HAL
open science

Optimisation de la prise en charge médicamenteuse en pédiatrie : de la forme galénique à l'efficacité clinique

Audrey Lajoinie

To cite this version:

Audrey Lajoinie. Optimisation de la prise en charge médicamenteuse en pédiatrie : de la forme galénique à l'efficacité clinique. Pharmacie galénique. Université de Lyon, 2017. Français. NNT : 2017LYSE1080 . tel-01643692

HAL Id: tel-01643692

https://theses.hal.science/tel-01643692

Submitted on 21 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N°d'ordre NNT : 2017LYSE1080

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Opérée au sein de

L'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale N° 341

(E2M2 Écosystèmes Évolution Modélisation Microbiologie)

Spécialité de doctorat : **Recherche clinique, innovation technologique, santé publique**

Soutenue publiquement le 16/05/2017, par :

Audrey Lajoinie

Optimisation de la prise en charge médicamenteuse en pédiatrie : de la forme galénique à l'efficacité clinique

Devant le jury composé de :

Bourdon, Olivier	PU-PH, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert Debré / Université Paris 5	Rapporteur
Chiron, Catherine	DR1 Inserm, Hôpital Necker-Enfants Malades / Université Paris Descartes	Rapporteure
Arzimanoglou, Alexis	PU-PH, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant/ Université Claude Bernard Lyon 1	Examinateur
Kaguelidou, Florentia	MCU-PH, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert Debré / Université Paris Diderot	Examinatrice
Kassai, Behrouz	PU-PH, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant / Université Claude Bernard Lyon 1	Directeur de thèse
Henin, Émilie	Dr, Calvagone	Co-directeur de thèse

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	**M. le Professeur Frédéric FLEURY**
Président du Conseil Académique	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Didier REVEL
Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe CHEVALIER
Vice-président de la Commission Recherche	M. Fabrice VALLÉE
Directrice Générale des Services	Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur G. RODE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DÉPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme C. FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. le Professeur J-C PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y. VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. le Professeur E. PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

TITRE DE LA THÈSE :

Optimisation de la prise en charge médicamenteuse en pédiatrie : de la forme galénique à l'efficacité clinique

RÉSUMÉ :

L'acceptabilité de la forme orale d'un médicament est fondamentale en pédiatrie dans la mesure où elle conditionne le succès de l'administration et l'adhérence au traitement. Malgré les règlements mis en place pour favoriser le développement de médicaments adaptés à l'usage pédiatrique, le manque de données de haut niveau de preuve portant sur les avantages et les inconvénients des différentes formes orales rend difficile le choix d'une formulation adaptée à l'enfant. L'objectif de ce travail de thèse était (i) d'évaluer les avantages et les inconvénients des différentes formes pharmaceutiques orales chez l'enfant, et (ii) de proposer une méthodologie pour évaluer l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice / risque clinique et globale (aspects économiques, pratiques et logistiques) du médicament en pédiatrie. Dans une première partie, après avoir évalué et discuté les avantages et les inconvénients des formes orales utilisées en pédiatrie au moyen d'une revue de la littérature et d'études observationnelles, nous avons proposé un protocole de méta-analyse Cochrane. Un état des lieux des formes orales administrées en pédiatrie a permis d'identifier les formes potentiellement non adaptées. Dans une seconde partie, nous avons étudié la faisabilité d'une modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique pour évaluer l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice / risque appliquée à l'acide valproïque (VPA). Les données de routine (concentrations résiduelles) ne permettant pas de construire un modèle pharmacocinétique afin d'évaluer l'influence des formes orales sur le profil de concentration du VPA, nous avons conçu un protocole d'essai clinique randomisé visant à évaluer l'acceptabilité et l'observance des formes orales du VPA, et à collecter les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques nécessaires à la construction du modèle pour l'évaluation de la balance bénéfice / risque du VPA. L'analyse des difficultés liées à l'évaluation de l'acceptabilité chez l'enfant et des limites à l'utilisation des données de routine tout au long de ce travail de thèse a été déterminante pour la conception de ce protocole.

