

Evaluación del uso y manejo de la pluma Bemfola® en comparación con el de la pluma Gonal-f® y la pluma Puregon® en pacientes potenciales de FIV/ donantes de ovocitos

An evaluation by potential IVF/Donor Oocyte patients of the Use and Handling of the Bemfola® Pen compared with the Gonal-f® Pen and Puregon Pen®

Luis Alberto Quintero¹, Victoria Verdú Merino², Laura de la Fuente Bitaine³, Raúl Olivares Vela⁴, Jennifer Rayward⁵, Alejandra Torres Afonso⁶, Delia Báez Quintana⁷, Claudio Álvarez Pinochet⁸ Miguel Ángel García Giménez⁹, Ana Galindo Trías¹⁰ Julian Jenkins¹¹

¹IMER (Valencia), España; ²Ginefiv (Madrid), España; ³Hospital 12 de Octubre (Madrid), España; ⁴Barcelona IVF (Barcelona); ⁵Procreatec (Madrid), España; ⁶Hospital Materno Insular (Las Palmas de Gran Canaria), España; ⁷Hospital Universitario de Canarias (Santa Cruz de Tenerife), España; ⁸Gutenberg (Málaga), España ; ⁹Clínica Zuatzu (San Sebastián), España; ¹⁰Gravida (Barcelona) España; ¹¹Finox Biotech A.G.

RESUMEN

Antecedentes

Desde la década de los noventa, la hormona foliculoestimulante humana recombinante (hFSH-r) como Gonal-f® y Puregon®, se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la fertilidad [1]. Más recientemente se ha introducido Bemfola®, biosimilar de la hFSH-r con eficacia y seguridad similar a Gonal-f® [2], pero desarrollada con un innovador sistema de pluma inyectora (premio de diseño Reddot, 2011). Bemfola® es una pluma precargada desechable de un solo uso, disponible en cinco presentaciones diferentes (75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI y 450 UI), cada una de las cuales proporciona un rango de dosis determinado.

El no-cumplimiento de las pautas de tratamiento hormonal es un problema fundamental en la consecución

Aceptado: 24 Agosto 2016

Correspondencia: Julian Michael Jenkins

E-mail: julian.jenkins@finoxbiotech.com

Tel: +41 (0) 794 589 512

lauradlfb@gmail.com

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: editorialmedica@editorialmedica.com

ción de los objetivos terapéuticos. El uso de plumas por las pacientes se ve a menudo limitado por el miedo a la inyección e incluso relacionado con el propio dispositivo [3-6]. Por tanto, los dispositivos de fácil uso pueden influir positivamente tanto en los hábitos de prescripción de terapias hormonales de los médicos como en el cumplimiento del paciente. En consecuencia, el objetivo de este estudio consiste en evaluar el uso de Bemfola® en una población de usuarias potenciales con respecto a la facilidad, y conveniencia en su manejo en comparación con las plumas Gonal-f® y Puregon®.

Material y Métodos

Estudio aleatorizado y simple ciego de tres ramas de tratamiento. Esta investigación se llevó a cabo en mujeres sin tratamiento previo que estaban considerando bien iniciar un ciclo de FIV o bien ser donantes de ovocitos. En este estudio participaron 10 centros de fertilidad de España. Se incluyeron 460 mujeres cualificadas para ser "pacientes potenciales de terapia hormonal con hormona foliculoestimulante humana recombinante." Las usuarias recibieron las tres plumas (Bemfola®, Gonal-f® y Puregon®) en una secuencia aleatoria y consecutiva, y completaron un cuestionario idéntico por cada una de las plumas, y un cuestionario de conclusión con el fin de comparar el manejo, la comodidad y la preferencia de las tres plumas. En ningún caso se realizaron auto-inyecciones y en su lugar se utilizó una almohadilla de aplicación de inyecciones.

Resultados

La pluma Bemfola® mostró la mayor puntuación y elevadas preferencias en todas las características evaluadas, y alcanzó la mayor proporción de "mejor" opción en comparación con la pluma Gonal-f® y la pluma Puregon®.

Conclusiones

Los resultados mostraron preferencias significativas de mujeres que tenían la intención de someterse a un tratamiento hormonal, para la pluma Bemfola® en comparación con las plumas Gonal-f® y Puregon®.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2016; 33; 42-51 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: Estudio de aceptación de usuario, hFSH-r, Bemfola®, pluma precargada, percepción, manejabilidad.

