

# Adherencia al tratamiento de hormona del crecimiento biosimilar

## Adherence to biosimilar growth hormone therapy

Clara Notario Dongil, Alejandro Marcos de la Torre, María Teresa Gómez Lluch, Beatriz Proy Vega, Natalia Andrés Navarro

*Farmacia Hospitalaria. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real (España)*

### Resumen

**Antecedentes.** La medida de adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento ha sido facilitada mediante el uso de dispositivos electrónicos de autoinyección y medición. El uso del medicamento biosimilar supone un ahorro en los costes. Sin embargo, no existe dispositivo para la medida de adherencia. **Objetivo.** El objetivo del estudio fue analizar si el uso del medicamento biosimilar tuvo impacto en la adherencia. **Material y métodos.** Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo de la adherencia al tratamiento con hormona de crecimiento biosimilar. El seguimiento se realizó durante 39 meses. Para medir la adherencia, se utilizó el registro de dispensación de los pacientes y el cuestionario de adherencia de Morisky-Green-Levine. Para ayudar a su medida, se diseñó una herramienta informática que calculaba la adherencia en función de las unidades dispensadas según la dosis prescrita (miligramos) y las fechas de dispensación del tratamiento. **Resultados.** Se incluyó a 22 pacientes (67%, mujeres; 33%, hombres), con una mediana de edad de 9,5 años. Diagnósticos: déficit de hormona de crecimiento (46%), crecimiento intrau-

terino retardado (42%), hipoplasia hipofisaria (8%) y panhipopituitarismo (4%). De acuerdo con los registros de dispensación, la adherencia media estimada fue del 99%. Considerando los resultados del cuestionario, el 91% fueron cumplidores totales. **Conclusiones.** Existe la necesidad de abordar el estudio de adherencia, ya que la falta de cumplimiento afecta negativamente a la respuesta al tratamiento. El 91% y el 99% fueron adherentes según los cuestionarios y registros de dispensación, respectivamente. Basándose en los resultados, el cambio de dispositivo al medicamento biosimilar no supuso un compromiso en la adherencia.

**Palabras clave:** *Biosimilar, Adherencia, Hormona de crecimiento*

### Abstract

**Background.** Measuring adherence to growth hormone therapy has been made easier with the development of electronic self-injection and measurement devices. The use of biosimilar drugs allows savings in costs. Yet, there are no electronic devices for measuring adherence. **Objective.** The aim of the study was to analyse whether the use of a biosimilar drug had an impact on adherence. **Material and methods.** A retrospective, longitudinal and descriptive study was conducted to determine adherence in patients treated with biosimilar growth hormone over a 39-month period. To measure adherence, we used the patients' dispensing record and the Morisky-Green-Levine adherence test. Fur-

### Correspondencia:

Clara Notario Dongil  
Farmacia Hospitalaria  
Hospital General La Mancha Centro  
Avenida de La Constitución, 3, 13600  
Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España  
E-mail: cnotariod@sescam.jccm.es

thermore, a computer tool was designed to calculate adherence, based on units dispensed according to the prescribed dose (in milligrams) and treatment dispensing dates. **Results.** During the study period, 22 patients under treatment were analysed (67% women, 33% men), the median age being 9.5 years. Diagnoses: growth hormone deficiency (46%), intrauterine growth retardation (42%), pituitary hypoplasia (8%), panhypopituitarism (4%). According to the dispensing records, the estimated mean adherence was 99%. According to the results of the questionnaire, 91% were fully compliant. **Conclusions.** There is a need to approach the study of adherence, as non-compliance has negative effects on the treatment response. Out of the total number of patients, 91% and 99% adhered to their therapy according to the questionnaires and dispensing records, respectively. Based on the results, changing the administration device did not lead to any compromise in adherence.

**Key Words:** *Biosimilar, Adherence, Growth hormone*

## Introducción

El déficit de hormona de crecimiento (HC) constituye una afección producida por la ausencia o disminución de la secreción de HC que desencadena una serie de anomalías en el individuo que lo presenta. Su tratamiento se basa en el reemplazo hormonal mediante medicamentos que contienen la HC.