MOTS-CLEFS : pédiatrie, forme pharmaceutique orale, acceptabilité, observance, acide valproïque, méta-analyse, modélisation, pharmacocinétique

TITLE OF THESIS:

Optimisation of health care management in children: from dosage form to clinical effectiveness

SUMMARY:

The acceptability of a medicine oral dosage form is fundamental in paediatrics as it determines the success of the administration and treatment adherence. Despite regulations implemented to stimulate the development of appropriate medicine for the paediatric population, the lack of high level proof data concerning advantages and limits of the different oral dosage forms makes difficult the choice of a suitable paediatric dosage form. The objectives of this thesis were (i) to assess advantages and limits of the different available oral dosage forms in children, and (ii) to propose a method to evaluate the influence of the oral dosage form on both clinical and overall (*i.e.* including economic, practical and logistical aspects) risk/benefit balance in paediatrics. First, we assessed and discussed advantages and limits of oral dosage forms used in children based on a literature review of expert's opinion and available studies, and conducting observational studies in our paediatric hospital. We finally designed a Cochrane meta-analysis protocol. In addition, the analysis of oral dosage forms currently administered in our paediatric hospital allowed to identify those not suitable for children. Secondly, we studied the feasibility of a pharmacokinetic-pharmacodynamic model to assess the influence of the oral dosage form on the valproate (VPA) risk/benefit balance. Routine data (serum trough concentrations) did not allow to simulate the influence of the oral dosage form on the VPA serum level profile. Thus, we designed a protocol of a randomised controlled trial aiming to assess the acceptability and adherence of the different VPA oral dosage forms, and to collect VPA pharmacodynamic and pharmacokinetic data needed for the building of the model to evaluate the influence of the oral dosage form on the risk/benefit balance. The difficulties related to medicine acceptability measurement in children and limits we encountered were decisive for the design of such protocol.

KEY WORDS: paediatrics, oral dosage form, acceptability, adherence, valproate, méta-analyse, modelisation, pharmacokinetic

PUBLICATIONS ET TRAVAUX LIÉS À LA THÈSE

PUBLICATIONS EN PREMIER AUTEUR

1. **Using hospital-based information to assess how oral dosage forms influence the valproate pharmacokinetics in children**
   Lajoinie A, Henin E, Berthiller J, Arzimanoglou A, Kassai B & EREMI Group.
   British Journal of Clinical Pharmacology. Soumis.

2. **Assessing the effects of solid versus liquid dosage forms of oral medications on adherence and acceptability in children**
   Lajoinie A, Janiaud P, Henin E, Gleize JC, Berlion C, Nony P, Gueyffier F, Cornu C, Maucort-Boulch D, Kassai B.
   Cochrane Database of Systematic Reviews (Q1, IF : 6,10). Accepté.

3. **Oral drug dosage forms administered to hospitalized children: Analysis of 117,665 oral administrations in a large French paediatric hospital over a 1-year period.**
   Lajoinie A, Henin E, Bréant V, Malik S, Mimouni Y, Sapori JM, Nguyen KA, Cochat P, Kassai B & Eremi Group.
   International Journal Pharmaceutics (Q1, IF : 3,99 ; 1 citation). 2016 Mar; 500:336-44.

4. **Oral formulation of choice for the children.**
   Lajoinie A, Henin E, Kassai B.
   Archives de Pédiatrie (Q4, IF : 0,40 ; 1 citation). 2015 Aug; 22:877- 85.

5. **Risk of medication error administering ciprofloxacin oral suspension in children.**
   Lajoinie A, Valla Fv, Kassai B & Eremi Group.
   European Journal of Clinical Pharmacology (Q2, IF : 2,71 ; 2 citations). 2015 Apr ;71:769-70

6. **Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation.**
   Lajoinie A, Henin E, Kassai B, Terry D.
   British Journal of Clinical Pharmacology (Q1, IF : 3,83 ; 8 citations). 2014; 78:1080-9

PUBLICATIONS EN DERNIER AUTEUR EN TANT QU'ENCADRANT

1. **Oral dosage form administration practice in children under 6 years of age: A survey study of paediatric nurses.**
   Walch AC, Henin E, Berthiller J, Dode X, Abel B, Kassai B, **Lajoinie A** & EREMI Group.
   International Journal of Pharmaceutics (Q1, IF : 3,99 ; 0 citation). 2016 Sep; 25;511(2):855-63
   En tant que directeur de Thèse d'Exercice de Pharmacie (Anne-Claire Walch)

COMMUNICATIONS ORALES

1. **Préparations magistrales orales administrées chez l'enfant hospitalisé.** **Lajoinie A**, Henin E, Castellan C, Malik S, Milliat-Guittard L, Nguyen KA, Kassai B.
   Congrès des Société Française de Pédiatrie (SFP) 2014, Lyon, France. Archives de Pédiatrie 2014, 21(5), S1, p699.