SUMMARY

Background

Since the 1990s recombinant human FSH (r-hFSH), such as Gonal-f® and Puregon®, have been in widespread use for fertility treatment [1]. More recently Bemfola® has been introduced with familiar efficacy and safety to Gonal-f® [2], but delivered in a novel, innovative injector pen system (Reddot design award 2011). The Bemfola® pen (BP) is a single-use, disposable pen available in five different presentations (i.e., 75IU, 150IU, 225IU, 300IU and 450IU), each of which provides a range of doses that it can deliver.

Non-compliance to hormonal treatment regimens might be a critical issue to reach therapeutic goals. The use of pens by patients is often limited by factors such as fear of injection, but can be also related to the device itself [3-6]. Therefore, easy-to-use devices may also positively influence physicians' hormonal prescribing habits and patient's compliance. Accordingly, this user acceptance study aimed to assess the use of the Bemfola® pen in a population of potential users with regard to the easiness and convenience of handling of the Bemfola® Pen in comparison to the Gonal-f® pen and Puregon® pen.

Material and methods

Randomised and single-blind study with three-arm user test. The investigation was conducted in females who considered undergoing hormonal treatment for the first time (naïve) and who were considering to start an IVF or donor egg treatment cycle. A total of two 10 centres from Spain participated in this investigation.

This study of user acceptance included 460 females qualifying for potential patients considering a therapy with follicle stimulating hormone. Users received the three pens in a randomized, consecutive sequence, complete for each of the pen one questionnaire (same for all 3 pens) and thereafter complete a concluding questionnaire comparing the handling, convenience and indicating their preference among the 3 pens. No self-injections were performed and an application pad for injections was used.

Results

The Bemfola® pen showed the highest scorings and strong preferences in all pen features assessed and achieved the highest proportion of best choice compared to both, the Gonal-f® and Puregon® pen.

Conclusions

The results indicated significant preferences of women, who intended to undergo a hormonal treatment, for the Bemfola® pen compared to both the Puregon® pen and the Gonal-f® pen.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2016; 33; 42-51 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Keywords: Study of user acceptance, r-hFSH, Bemfola®, prefilled pen, perception, handling.

INTRODUCCIÓN

Desde la década de los noventa, la hormona foliculoestimulante humana recombinante (hFSH-r), como Gonal-f® y Puregon®, se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la fertilidad [1]. Más recientemente se ha introducido Bemfola®, biosimilar de la hFSH-r con eficacia y seguridad similar a Gonal-f® [2], pero desarrollada con un innovador sistema de pluma inyectora (premio de diseño Reddot, 2011). Bemfola® es una pluma precargada desechable de un solo uso, disponible en cinco presentaciones diferentes (75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI y 450 UI), cada una de las cuales proporciona un rango de dosis determinado.

El no-cumplimiento de las pautas de tratamiento hormonal es un problema fundamental en la consecución de los objetivos terapéuticos. El uso de plumas por las pacientes se ve a menudo limitado por el miedo a la inyección e incluso relacionado con el propio dispositivo [3-6]. Por tanto, los dispositivos de fácil uso pueden influir positivamente tanto en los hábitos de prescripción de terapias hormonales de los médicos como en el cumplimiento del paciente. En consecuencia, el objetivo de este estudio consiste en evaluar el uso de Bemfola® en una población de usuarias potenciales con respecto a la facilidad y conveniencia en su manejo en comparación con las plumas Gonal-f® y Puregon®.

MÉTODOS

Este estudio de mercado acerca de la aceptación del usuario se llevó a cabo en mujeres que no habían sido previamente tratadas y que estaban considerando bien iniciar un ciclo de FIV o bien ser donantes de ovocitos. Una vez que se explicó el estudio a estas pacientes "potenciales" y tras su consentimiento, éstas recibieron las tres plumas (Bemfola®, Gonal-f® y Puregon®), en una secuencia aleatoria y consecutiva, y completaron para cada una de las plumas un cuestionario idéntico (Véase Tabla 1). Finalmente, completaron un cuestionario de conclusión comparando el manejo, la comodidad y la preferencia de las 3 plumas. No se realizaron auto-inyecciones y se utilizaron instrucciones de aplicación para las inyecciones para evaluar las siguientes plumas:

- Pluma Bemfola® (PB): Solución inyectable en pluma precargada; agua para inyección
Kit de entrenamiento, idénticos a los comerciales
Finnox AG, Burgdorf, Switzerland
- Pluma Gonal-f® (PG): Solución inyectable en pluma precargada; agua para inyección
Kit de entrenamiento, idénticos a los comerciales
Merck (Spain) S.L., Madrid, Spain
- Pluma Puregon® (PP): Solución inyectable con cartuchos; agua para inyección
Kit de entrenamiento, idénticos a los comerciales
MSD Merck Sharp & Dohme S.L., Madrid, Spain

Las seis posibles secuencias de plumas (PB-PG-PP / PB-PP-PG / PG-PB-PP / PG-PP-PB / PP-PG-PB / PP-PB-PG) fueron aleatorizadas de acuerdo a la lista de aleatorización con el correspondiente ID de usuario (01 a 50), indicando para cada usuario una secuencia asignada al azar. Las pacientes recibieron las 3 plumas, una después de otra, en la secuencia indicada.

Todos los datos de investigación de mercado fueron recogidos en su totalidad sin identificar al paciente, completamente anonimizados y de acuerdo con la legislación de protección de datos de España.

En esta investigación participaron los siguientes centros de fertilidad; Gravidia (Barcelona), Barcelona IVF (Barcelona), Hospital Materno Insular (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital Universitario de Canarias (Santa Cruz de Tenerife), Gutenberg (Málaga), Hospital 12 de Octubre (Madrid), Ginefiv (Madrid), Imer (Valencia), Procreatec (Madrid) y Clínica Zuatzu (San Sebastián).

RESULTADOS

Entre el 3 de julio de 2015 y el 26 de enero de 2016 se completaron cuestionarios de 460 usuarias. La población de pacientes analizables estuvo constituida por 458 mujeres ya que en 2 casos las secuencias de los tests de las tres plumas fueron incorrectas. Por lo tanto 458 pacientes se incluyeron

TABLA 1

Cuestionarios

Cuestionario para cada pluma

Los resultados obtenidos de las usuarias se presentaron por medio de una escala visual analógica (EVA) usando una línea (100 mm de largo) que comienza con "0" y termina con "100" (0 es extremadamente malo o difícil y 100 es extremadamente bueno o fácil).

Apariencia y percepción

- El tamaño de la pluma (no del todo adecuada - perfecta)
- El aspecto de la pluma (muy poco atractiva - muy agradable)
- La manejabilidad de la pluma mientras se sostiene en tus manos (muy poco manejable- muy manejable)
- La discreción de la pluma en función de su visibilidad (no discreta en todo - muy discreta)

Las instrucciones sobre el aprendizaje del uso correcto de la pluma

- Ha sido fácil de aprender cómo utilizar la pluma (muy difícil - muy fácil)

El manejo de la pluma durante la inyección

- Selección de dosis (225 UI) (muy difícil - muy fácil)

En general

- Fue fácil en general utilizar la pluma de inyección (muy difícil - muy fácil)

Cuestionario comparando las plumas al final:

Preferencias comparativas y conveniencia:

- Preferencia y conveniencia del tamaño de la pluma
- Preferencia y conveniencia del aspecto de la pluma
- Preferencia y conveniencia de la manejabilidad de la pluma en las manos
- Preferencia y conveniencia de la visibilidad de la pluma
- Preferencia y conveniencia de aprender sobre cómo usar la pluma
- Preferencia y conveniencia para la preparación de la inyección (ajuste de dosis)
- De las tres plumas cuál sería su opción preferida para su tratamiento.

Utilizando las siguientes puntuaciones:

- 1 = mejor pluma
- 2 = segunda mejor pluma
- 3 = última opción

en el grupo completo de análisis. La edad media (DE) de las participantes fue de 32,7 (5,0) años (Mediana: 33,0; Mín - Máx: 19 - 47).

La media (DE) de la escala visual analógica (EVA) (0 a 100) sobre "La apariencia y la percepción" (4 ítems), "Instrucciones para aprender el uso correcto de la pluma" (1 ítem), "Manejo de la pluma durante la inyección" (1 ítem), "En general" (1 ítem) y la media de los siete ítems se muestran en Tabla 2 y la Figura 1, y los resultados del análisis estadístico en la Tabla 3.

La pluma Bemfola® mostró los valores más altos de media (DE) de EVA en los siete ítems.