En la actualidad, las indicaciones aprobadas en ficha técnica de la HC biosimilar<sup>(1)</sup> en lactantes, niños y adolescentes son trastornos del crecimiento debidos o asociados a: déficit de la secreción de HC, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, trastorno del crecimiento en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional y síndrome de Prader-Willi. En España, están autorizados numerosos dispositivos para la administración de HC, como plumas, jeringas con agujas para la administración, jeringas precargadas y dispositi-

vos electrónicos. Estos últimos proporcionan datos más objetivos en relación con la monitorización de la adherencia<sup>(2)</sup>. La HC biosimilar (Omnitrope®) presenta un sistema de pluma recargable como dispositivo para la administración, lo que, *a priori*, puede afectar a la adherencia por no tratarse de un dispositivo electrónico que proporcione un registro de administración verídico del paciente. La HC es un medicamento de uso hospitalario, dispensado en los servicios de farmacia de los hospitales. Los criterios de uso en España se evalúan y autorizan por los comités asesores de la HC. Para garantizar la eficacia de esta terapia, es fundamental considerar la adherencia como premisa para alcanzar objetivos terapéuticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el término adherencia como «*el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario*»<sup>(3)</sup>.

Dicha adherencia suele verse afectada, sobre todo, en tratamientos de larga duración<sup>(4)</sup>, como la HC. La OMS estima que el promedio de adherencia para tratamientos crónicos en pacientes de países desarrollados es del 50%<sup>(3)</sup>. Asegurar una correcta adherencia supone, por tanto, un desafío para el profesional sanitario, pues requiere una constante y correcta monitorización, y es necesario el desarrollo de estrategias para garantizar así resultados óptimos en los pacientes.

Son muchos los factores que pueden afectar de manera directa a la adherencia al tratamiento en los pacientes pediátricos en tratamiento con HC<sup>(5)</sup>. Estos factores se enuncian en la [Tabla 1](#).

Existen varios métodos para monitorizar la adherencia terapéutica, como la determinación de concentraciones plasmáticas del fármaco, los registros de dispensación de farmacia, el recuento de medicación sobrante, los dispositivos electrónicos o los

**Tabla 1.** Factores que influyen en la adherencia al tratamiento.

<b>Relacionados con el paciente</b>	Edad, nivel educativo, marco social y cultural, carácter del individuo
<b>Relacionados con el fármaco</b>	Complejidad del tratamiento, reacciones adversas, características intrínsecas del fármaco (vía de administración, forma farmacéutica...)
<b>Relacionados con la propia patología</b>	Enfermedades crónicas
<b>Relacionados con el personal sanitario</b>	Mala comunicación, explicación insuficiente sobre la patología o el tratamiento, tiempo insuficiente

cuestionarios de adherencia realizados a pacientes<sup>(6)</sup>. Debido a las limitaciones que presentan estos métodos de monitorización de adherencia de forma aislada, es necesaria la combinación de varios de ellos para conseguir una mayor fiabilidad de los resultados<sup>(7)</sup>.

## Material y métodos

Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo, durante un período de 39 meses de seguimiento, cuyo objetivo fue conocer el grado de adherencia terapéutica en pacientes pediátricos en tratamiento con HC biosimilar (Omnitrope®) de la Unidad de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel. La población de estudio fueron todos los pacientes pediátricos tratados con HC biosimilar (Omnitrope®) que recogían medicación en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del hospital. Los pacientes que iniciaban tratamiento con HC lo hacían con la HC biosimilar (Omnitrope®) de acuerdo con los protocolos del centro sobre el uso de medicamentos biosimilares, siempre bajo prescripción del médico responsable y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, que establece la prescripción del medicamento biológico por marca comercial con el objetivo de asegurar la trazabilidad en los tratamientos<sup>(8)</sup>. La prescripción de Omnitrope® se mantuvo durante todo el periodo de estudio y permanece vigente en el momento de la elaboración del manuscrito. Además, se realizó formación a los padres/tutores en torno al medicamento y su sistema de administración.