2. **Solid oral dosage forms in paediatric patients.**
   Lajoinie A, Henin E, Kassai B, Terry D.
   - 2.a. Congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique (P2T), 2014, Poitiers, France ;
   - 2.b. Neonatal and Paediatric Pharmacists Group (NPPG) congress, 2013, Londres, UK. Archives of Disease in Childhood 2014; 99, p8.

COMMUNICATIONS AFFICHÉES

1. **Oral dosage form administration practice in children under 6 years of age: A survey study of paediatric nurses.**
   Walch AC, Henin E, Berthiller J, Dode X, Abel B, Kassai B, **Lajoinie A** & EREMI Group.
   - 1.a. EAHP (European Association of Hospital Pharmacists) 2016, Vienne, Autriche.
   - 1.b. Congrès de la Société Française de Pédiatrie (SFP), 2017, Rouen.

2. **Erreurs d'administration du Ciflox© en suspension buvable pédiatrique à reconstituer.**
   Lajoinie A, Valla FV, Kassai B.
   Congrès de la Société Française de Pédiatrie (SFP) et de l'Association des Pédiatres de Langue Française, 2015, Tours, France. Archives de Pédiatrie 2015, 22(5), S1, p313.

3. **Forme orale médicamenteuse et observance en pédiatrie : Revue systématique.**
   Berlion C, Gleize Jc, Rajon K, **Lajoinie A.**
   Congrès de la Société Française de Pédiatrie (SFP) et de l'Association des Pédiatres de Langue Française, 2015, Tours, France. Archives de Pédiatrie 2015, 22(5), S1, p370.

4. **Formes orales en pédiatrie : état des lieux.**
   Lajoinie A, Henin E, Castellan C, Malik S, Milliat-Guittard L, Nguyen Ka, Kassai B.
   Congrès des Société Française de Pédiatrie (SFP) 2014, Lyon, France. Archives de Pédiatrie 2014, 21(5), S1, p871.

5. **Solid oral dosage forms in paediatric patients: A cost study.**
   Lajoinie A, Henin E, Kassai B, Terry D.
   5.a. Congrès Des Société Française De Pédiatrie (Sfp) 2014, Lyon, France. *Archives De Pédiatrie 2014, 21(5), S1, p869*.
   5.b. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) congress, 2014, Barcelona, Spain.

AUTRES PUBLICATIONS ET TRAVAUX RÉALISÉS AU COURS DE LA THÈSE

PUBLICATIONS

1. **Justification de la prescription hors AMM d'antibiotiques chez l'enfant hospitalisé**
   Berthod C, Kassai B, Boussageon R, Adelaïde L, Jacquet-lagrèze M, **Lajoinie A** & EREMI Group.
   Thérapie. Accepté
   En tant que Tuteur de Master 2 ERC – Évaluation en Santé – Recherche clinique (Christelle Bethod)

2. **Protocol of GLUcose COntrol Safety & Efficacy in type 2 DIabetes, a NETwork meta-analysis (GLUCOSE DINET protocol).**
   Grenet G, **Lajoinie A**, Ribault S, Nguyen G, Linet T, Metge A, Cornu C, Cucherat M, Moulin P, Gueyffier F.
   Fundamental & Clinical Pharmacology (Q3, IF : 2,16 ; 0 citation). [Epub ahead of print].

3. **Is the Perceived Placebo Effect Comparable between Adults and Children? A Meta-regression Analysis.**
   Janiaud P, Cornu C**, Lajoinie A**, Djemli A, Cucherat M, Kassai B.
   Pediatric Research (Q1, IF: 2,76 ; 0 citation). 2016 Oct [Epub ahead of print].

4. **Different treatment benefits were estimated by clinical trials performed in adults compared with those performed in children.**
   Janiaud P, **Lajoinie A,** Cour-Andlauer F, Cornu C, Cochat P, Cucherat M, Gueyffier F, Kassai B.
   Journal of Clinical Epidemiology (Q1, IF : 4,70 ; 4 citations). 2015 Oct ; 68:1221-31.

COMMUNICATIONS ORALES

1. **Prospective detection of adverse drug reactions among 2263 hospitalised children over a 19 month period: EREMI intermediate report.**
   Lajoinie A, Nguyen KA, Mimouni Y, Castellan C, Malik S, El Amrani L, Portefaix A, Paret N, Carcel C, Schott AM, Vial T, Kassai B, Equipe EREMI.
   EAHP (European Association of Hospital Pharmacists) 2016, Vienne, Autriche.