El resumen de la media (DE) de EVA de la pluma Bemfola® fue de 76 (20) y aproximadamente 15 puntos más alta

en comparación con la administración de la pluma Gonalf® 61 (24) y la pluma Puregon® 62 (24) (Tabla 2). Se observaron diferencias marcadas de los valores de la media (DE) de EVA en las evaluaciones de los 4 ítems de "Apariencia y percepción", mientras que las diferencias en la "Facilidad de uso" y "Manejo" fueron menos pronunciadas (Tabla 2 y Figura 1).

La puntuación media (DE) de la EVA entre los dispositivos de Gonalf® y Puregon® fue similar en todos los ítems.

Las diferencias entre Bemfola® y Gonalf® y entre Bemfola® frente a Puregon® fueron muy significativas (p <0,0001, utilizando la prueba "test-t" pareada para la diferencia) (Tabla 3). Diferencias estadísticamente significativas entre la pluma Gonalf® y la pluma Puregon® sólo se ob-

TABLA 2

Media (DE) de puntuación de EVA (0 to 100) de los 7 ítems evaluando la apariencia y percepción, la facilidad de uso y la manejabilidad de las plumas Bemfola®, Gonal-f® y Puregon®

Puntuación EVA (0 to 100*)	Bemfola® Media (DE)	Gonal-f® Media (DE)	Puregon® Media (DE)
Apariencia y percepción			
Tamaño de la pluma	79 (20)	56 (24)	57 (24)
Aspecto de la pluma	71 (23)	54 (24)	58 (25)
Como de manejable es la pluma en tus manos	74 (21)	63 (23)	64 (22)
Como de discreta es la pluma	78 (20)	47 (25)	49 (26)
Facilidad del uso de la pluma			
Como de fácil fue usar la pluma	76 (19)	71 (23)	70 (23)
Manejabilidad			
Como de fácil es seleccionar la dosis	76 (21)	70 (24)	72 (23)
En general			
Como fue de fácil en general utilizar la pluma de inyección	77 (18)	66 (22)	66 (22)
Media (DE) de EVA de los siete ítems de Bemfola®, Gonal-f® y Puregon®	76 (20)	61 (24)	62 (24)

(N=458)

*Puntuación 0 = extremadamente mala o difícil; y puntuación 100 = extremadamente buena y fácil

FIGURA 1

Media (DE) de las puntuaciones de EVA (0 a 100) de los siete ítems que se evalúan de las plumas Bemfola®, Gonal-f® y Puregon®: a) Apariencia y percepción, b) Facilidad de uso, c) Manejabilidad, d) Impresión general

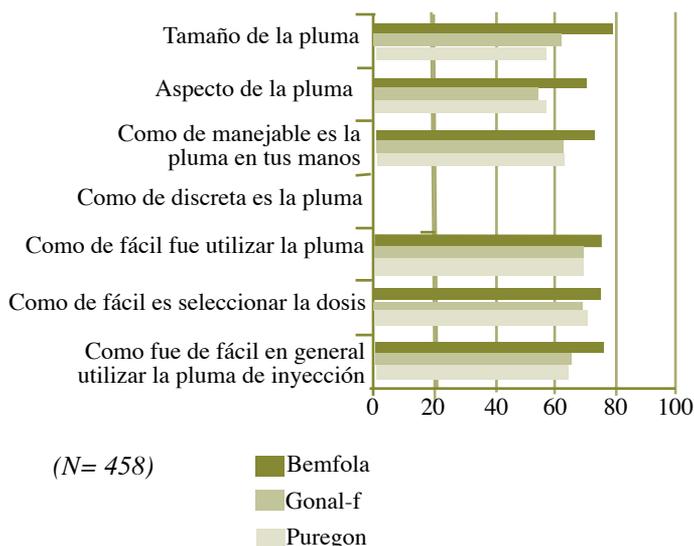


TABLA 3

Comparación estadística de las puntuaciones del EVA de los siete ítems evaluando la apariencia y percepción, la facilidad de uso y la manejabilidad de las plumas Bemfola®, Gonal-f® y Puregon®.