Para estimar la adherencia al tratamiento, se utilizaron dos métodos: los registros de dispensación y la realización de cuestionarios de adherencia cumplimentados por los progenitores y/o tutores de los pacientes debido a su temprana edad y a que eran ellos los que supervisaban o realizaban la administración en la mayoría de los casos.

Las dispensaciones de cada paciente quedaron registradas en el módulo de pacientes externos del programa informático *Farmatools*® (versión 3.1), lo

que permitió calcular el porcentaje de adherencia de los pacientes. Además, se diseñó una herramienta informática que ayudaba al cálculo de la adherencia. Esta herramienta incluía las siguientes variables modificables: días prescritos de tratamiento, dosis prescrita al paciente, unidades dispensadas y fechas de dispensación. La adherencia se calculó en función de las unidades dispensadas según la dosis prescrita y las fechas de dispensación. Se tuvieron en cuenta todas las fechas de dispensación de medicación desde el inicio del tratamiento en cada paciente. La adherencia se consideró óptima si era  $\geq 95\%$ .

Para la realización de los cuestionarios de adherencia, se seleccionó el cuestionario Morisky-Green-Levine. Dicho cuestionario fue adaptado por el centro, pues el cuestionario original habla de "tomas de medicación" y no de "administraciones". El cuestionario constaba de cuatro preguntas sencillas, con respuestas dicotómicas, "sí" o "no". Además, se encuentra validado para un amplio número de patologías crónicas<sup>(9)</sup>. El cuestionario adaptado se muestra en la [Tabla 2](#). Dichos cuestionarios se realizaron de manera telefónica a los progenitores/tutores de los pacientes, de tal modo que el consentimiento informado se obtuvo de manera verbal.

Se recogieron los datos sobre la dosis en miligramos y presentación farmacéutica prescrita. Otras variables recogidas fueron: edad (estratificada en  $\leq 5$  años, de 6 a 10 años y de 11 a 16 años), sexo, indicación de tratamiento, persona que administraba la HC y duración del tratamiento. Los datos fueron obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas a través de la aplicación Mambrino XXI® y del programa de dispensación de farmacia.

Los resultados de adherencia obtenidos fueron registrados en la historia clínica informatizada de cada paciente, poniéndolo en conocimiento así al clínico responsable. Estos resultados correspondían a un único control de adherencia por paciente, que incluía los registros de dispensación correspondientes desde el inicio del tratamiento. Por otro lado, se realizó un único cuestionario por paciente.

**Tabla 2.** Cuestionario de Morisky-Green-Levine (adaptado)<sup>a</sup>.

1. ¿Deja de administrarse alguna vez el tratamiento para tratar su enfermedad?
2. ¿Se administra el medicamento a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de administrarse la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de administrarla?
<sup>a</sup> Se considera adherente si responde de forma correcta a las cuatro preguntas: no/sí/no/no

Dichos cuestionarios se efectuaron durante el mes de febrero de 2020, cerca de la fecha de finalización del estudio.

Finalmente, con el objetivo de realizar un seguimiento a largo plazo, se estableció un circuito de monitorización de la adherencia de manera anual, como medida de apoyo que contribuye al éxito terapéutico. Dicha monitorización se obtendría a partir de los registros de dispensación y la repetición del cuestionario de adherencia.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del centro hospitalario (código interno: 167-C).

## Resultados

Se incluyó a 22 pacientes tratados con HC biosimilar (Omnitrope®) que recogían medicación en la Unidad de Pacientes Externos del hospital.

Referente a las características sociodemográficas, 14 de los pacientes (64%) eran mujeres y 8 (36%) eran varones, con una mediana de edad de 9,5 años (4-16). El grupo de edad de 11 a 16 años fue el mayoritario (46%), seguido del grupo de 6 a 10 años (27%) y del grupo ≤ a 5 años (27%).

