niveles de radiación bajan a 20 mCi; A7: hospitalización tras la ablación hasta que los niveles de radiación bajan a 40 mCi; A8: duración del estado «pre-ablación» en el brazo rhTSH = 2 semanas; A9: utilidad del hipotiroidismo = 0,631; A10: utilidad del estado «recuperado» = 0,929; A11: coste de hospitalización = 866,51 €; AVAC: años de vida ajustados por calidad.

ha demostrado que los beneficios sanitarios derivados del uso de rhTSH en la preparación para la ablación suponen un ahorro de coste de 614,16€, además de un beneficio adicional en AVAC de 0,048 en comparación con la retirada de hormonas tiroideas; es decir, que la terapia con rhTSH en preparación para la ablación con radioyodo es dominante sobre la retirada de hormonas tiroideas en términos de ICER.

Los análisis de sensibilidad demostraron que el caso base y las conclusiones del mismo son consistentes. Los análisis univariados indican que el modelo es más sensible a las diferencias en la duración de la hospitalización en habitación de terapia metabólica, de modo que al anular esta diferencia entre rhTSH y THW no solo a dosis de 30 mCi (1.110 MBq), como había sido observado por Mallick et al.<sup>6</sup>, sino también a altas dosis (A.3), el ICER presentó el valor más alto de todos hasta los 19.793 €/AVAC. Sin embargo, se ha demostrado que la eliminación de <sup>131</sup>I cuando los pacientes se preparan con rhTSH es más rápida que cuando se preparan con THW<sup>10,20,25</sup>, así pues lo más probable es que la estancia de los pacientes en el primer caso sea más corta que en el segundo, especialmente si tenemos en cuenta la alta proporción de pacientes que se tratan con dosis altas en España.

Por otro lado, el aplicar la diferencia de 27 h entre los tratamientos también en caso de dosis bajas de radioyodo (A.2) no tuvo mucho impacto en el modelo de costes, ya que la proporción de pacientes en España tratados con una dosis de 30 mCi (1.110 MBq) es baja (19,4%), de modo que la terapia con rhTSH siguió siendo superior a THW aunque el ahorro en coste fue un poco mayor. Los médicos que respondieron a la encuesta de tratamiento indicaron que el valor de 20 mCi (74 MBq) es el que se utiliza más a menudo en España para el alta de los pacientes y al realizar el análisis con

este valor (A.6), se vio que la terapia con rhTSH seguía siendo superior a la de THW. A pesar de que este umbral de 20 mCi (740 MBq) ha sido el que los participantes en la encuesta reflejaron, debemos hacer constar que el Foro de Protección Radiológica en Medio Sanitario (Consejo de Seguridad Nuclear, Sociedad Española de Física Médica y Sociedad Española de Protección Radiológica, Octubre 2011) recoge recomendaciones para unificar los criterios de alta de los pacientes tratados con <sup>131</sup>I, estableciendo la tasa de dosis equivalente < 40 mSv/h a 1 m (21,6 mCi/800 MBq) con nivel para poder realizar el alta del paciente tratado. Aunque directamente no es el objeto del presente estudio, este dato abre la necesidad de unificación de los parámetros empleados en los distintos centros sanitarios españoles para el nivel de dosis equivalente requerido para el alta del paciente que ha recibido <sup>131</sup>I. Por otro lado, tal como establece el propio documento citado, no determina una posición reguladora, ni establece requisitos, por lo que no son de obligada adopción por las instalaciones o los profesionales implicados.

Los costes en término de pérdida de productividad no fueron incluidos en el modelo del caso base, pero hay múltiples estudios que muestran la disminución de productividad y aumento de absentismo laboral debido al estado de hipotiroidismo<sup>28,29</sup>. Hay que tener en cuenta que esta enfermedad afecta a una población relativamente joven y activa, y por tanto la pérdida de productividad es importante. Los pacientes con estimulación exógena pueden obviar los síntomas de hipotiroidismo y por tanto su absentismo laboral es menor en comparación con los pacientes con estimulación endógena<sup>10</sup>, lo que redundará en un ahorro económico, tal y como se aprecia en el análisis de sensibilidad correspondiente, donde el ahorro del caso basal aumenta a 874,05 € cuando se tiene en cuenta esta pérdida (A.1). El modelo americano, que es muy diferente al

nuestro, entre otras cosas porque los pacientes no son hospitalizados de forma rutinaria tras la ablación, es muy sensible al tiempo de absentismo laboral, y el uso de rhTSH en ese modelo solo llega a ser coste-efectivo cuando existe una diferencia de 9 días de absentismo laboral entre el grupo rhTSH (2 días) y THW (11 días)<sup>30</sup>.