Estadística	Bemfola vs Gonal-f Valores p*	Bemfola vs Puregon Valores p*	Gonal-f vs Puregon Valores p*
Apariencia y percepción			
Tamaño de la pluma	<0,0001	<0,0001	0,1793
Aspecto de la pluma	<0,0001	<0,0001	0,0028
Como de manejable es la pluma en tus manos	<0,0001	<0,0001	0,1451
Como de discreta es la pluma	<0,0001	<0,0001	0,0246
Facilidad del uso de la pluma			
Como de fácil fue usar la pluma	<0,0001	<0,0001	0,2995
Manejabilidad			
Como de fácil es seleccionar la dosis	<0,0001	<0,0001	0,2258
En general			
Como fue de fácil en general utilizar la pluma de inyección	<0,0001	<0,0001	0,8967

(N=458)

*Prueba test-t de Student para diferencias significativas entre Bemfola vs Gonal-f y Bemfola vs Puregon. La media (DE) de las puntuaciones de EVA de las plumas Gonal-f® y las plumas Puregon® fueron similares en los siete elementos.

servaron en los ítems "Aspecto de la pluma" y "Como de discreta es la pluma" a favor de la pluma Puregon®.

La pluma Bemfola® mostró la mayor proporción de "mejor" opción en los siete ítems (Tabla 4). Cuando se preguntó a los sujetos cuál era su preferencia global, 438 de los 458 respondieron y el 56,6 % indicó que Bemfola® era su opción preferida (Figura 4).

La clasificación de la pluma Bemfola® de "mejor" preferencia fue elevada para los ítems "Tamaño de la pluma" y "Visibilidad de la pluma" (Tabla 4). Se observaron preferencias marcadas en los ítems de "Aspecto de la pluma", "Manejabilidad de la pluma en las manos" y "Preferencia general", mientras que las preferencias de los ítems de "Aprendizaje de cómo usar la pluma" y "Preparación de la dosis de inyección", fueron menos pronunciadas. La "última" opción de la pluma Bemfola® reveló un patrón especular con puntuaciones más altas para los ítems de "Aprendizaje de cómo usar la pluma" y "Preparación de la dosis de inyección".

Los análisis de significación y los p-valores confirmaron las preferencias de la pluma Bemfola® mostrando diferencias muy significativas entre Bemfola® en comparación con Gonal-f® y Puregon® en cinco de los siete ítems (Tabla 5). El nivel de significación para los dos ítems restantes

"Aprendizaje de cómo usar la pluma" y "Preparación de la dosis de inyección" fue menor y no significativo en el elemento "Preparación de la dosis de inyección", comparando la preferencia de Bemfola® frente a Puregon®.

Las puntuaciones de la pluma Gonal-f® y de la pluma Puregon® fueron similares. La media general de las puntuaciones fue ligeramente superior para la pluma Puregon®, así como para los tres elementos "Aspecto de la pluma", "Manejabilidad de la pluma en las manos" y "Preparación de la dosis de inyección" en comparación con la puntuación de la pluma Gonal-f®. Sin embargo, la significación estadística se muestra solamente para el elemento "Aspecto de la pluma", y se mostró a favor de la pluma Puregon® (Tabla 5).

La figura 2 muestra un diagrama de barras en "mejor", "segunda" y "última" de preferencias por las tres plumas. Hay un patrón consistente y la secuencia de los seis ítems y la preferencia general fue de: Bemfola® >> Puregon® > Gonal-f®.

La porción de la "mejor" preferencia de la pluma Bemfola® comparada con la pluma Gonal-f® y la pluma Puregon® para los seis ítems y la preferencia general se muestran en la Figura 3.

En general, a la "Preferencia global de pluma" el 56,6 % de las 438 usuarias que respondieron considera Bemfola®

TABLA 4

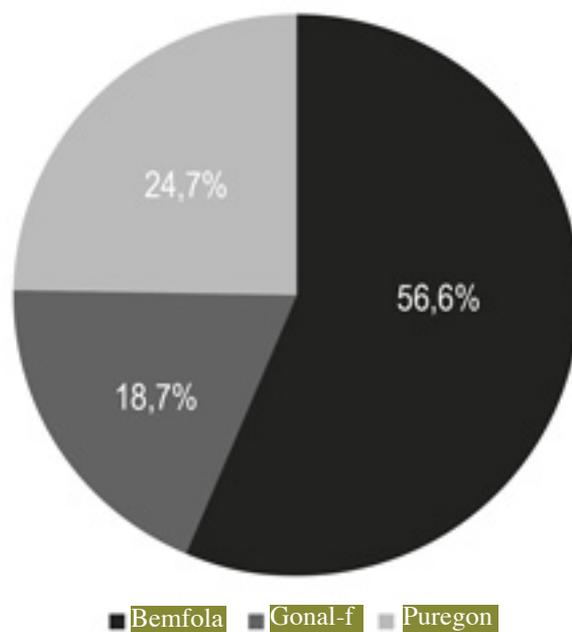
Ranking (Porcentaje del mejor, segundo y último) de los siete ítems evaluando la preferencia y conveniencia de Bemfola®, Gonal-f® y Puregon®