2. **Similitudes du bénéfice thérapeutique entre adultes et enfants**
   Janiaud P, **Lajoinie A,** Cour-Andlauer F, Cornu C, Cochat P, Cucherat M, Gueyffier F, Kassai B.
   Congrès de la Société Française de Pédiatrie (SFP) et de l'Association des Pédiatres de Langue Française, 2015, Tours, France. Archives de Pédiatrie 2015, 22(5), S1, p226-227.

3. **Détection prospective des EIM pendant 14 mois chez l'enfant hospitalisé.**
   Lajoinie A, Nguyen KA, Mimouni Y, Castellan C, Malik S, El Amrani L, Portefaix A, Paret N, Carcel C, Schott AM, Vial T, Kassai B, Equipe EREMI.
   Congrès de la Société Française de Pédiatrie (SFP) 2015, Tours, France. Archives de Pédiatrie 2015, 22(7), S1, p227.

4. **Relationship between adverse drug reactions and off- label/unlicensed drug use in hospitalised children. EREMI study.**
   Nguyen KA, Mimouni Y, **Lajoinie A**, Paret N, Malik S, L. Milliat- Guittard, El Amrani L, Castellan C, Schott AM, Vial T, Kassai B, Equipe EREMI.
   European Academy of Paediatric Societies EAPS 2014, Barcelona, Spain. Archives of Disease in Childhood 2014;99:A62.

5. **Unlicensed and off-label drug used: a prospective study in French neonatal intensive care units.**
   Riou S, Plaisant F, Giraud C, **Lajoinie A**, Maucort-Boulch D, Kassai B, Claris O, Nguyen KA.
   Congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique (P2T) 2014, Poitiers, France. Archives de Pédiatrie 2014, 21(5), S1, p6.

6. **Relationship between adverse drug reactions and unlicensed/off-label drug use in hospitalized children.**
   Nguyen KA, **Lajoinie A**, Paret N, Mimouni Y, L. Milliat- Guittard, Castellan C, Schott AM, Vial T, Kassai B, Equipe EREMI.
   Congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique (P2T) 2014, Poitiers, France.
   Archives de Pédiatrie 2014, 21(5), S1, p983.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS DE LA THÈSE.....18

1.1. Choisir la forme pharmaceutique orale la mieux adaptée à l'enfant : contexte réglementaire et scientifique 18

1.1.1. Les enjeux liés au développement de formes pharmaceutiques orales adaptées à l'enfant : l'importance de l'acceptabilité et de la palatabilité en pédiatrie.....18

1.1.2. Les initiatives européennes pour favoriser l'évaluation et le développement de formes pharmaceutiques adaptées à l'usage pédiatrique.....20

1.1.3. Le manque de données disponibles pour sélectionner et évaluer les formes pharmaceutiques orales en pédiatrie.....24

1.1.4. Les groupes de travail européens et les axes prioritaires de recherche sur les formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant 25

1.2. Objectifs de la thèse.....28

1.2.1. Objectifs et perspectives 28

1.2.2. Les étapes du travail de thèse 29

2. PARTIE I : EXISTE-T-IL DES ALTERNATIVES POSSIBLES AUX FORMES PHARMACEUTIQUES ORALES PRESCRITES CHEZ L'ENFANT ? 31

2.1. Les étapes du travail de recherche réalisées au cours de la Partie I 31

2.2. Quels sont les avantages et les inconvénients des formes orales en pédiatrie ? (Article 1, Mise au point, publié) 33

2.3. Les risques associés aux formes orales liquides : à propos de cas survenus à l'HFME (Article 2, Lettre à l'éditeur, publié) 45

2.4. Les formes orales liquides prescrites chez l'enfant pourraient-elles être remplacées par les formes solides ? (Article 3, Article original, publié) 49

2.5. Évaluation de l'acceptabilité des formes orales solides administrées chez l'enfant de moins de 6 ans par les infirmières de l'HFME (Article 4, Article original, publié) 61

2.6. Comparaison de l'influence des formes orales liquides et solides sur l'acceptabilité et l'observance des médicaments en pédiatrie (Article 5, Protocole Cochrane, accepté).....73
2.7. Quelles sont les formes orales administrées chez l'enfant hospitalisé en pratique courante ? État des lieux des formes orales prescrites à l'HFME (Article 6, Article original, publié) 92

3. PARTIE II : INFLUENCE DE LA FORME PHARMACEUTIQUE ORALE SUR LA BALANCE BÉNÉFICE / RISQUE DU MÉDICAMENT CHEZ L'ENFANT - ÉTUDE DE FAISABILITÉ APPLIQUÉE À L'ACIDE VALPROÏQUE -.....104