El periodo de estudio comprende de noviembre de 2016 a febrero de 2020 (39 meses). Las fechas del estudio se corresponden con la primera y la última dispensación de HC biosimilar (Omnitrope®) registradas.

Los diagnósticos de los pacientes en tratamiento fueron: déficit de HC (46%), crecimiento intrauterino retardado (CIR) (42%), hipoplasia hipofisaria (8%) y panhipopituitarismo (4%) (Figura 1).

La administración de la HC la realizaban en un 73% de los casos el familiar, en un 18% el paciente y en un 9% ambos de forma compartida (Figura 2).

En cuanto a los resultados de los cuestionarios de adherencia utilizados, considerando únicamente la pregunta relacionada con la omisión de la toma, solo el 9% refirió olvidos en alguna ocasión. Por el contrario, el 91% afirmó administrarse el tratamiento siempre. Por otro lado, el 100% de los pacientes respetaban el horario de administración del tratamiento y eran adherentes, independientemente de si se encontraban bien o se sentían mal. Dichos resultados se recogen en la Tabla 3.

Referente a los registros de dispensación, la adherencia media estimada desde el inicio de tratamiento hasta la fecha de corte en el estudio fue del 99%.

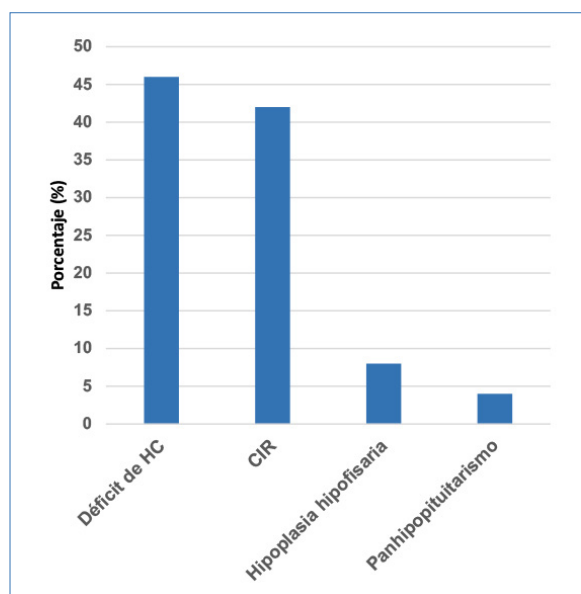


Figura 1. Diagnósticos de los pacientes en tratamiento con HC.

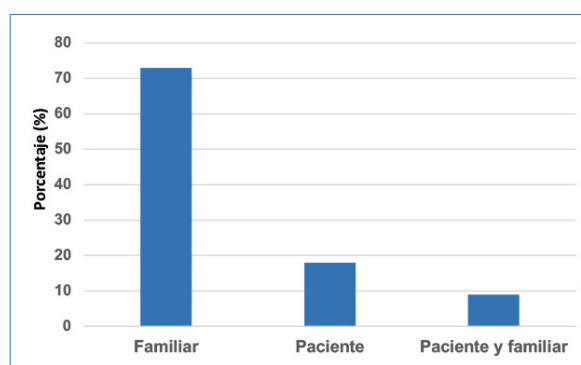


Figura 2. Administración de la HC.

## Discusión

El desarrollo del crecimiento viene determinado por distintos factores y queda regulado por distintas hormonas, entre ellas, la HC. La alteración de la talla del paciente puede estar relacionada, entre otras, con patologías endocrinológicas. En el tratamiento de talla baja se utiliza HC recombinante desde 1985<sup>(5)</sup>, autorizada en distintas indicaciones. Para alcanzar objetivos terapéuticos en los pacientes con tratamiento, es necesaria una correcta adherencia al mismo. En general, la falta de adherencia a tratamientos crónicos supone un problema prevalente en el ámbito sanitario, con consecuencias no solo clínicas, sino también económicas<sup>(10,11)</sup>.