Preferencias	Bemfola			Gonal-f			Puregon		
	Mejor	Segunda	Última	Mejor	Segunda	Última	Mejor	Segunda	Última
Tamaño de la pluma	74,3%	7,7%	15,5%	10,6%	45,6%	41,6%	13,4%	44,3%	40,1%
Aspecto de la pluma	59,4%	20,4%	18,0%	14,6%	40,8%	42,1%	24,4%	36,4%	37,1%
Manejabilidad de la pluma en las manos	50,9%	23,2%	23,7%	20,1%	39,5%	38,4%	27,2%	36,4%	34,8%
Visibilidad de la pluma	70,4%	14,7%	12,3%	11,8%	40,1%	45,6%	14,6%	43,9%	39,1%
Aprendizaje de cómo usar la pluma	40,0%	29,9%	27,9%	29,5%	34,4%	33,9%	28,6%	33,9%	35,0%
Preparación de la dosis de inyección	40,4%	29,0%	28,4%	26,1%	34,6%	36,8%	31,5%	34,4%	31,9%
Preferencia general	55,2%	24,9%	17,6%	18,3%	39,4%	40,3%	24,1%	34,2%	39,5%

(N=458)

FIGURA 4

Opción preferida: De las tres plumas; ¿cuál sería su opción preferida para su tratamiento?



438 de 458 pacientes expresaron su preferencia

TABLA 5

Comparación estadística del Ranking (Porcentaje del mejor, segundo y último) de los siete ítems evaluando la preferencia y conveniencia de Bemfola®, Gonal-f® y Puregon®

Estadística	Bemfola vs Gonal-f Valores p^*	Bemfola vs Puregon Valores p^*	Gonal-f vs Puregon Valores p^*
Tamaño de la pluma	<0,0001	<0,0001	0,3885
Aspecto de la pluma	<0,0001	<0,0001	0,0194
Manejabilidad de la pluma en las manos	<0,0001	<0,0001	0,1064
Visibilidad de la pluma	<0,0001	<0,0001	0,1133
Aprendizaje de cómo usar la pluma	0,014	0,0072	0,6809
Preparación de la dosis de inyección	0,0007	0,0771	0,1268
Preferencia general	<0,0001	<0,0001	0,2999

(N=458)
* Prueba de Wilcoxon para diferencias significativas entre Bemfola® vs Gonal-f® y Bemfola® vs Puregon®

como la mejor pluma (Figura 4), y entre el 50 % hasta el 75 % consideró la pluma Bemfola® como la mejor pluma en relación a los ítems "Tamaño de la pluma", "Aspecto de la pluma", "Manejabilidad de la pluma" y "Visibilidad de la pluma" (Figura 3).

DISCUSIÓN

Este estudio de aceptación de usuario, realizado en 10 centros de fertilidad de España con la inclusión de 460 mujeres incluidas por ser "pacientes potenciales de terapia hormonal con hormona foliculoestimulante humana recombinante" tuvo como objetivo evaluar la pluma Bemfola® en comparación con las plumas Gonal-f® y Puregon®, en apariencia y percepción, facilidad de uso y en conveniencia y preferencia de manejabilidad. La pluma Bemfola® mostró la mayor puntuación y elevadas preferencias en todas las características evaluadas, y alcanzó la mayor proporción de "mejor" opción en comparación con la pluma Gonal-f® y la pluma Puregon®.

Los resultados obtenidos en el presente estudio demostraron beneficios y preferencias significativas para la pluma Bemfola® en comparación con las plumas Gonal-f® y Puregon®, y además están en consonancia con los resultados de

una investigación anterior llevada a cabo en una población más pequeña de usuarias en centros de fertilidad suizos y británicos [7].

CONCLUSIÓN

Los resultados confirmaron un mayor beneficio de la pluma Bemfola® por sus características y preferencias, que mostraron diferencias considerables con la pluma Puregon® y aún más marcadas con la pluma Gonal-f®.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con esta publicación de este documento.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Marina Tetyusheva, Köhler eClinical, por el soporte en el análisis estadístico, a Urs E. Gasser, ClinResearch Ltd, su soporte en la redacción del presente manuscrito y a Freddy Rodríguez por su colaboración en la coordinación y recogida de datos. Los autores también agradecen al personal sanitario de sus centros la labor asistencial necesaria para la realización del presente estudio.