3.1. L'acide valproïque comme médicament d'intérêt pour l'évaluation de l'influence de la forme orale sur le balance bénéfice / risque du médicament en pédiatrie.....104

3.1.1. Les antiépileptiques oraux en pédiatrie : importance de l'optimisation du choix de la forme orale.....104

3.1.2. L'acide valproïque, l'antiépileptique le plus prescrit en pédiatrie 105

3.1.3. Données PK du VPA disponibles en routine.....106

3.2. Concept d'un modèle PK-PD pour l'évaluation de l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice / risque du VPA 108

3.3. Faisabilité de l'évaluation de l'influence de la forme orale sur la pharmacocinétique du VPA.....111

3.3.1. À partir des modèles PK du VPA développés chez l'enfant disponibles dans la littérature 111

3.3.2. À partir des données collectées en routine à l'HFME (Article 7, Article original, soumis). 113

3.4. Conception du protocole de l'essai clinique randomisé pour l'évaluation de la forme orale sur l'acceptabilité et l'observance du VPA et le recueil des données PK.....140

3.4.1. Optimisation du design de l'étude pharmacocinétique 141

3.4.2. Protocole d'essai randomisé contrôlé 149

4. DISCUSSION GÉNÉRALE 165

4.1. Prendre en compte la forme pharmaceutique dans l'évaluation de la balance bénéfice / risque du médicament.....165

4.2. Avantages et limites liées à l'utilisation des données d'un Système d'Information Hospitalier dans le cadre de la recherche 166
4.3. Utiliser des outils de la modélisation et de la simulation pour l'évaluation de l'influence de la forme orale 168

5. CONCLUSION 169

6. BIBLIOGRAPHIE 170

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Principales caractéristiques des études pharmacocinétiques du VPA réalisées en pédiatrie.....112

Tableau 2 - Doses et paramètres PK du VPA entrés *a priori* dans le modèle d'optimisation de protocole pour chacun des groupes d'âge pédiatriques. 143

Tableau 3 – Protocoles optimaux modélisés pour la solution orale (3 prélèvements par enfant, 10 enfants par groupe d'âge).....145

Tableau 4 – Protocoles optimaux modélisés pour les microgranules (3 prélèvements par enfant, 10 enfants par groupe d'âge).....145

Tableau 5 – Protocoles optimaux modélisés pour les comprimés gastrorésistants (3 prélèvements par enfant, 10 enfants par groupe d'âge).....146

Tableau 6 – Protocoles optimaux modélisés pour les comprimés LP (3 prélèvements par enfant, 10 enfants par groupe d'âge).....146

Tableau 7 – Schéma de prélèvement unique sélectionnés pour chacune des quatre formes orales du VPA étudiées (3 prélèvements par enfant, 10 enfants par groupe d'âge).....147

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Propositions des laboratoires et requêtes du FWG pour le développement de formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant (extrait du rapport de l'EMA [6]) 23

Figure 2 – Répartition des PIPs avec et sans demande d'évaluation d'une forme pharmaceutique adaptée à l'enfant au sein des aires thérapeutiques les plus concernées par les demandes de PIPs (n ≥ 20) entre 2007 et 2015 [6] 24

Figure 3 – Évaluation du risque de biais des 13 essais randomisés contrôlés identifiés au cours de l'étude préliminaire au moyen de l'échelle Cochrane.....74

Figure 4 – Forest plot de l'observance des formes liquides versus formes solides dans le cadre de l'étude préliminaire 75

Figure 5 – Forest plot de l'acceptabilité des formes liquides versus formes solides dans le cadre de l'étude préliminaire 76

Figure 6 – Structure du modèle et éléments influencés par la forme orale susceptible de modifier la balance bénéfice / risque du VPA 109

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ATC	:	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATU	:	Autorisation Temporaire d'Utilisation
EGB	:	Échantillon Généraliste de Bénéficiaires
EIM	:	Évènements Indésirables Médicaments
EMA	:	European Medicine Agency
EuPFI	:	European Paediatric Formulation Initiative
FDA	:	Food and Drug Administration
FWG	:	Formulation Working Group
GRiP	:	Global Research in Paediatrics
HFME	:	Hôpital Femme Mère Enfant
LP	:	Libération Prolongée
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PD	:	Pharmacodynamique
PDCO	:	Paediatric Commitee
PK	:	Pharmacocinétique
PIP	:	Paediatric Investigation Plan (Plan d'Investigation Pédiatrique)
PUMA	:	Paediatric-Use Marketing Authorisation
RCP	:	Résumé des Caractéristiques du Produit
SNIIRAM	:	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SIH	:	Système d'Information Hospitalier
VPA	:	Acide valproïque