La no adherencia se traduce en un crecimiento insuficiente, atribuido a unos peores resultados en salud en pacientes en tratamiento con HC<sup>(12)</sup>. Dado que el cumplimiento está relacionado con la efectividad del tratamiento, es crucial su continua moni-

Tabla 3. Resultados del cuestionario de Morisky-Green-Levine.

<b>Olvidos</b>	9%
<b>Adherencia al horario</b>	100%
<b>No adherencia cuando el paciente se encontraba bien</b>	0%
<b>No adherencia por mala tolerancia en el paciente</b>	0%

torización por parte del profesional sanitario. El registro de dispensación se considera uno de los métodos utilizados habitualmente para medir la adherencia terapéutica<sup>(6)</sup>. Por otra parte, el uso de cuestionarios puede considerarse como opción disponible para la monitorización de la adherencia a largo plazo<sup>(13)</sup>. El cuestionario de Morisky-Green-Levine utilizado es un cuestionario fácilmente reproducible, breve y sencillo de realizar por parte del clínico. Además, se encuentra validado para diferentes patologías crónicas<sup>(14)</sup>.

El tratamiento con HC constituye un tratamiento de larga duración. Según la bibliografía publicada, se estima una falta de adherencia al tratamiento con HC de en torno al 5-82% entre pacientes pediátricos<sup>(15)</sup>. Esta falta de adherencia supone, por tanto, un problema en el ámbito sanitario que afecta negativamente al crecimiento, lo que se traduce en un fracaso terapéutico<sup>(16)</sup>.

Los resultados de nuestro estudio muestran, sin embargo, un elevado porcentaje de cumplimiento terapéutico, con una media del 99% de adherencia según los registros de dispensación. Por otro lado, según los cuestionarios de adherencia realizados, el 91% fueron cumplidores totales del tratamiento.

La explicación derivada de la elevada tasa de adherencia obtenida en nuestro estudio puede estar relacionada con que, en la mayoría de los casos, eran los progenitores los que administraban el tratamiento, lo cual garantizaba la correcta adherencia debido al estrecho control parental. Esto podría justificar incluso el elevado grado de cumplimiento obtenido en el grupo de edad de entre 11 y 16 años, en el cual, de acuerdo con la bibliografía publicada, se encuentra un mayor fracaso en la adherencia<sup>(5)</sup>. Además, solo se realizó un único cuestionario para el estudio, lo cual puede dar lugar a su sobrestimación.

Como limitación del estudio hay que considerar que los registros de dispensación asumen la retirada de medicación equivalente a la adherencia, lo que puede producir acúmulos de esta. Se extrapola, por tanto, adherencia a la recogida de tratamiento de manera regular en el servicio de farmacia. Además, se parte de la hipótesis de que el

paciente se administra todo el tratamiento que se le dispensa, existiendo potencialmente una sobrestimación de la adherencia. Por otro lado, el cuestionario de adherencia de Morisky-Green-Levine mide la adherencia como variable dicotómica, lo que puede dar lugar, en este caso, a su infraestimación, de ahí la necesidad del uso de otros métodos añadidos para medir el cumplimiento terapéutico.

En cuanto al tipo de dispositivo de administración de la HC, hay estudios que demuestran que se trata de un factor importante en la adherencia al tratamiento<sup>(5)</sup>. En este sentido, el uso de dispositivos electrónicos de autoinyección y medición permite monitorizar la adherencia de manera efectiva y precisa, pues proporciona un registro automático del número de administraciones reales del paciente.

De acuerdo con la bibliografía publicada, existe un elevado grado de adherencia con el uso de este tipo de dispositivos<sup>(2,17)</sup>. Los resultados de nuestro estudio apuntan a una correcta adherencia con el uso de un dispositivo no electrónico. A pesar de ello, dado el pequeño tamaño muestral del estudio, no podemos extraer conclusiones firmes sobre si la adherencia se ve o no afectada por este factor.

Por otro lado, hay que considerar, además, como limitación que los dispositivos no electrónicos no garantizan la administración de la medicación por parte del paciente, a diferencia de los que sí lo son, que incluyen registros de administración reales del sujeto al que se le administra la medicación.