FIGURA 2

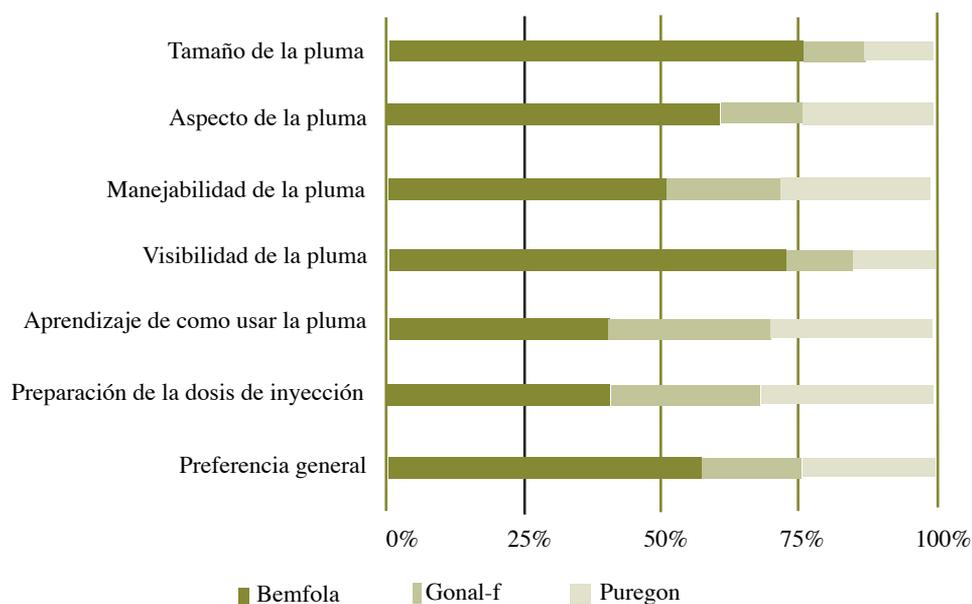
Ranking (Porcentaje de la mejor, segunda y última) de los siete ítems evaluando la preferencia y conveniencia de Bemfola®, Gonalf® y Puregon®



(N= 458)

FIGURA 3

Proporciones del "Mejor" ranking de los siete ítems evaluando la preferencia y conveniencia de Bemfola®, Gonal-f® y Puregon®



BIBLIOGRAFÍA

- Lunenfeld B.** Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update* 2004,10:453-467.
- Rettenbacher M, Andersen AN, García-Velasco JA, et al.** A multicentre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus Gonal-f® in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online* 2015, 30:504–513.
- Food & Drug Administration. Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labelling Claims.** Silver Spring, MD: FDA; 2009.
- Richard R. Rubin and Mark P.** Quality of Life, Treatment Satisfaction, and Treatment Preference Associated With Use of a Pen Device Delivering a Premixed 70/30 Insulin Aspart Suspension (Aspart Protamine suspension/Soluble Aspart) Versus Alternative Treatment Strategies. *Diabetes Care* October 2004, 27(10):2495-2497.
- Toshinari Asakura, Klaus H. Jensen KH.** Comparison of Intuitiveness, Ease of Use, and Preference in Two Insulin Pens *J Diabetes Sci Technol.* 2009, 3(2):312–319.
- Hey-Hadavi J, Pleil A, Deeb LC, Fuqua JS, Silverman LA, Reiner B, Newfield R, Rajcic N, Wajnrajch MP, Cara JF.** Ease of use and preference for a new disposable self-injection pen compared with a reusable pen for administering recombinant human growth hormone: A multicenter, 2-Month, single-arm, open-label clinical trial in patient-caregiver dyads. *Clin Ther* 2010, 32(12):2036-2047.
- Imthurn B, McVeigh E, Stiller R, Arnold M, Pringle F, Irps Ch and Rettenbacher M.** Evaluation of the use and handling of three different pen systems considered for in vitro fertilization treatment. *Expert Opin Drug Deliv* 2014, 11(12):1859-1864.

Declaración de ayudas para esta investigación

El presente estudio ha sido promovido y financiado por Finox Biotech Iberia S.L