1. INTRODUCTION : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS DE LA THÈSE

1.1. Choisir la forme pharmaceutique orale la mieux adaptée à l'enfant : contexte réglementaire et scientifique

Le choix d'une forme pharmaceutique orale (*e.g.* sirop, poudre, comprimé, gélule) adaptée à l'enfant est un véritable challenge pour les cliniciens, les soignants et les parents en pratique courante. Deux principales raisons peuvent expliquer les difficultés de ce choix : (i) le manque de formes pharmaceutiques orales adaptées à l'enfant disponibles sur le marché, (ii) le manque de données cliniques permettant de sélectionner, parmi les formes disponibles, la mieux adaptée à l'enfant en fonction de son âge et du contexte de la maladie. Cette dernière limite explique également les difficultés des laboratoires pharmaceutiques à sélectionner la forme la plus appropriée lors du développement de médicaments destinés à la population pédiatrique.

1.1.1. Les enjeux liés au développement de formes pharmaceutiques orales adaptées à l'enfant : l'importance de l'acceptabilité et de la palatabilité en pédiatrie

L'acceptabilité d'un médicament administré par voie orale est définie comme « la capacité du patient et des soignants à utiliser le médicament comme attendu par le prescripteur » [1, 2].

Chez l'enfant, elle est indispensable pour assurer l'observance du médicament et, indirectement, son efficacité [1, 3-6]. L'acceptabilité d'une forme orale chez l'adulte ne peut pas être extrapolée à l'enfant : son évaluation en pédiatrie nécessite la mise en place d'études spécifiques [6].

L'acceptabilité d'un médicament chez l'enfant dépend à la fois de facteurs liés à l'enfant - tels que son âge, son niveau de développement, son contexte familial et social, sa culture, son expérience personnelle - et à sa maladie, et de caractéristiques propres à la forme pharmaceutique du médicament [7]. Les principales caractéristiques d'une forme orale qui conditionnent son acceptabilité en pédiatrie sont [7, 8]:

i. la palatabilité de la formulation,
ii. la complexité des manipulations requises avant l'administration (*e.g.* reconstitution d'une suspension, calcul et mesure de volume, section de comprimé) et le dispositif d'administration (*e.g.* seringue doseuse, cuillère, compte-goutte),
iii. la dose à administrer (*e.g.* volume de liquide, nombre de comprimés),
iv. la fréquence d'administration.

La palatabilité correspond à l'appréciation globale de la forme pharmaceutique par l'enfant, et conditionne sa capacité à avaler le médicament prescrit. Elle dépend notamment de l'apparence de la forme pharmaceutique (*e.g.* couleur, forme), de son goût et de son arrière-goût, de son odeur, ou encore de sa texture [4, 9]. Dans une étude réalisée par l'académie américaine de pédiatrie, 87 % des pédiatres interviewés (n = 803) considéraient qu'une mauvaise palatabilité est une barrière à l'observance thérapeutique pour les maladies aigues ; 84 % ont déclaré qu'elle l'est également pour les maladies chroniques [8]. La barrière à l'observance thérapeutique la plus souvent citée par les pédiatres interrogés était la fréquence d'administration (96 % et 91 %, respectivement pour les maladies aigues et chroniques). Dans l'étude américaine de Milne *et al.* (2008), la moitié des parents interrogés (n = 500) ont déclaré que leur enfant refusait de prendre les traitements prescrits, le goût étant responsable du rejet dans 75 % des cas [10]. Enfin, plus récemment, Venables *et al.* (2015) ont conclu, d'après les résultats d'un questionnaire réalisé auprès de 221 parents ou responsables de soins et 57 adolescents au Royaume-Uni, que le goût et la quantité administrée (volume ou nombre de comprimés) étaient, parmi les caractéristiques des formes orales étudiées, celles qui étaient significativement

associées au rejet des médicaments chez l'enfant [11]. Ainsi, parmi les facteurs affectant l'acceptabilité d'une forme orale chez l'enfant, la palpabilité est parmi les plus importants. Cependant, en raison de sa grande variabilité interindividuelle et culturelle, elle est également la plus difficile à étudier [6].