Debido a que la adherencia disminuye a medida que se prolonga el tiempo de tratamiento, existe la necesidad de monitorizarla a lo largo del tiempo. De ahí el motivo por el cual se estableció un circuito de monitorización en el centro, garantizando el seguimiento de los pacientes a largo plazo.

Además, sería interesante ampliar el estudio incluyendo métodos directos de monitorización de la adherencia relacionados con los resultados clínicos en los pacientes, como la velocidad de crecimiento, la talla o biomarcadores de la respuesta terapéutica.



En un sistema sanitario con recursos limitados, es necesaria la implementación de programas y estrategias que garanticen un uso correcto del medicamento. Existe la necesidad de abordar el estudio de la adherencia terapéutica, así como la puesta en marcha de diferentes estrategias para su monitorización, pues presenta un papel determinante en la eficacia de los tratamientos. En este sentido, el farmacéutico de hospital tiene un papel clave, pues son muchas las intervenciones que hay que desarrollar previas a la evaluación de los resultados en los pacientes. Además, es fundamental el desarrollo de herramientas que faciliten la monitorización de la adherencia de manera continua y sistemas de comunicación e información al clínico prescriptor. La puesta en valor de la adherencia y su monitorización sistemática son claves para alcanzar unos mejores resultados en salud.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, el sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias bibliográficas

1. AEMPS. Ficha técnica Omnitrope® [Internet]. 2011. [Citado el 10 de agosto de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/106332016/FT\\_106332016.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/106332016/FT_106332016.pdf).
2. Bozzola M, Colle M, Halldin-Stenlid M, Larroque S, Zignani M. Treatment adherence with the easypod™ growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents. *BMC Endocr Disord* 2011; 11: 4.
3. Sebaté E, editor. Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. [Citado el 18 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=0E8E4BDC67CCA8BD13AA35BB90591285?sequence=1>.
4. Cramer J, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan Z. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pr* 2008; 62: 76-87.
5. Saz-Parkinson Z, Granados M.S, Almendro Motos N, Amate Blanco J.M. Adherencia al tratamiento con Hormona de Crecimiento Recombinante en niños deficitarios: Control terapéutico e impacto económico. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III. [Internet] Madrid. 2013. [Citado el 18 de julio de 2020]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=13/01/2014-610d57425b>.
6. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber de la adherencia al tratamiento. 1ª edición. Badalona: Euromedice Vivactis; 2017.
7. Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparison of three methods to calculate adherence in patients receiving antiretroviral treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20: 484-90.
8. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Posicionamiento de la SEEP en relación a los biosimilares de la hormona de crecimiento e insulinas. [Consultado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: [https://www.seep.es/images/site/publicaciones/posicionamiento/consenso\\_Biosimilar\\_SEEP.pdf](https://www.seep.es/images/site/publicaciones/posicionamiento/consenso_Biosimilar_SEEP.pdf).
9. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2011; 51: 90-4.
10. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora [Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies]. *Aten Primaria* 2009; 41: 342-8.
11. National Council on Patient Information and Education. Enhancing Prescription Medicine Adherence: A National Action Plan [Internet]. Rockville: National Council on Patient Information and Education; 2007 38p. [Consultado el 12 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://psnet.ahrq.gov/issue/enhancing-prescription-medicine-adherence-national-plan>.

12. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract* 2008; 14: 143-54.
13. Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 1097-107.
14. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 427-45.
15. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr* 2013; 79: 189-96.
16. Acerini CL, Wac K, Bang P, Lehwalder D. Optimizing Patient Management and Adherence for Children Receiving Growth Hormone. *Front Endocrinol [Internet]*. 2017. [Consultado el 18 de agosto de 2020];8:313. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2017.00313>.
17. Loche S, Salerno M, Garofalo P, Cardinale GM, Licenziati MR, Citro G, et al. Adherence in children with growth hormone deficiency treated with r-hGH and the easypod™ device. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 1419-24.