Cuando se utiliza estimulación exógena, el tiempo entre cirugía y ablación puede acortarse, pero incluso si se incrementase a 2 semanas (A.8), la diferencia de costes entre las 2 intervenciones seguiría siendo similar a la del caso base y por tanto la terapia con rhTSH seguiría siendo superior. Es importante destacar que al utilizar estimulación exógena, además de que el tiempo entre cirugía y ablación puede acortarse, como no hay que esperar a que la TSH aumente de forma natural, se puede anticipar con mayor precisión cuándo se realizará la ablación, con las subsecuentes ventajas prácticas en cuanto a la disposición de camas y habitaciones de terapia metabólica; lo que no ha sido incluido en este modelo económico.

Aunque la combinación de asumir que no hay diferencia en la duración de la hospitalización entre los brazos de tratamiento para dosis alta y baja (A.3), que la utilidad del hipotiroidismo es de 0,631 (A.9) (A.3, A.9 y A.10) y que la del estado «recuperado» es de 0,929 (A.10), en el modelo multivariable resultó en un ICER muy alto comparado con el caso base, y la posibilidad de que se produzcan las 3 asunciones es mínima. Por un lado, se ha demostrado que no es posible que la duración de la hospitalización sea la misma en ambos brazos de tratamiento a dosis altas. Por otro, la prevención del hipotiroidismo cuando se trata con rhTSH durante el estado de «pre-ablación» hace que exista una diferencia de utilidad mayor entre los 2 brazos de tratamiento, ya que la aparición de hipotiroidismo en el brazo THW disminuye la calidad de vida de esos pacientes, no solo por los efectos físicos que provoca, sino también por las graves secuelas psicológicas que produce en unos pacientes que ya estaban afectados psicológicamente tras su diagnóstico de cáncer de tiroides<sup>10,28</sup>.

Las limitaciones del estudio son las propias de los análisis de coste-efectividad. El análisis incluye un grupo hipotético de circunstancias y la exactitud de los parámetros clínicos y económicos depende de los datos disponibles en la literatura. Además, la evaluación económica depende de la transformación de los datos del SF-36 del ensayo clínico pivotal a pesos de utilidad usando el método SF-6D<sup>26</sup>, lo que podría conllevar un sesgo debido al «efecto suelo», ya que las utilidades no podrían ser menores de 0,3. Sin embargo, no es probable que esto suceda porque los pesos de uso de los estados de salud incluidos en el estudio son bastante mayores que este valor.

Este estudio sugiere una ventaja de la utilización del rhTSH no solo en AVAC sino también en coste. El modelo económico de Alemania había mostrado que los beneficios clínicos adicionales del uso de rhTSH (0,0495 AVAC) se podían obtener con un mínimo incremento en costes de 47 €/paciente (ICER = 958 €/AVAC)<sup>14</sup> y el canadiense mostró unos beneficios clínicos adicionales de 0,0576 AVAC con un coste incremental de 87 dólares canadienses/paciente (ICER = 1.520 dólares canadienses/AVAC)<sup>15</sup>. En el modelo español, en parte por el mayor coste de hospitalización y por incluir las dosis bajas de radiación además de las altas, los beneficios adicionales obtenidos con rhTSH (0,048) se obtienen a la vez que se ahorra en costes 614,16 €/paciente, lo que constata que la terapia con rhTSH es altamente coste-efectiva. Estos datos provisionales, aunque relevantes para la práctica asistencial española, deberían ser confirmados mediante un estudio realizado con datos recogidos de un mayor número de hospitales españoles.

## Conclusión

La utilización de rhTSH previa a la radioablación en España supone un ahorro de costes a la vez que una serie de beneficios de salud para el paciente, por lo que es altamente coste-efectiva.

Es necesario recoger datos de un mayor número de hospitales españoles para confirmar los datos obtenidos de este estudio.

## Financiación

Este estudio ha sido financiado por Sanofi-Genzyme, que ha financiado también al redactor médico.

## Autoría

Almudena Pardo Mateos, PhD, ha redactado el primer borrador del manuscrito.

## Conflicto de intereses

Juan A. Vallejo ha recibido retribución como speaker de Sanofi y Bayer. M. Angustias Muros ha recibido retribución como speaker de Sanofi. No se declaran conflictos de intereses en el presente trabajo.