Outre l'acceptabilité et la palatabilité, d'autres facteurs liés à la forme pharmaceutique peuvent influencer la balance efficacité / sécurité et sur la balance bénéfice / risque globale du médicament et doivent également être pris en considération lors du développement et du choix d'un médicament destiné à la population pédiatrique, tels que [12-14] :

- la toxicité des excipients, *i.e.* toute substance autre que le principe actif présente dans le médicament, tels que les conservateurs, agents antimicrobiens, colorants,
- les risques d'erreurs d'administration, en lien avec les manipulations requises pour l'administration et le dispositif d'administration,
- les coûts de traitement (*i.e.* coût du médicament, de la dispensation, de la conservation),
- les conditions de stockage (*e.g.* conservation en chambre froide), qui influent les aspects pratiques, logistiques et économiques.

1.1.2. Les initiatives européennes pour favoriser l'évaluation et le développement de formes pharmaceutiques adaptées à l'usage pédiatrique

1.1.2.1. Le Règlement Pédiatrique Européen et le Plan d'Investigation Pédiatrique

Les contraintes réglementaires, éthiques, logistiques et économiques associées à la mise en place d'un essai clinique en pédiatrie ont longtemps été mises en avant pour justifier qu'une très large majorité des médicaments utilisés chez l'enfant n'ait jamais été évaluée par une recherche de qualité au sein de cette population [15]. En pratique courante, les effets thérapeutiques attendus chez l'enfant pour ces médicaments sont conditionnés par les résultats cliniques observés chez l'adulte, et les posologies sont déterminées par une simple extrapolation empirique des doses définies chez l'adulte au moyen d'études pharmacocinétiques (PK) et d'essais cliniques. Malgré les alertes de la part des cliniciens et des pharmacologues concernant les risques associés à ces pratiques (*e.g.* surdosage, survenue d'effets indésirables spécifique à la population pédiatrique, survenue d'un effet paradoxal chez l'enfant [16-21]), le faible intérêt

commercial du marché pédiatrique - moins de 10 % de la totalité du marché pharmaceutique [10] - faisait persister le manque d'investissement des laboratoires pharmaceutiques dans la recherche clinique pédiatrique.