## Bibliografía

1. Castagna MG, Cantara S, Pacini F. Reappraisal of the indication for radioiodine thyroid ablation in differentiated thyroid cancer patients. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:1087–94.
2. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81 Suppl. 1:1–122.
3. Fuster D, Halperin I, Vidal-Sicart S, Lomeña F. Nuevos aspectos de tratamiento con yodo-131 en el cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2001;48:20–6.
4. Cheng L, Liu M, Ruan M, Chen L. Challenges and strategies on radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med.* 2016;19:23–32.
5. Reiners C, Luster M. Radiotherapy: Radioiodine in thyroid cancer-how to minimize side effects. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:432–4.
6. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1674–85.
7. Fatima N, Zaman MU, Zaman A, Zaman U, Tahseen R. Comparable ablation efficiency of 30 and 100 mCi of I-131 for low to intermediate risk thyroid cancers using triple negative criteria. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:1115–8.
8. Molinaro E, Pieruzzi L, Viola D. Radioiodine post-surgical remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: News from the last 10 years. *J Endocrinol Invest.* 2012;35:16–20.
9. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Sherman SI, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:878–84.
10. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: Results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:926–32.
11. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20:173–9.
12. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:1663–73.
13. Emmanouilidis N, Muller JA, Jager MD, Kaaden S, Helfritz FA, Guner Z, et al. Surgery and radioablation therapy combined: Introducing a 1-week-condensed procedure bonding total thyroidectomy and radioablation therapy with recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:763–9.
14. Mernagh P, Campbell S, Dietlein M, Luster M, Mazzaferri E, Weston AR. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: The German perspective. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:405–14.
15. Mernagh P, Suebwongpat A, Silverberg J, Weston A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer: The Canadian perspective. *Value Health.* 2010;13:180–7.
16. Hanscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: Procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med.* 2006;47:648–54.
17. Frigo A, Dardano A, Danese E, Davi MV, Moghetti P, Colato C, et al. Chromosome translocation frequency after radioiodine thyroid remnant ablation: A comparison between recombinant human thyrotropin stimulation and prolonged levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3472–6.



18. Taieb D, Sebag F, Farman-Ara B, Portal T, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, et al. Iodine biokinetics and radioiodine exposure after recombinant human thyrotropin-assisted remnant ablation in comparison with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3283–90.
19. Vaiano A, Claudio Traino A, Boni G, Grosso M, Lazzeri P, Colato C, et al. Comparison between remnant and red-marrow absorbed dose in thyroid cancer patients submitted to <sup>131</sup>I ablative therapy after rh-TSH stimulation versus hypothyroidism induced by L-thyroxine withdrawal. *Nucl Med Commun.* 2007;28:215–23.
20. Menzel C, Kranert WT, Dohert N, Diehl M, Fietz T, Hamscho N, et al. rhTSH stimulation before radioiodine therapy in thyroid cancer reduces the effective half-life of (<sup>131</sup>I). *J Nucl Med.* 2003;44:1065–8.
21. Remy H, Borget I, Leboulleux S, Guilabert N, Lavielle F, Garsi J, et al. <sup>131</sup>I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. *J Nucl Med.* 2008;49:1445–50.
22. Vallejo Casas JA, Mena Bares LM, Galvez MA, Marlowe RJ, Latre Romero JM, Martinez-Paredes M. Treatment room length-of-stay and patient throughput with radioiodine thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer: Comparison of thyroid-stimulating hormone stimulation methods. *Nucl Med Commun.* 2011;32:840–6.
23. Borget I, Remy H, Chevalier J, Ricard M, Allyn M, Schlumberger M, et al. Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: Comparison between preparation with thyroid hormone withdrawal and thyrogen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1457–63.
24. Genzyme. THYR-008. Clinical Trial Report: A randomized, controlled, open-label, multi-national pilot study of thyroid remnant ablation comparing the safety and ablation rate following <sup>131</sup>I administration using Thyrogen® versus the safety and ablation rate following <sup>131</sup>I administration in the hypothyroid state — Final Report 2 June 2004: Genzyme; 2004.
25. Luster M, Sherman SI, Skarulis MC, Reynolds JR, Lassmann M, Hanscheid H, et al. Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1371–7.
26. Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1115–28.
27. Febrer i Carretero L, Iglesias García C, Mercadal Dalmau J, Ribera Pibernat M. Cómo entender un análisis de coste-efectividad. *Piel.* 2005;20:172–6.
28. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid.* 1997;7:613–9.
29. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: A one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid.* 2005;15:1147–55.
30. Wang TS, Cheung K, Mehta P, Roman SA, Walker HD, Sosa JA. To stimulate or withdraw? A cost-utility analysis of recombinant human thyrotropin versus thyroxine withdrawal for radioiodine ablation in patients with low-risk differentiated thyroid cancer in the United States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1672–80.