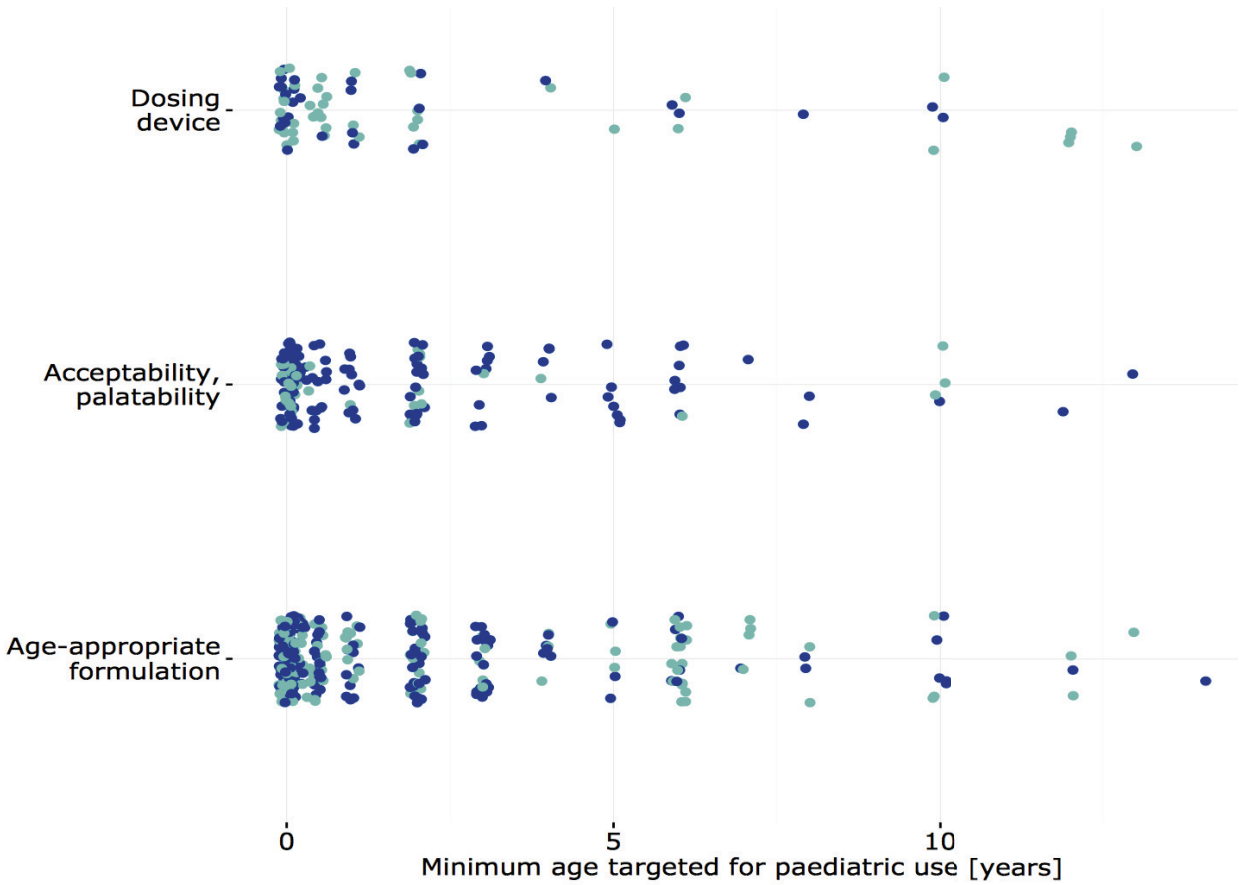
Afin d'inciter au développement et à l'évaluation des médicaments à usage pédiatrique, le Règlement Pédiatrique Européen (N° 1901 / 2006) de l'Agence Européenne du Médicament (European Medicine Agency, EMA) impose depuis janvier 2007 aux laboratoires pharmaceutiques d'évaluer, au moyen de recherches cliniques de qualité, tous les médicaments pouvant avoir une indication en pédiatrie. Dans ce contexte, le développement de médicaments chez l'adulte doit systématiquement s'accompagner de la soumission d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) auprès du comité pédiatrique de l'EMA (Paediatric Committee, PDCO), et ce dès les phases les plus précoces du développement du médicament. Les résultats obtenus au sein de la population pédiatrique devront être présentés simultanément à la demande de l'AMM chez l'adulte. En contrepartie, les laboratoires pharmaceutiques bénéficient d'une extension de brevet de 6 mois pour le médicament développé. Pour les médicaments déjà autorisés n'étant plus couverts par leur brevet, une demande de Paediatric-Use Marketing Authorisation (PUMA) peut être déposée en vue du développement pharmaceutique spécifique à l'usage pédiatrique (indication, dosage, forme pharmaceutique ou voie d'administration). L'obtention d'un PUMA permet au laboratoire de bénéficier de 10 ans de protection supplémentaire pour la spécialité concernée par le développement pédiatrique.

1.1.2.2. Le développement de formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant dans le cadre du Règlement Pédiatrique Européen

En plus des modalités d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du médicament indiqué chez l'enfant, le PIP doit justifier explicitement du choix de la forme pharmaceutique, qui devra être adaptée à la population pédiatrique concernée par l'indication. Ce choix est évalué au sein de l'EMA avec l'aide du groupe de travail du PDCO sur les formulations galéniques, le Formulation Working Group (FWG), mis en place en 2008 pour répondre spécifiquement à ce besoin. En 2011, lors du premier rapport de l'EMA sur les PIPs soumis, 29 PIPs étaient terminés : 13 nouveaux médicaments avec une indication en pédiatrie, 30 nouvelles indications pédiatriques et 9 (30 % des PIPs) nouvelles formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant ont été

autorisées en Europe dans le cadre de ces PIPs [22]. En 2015, parmi 99 PIPs terminés, 97 nouveaux médicaments avec une indication en pédiatrie, 238 nouvelles indications pédiatriques et 39 - 40 % des PIPs - nouvelles formulations pharmaceutiques pédiatriques étaient autorisées [6].

Parmi les PIPs déposés en 2015, seuls 20 % proposaient une mesure de l'acceptabilité ou de la palatabilité de la forme pharmaceutique développée [6]. Les principaux points discutés par le FWG avec les laboratoires pharmaceutiques concernaient la taille des comprimés ou des gélules, la précision de la dose, l'évaluation de l'acceptabilité et de la palatabilité de la forme proposée (*cf.* § 1.1.3), la sécurité des excipients et l'aspect pratique de la formulation par rapport à l'âge de la population pédiatrique concernée (*e.g.* préscolaire, scolaire, adolescent) [6, 22]. Les développements de formes pharmaceutiques adaptées à la pédiatrie concernaient très majoritairement les nouveau-nés et les jeunes enfants (Figure 1) ; les populations d'enfants en âge scolaire et les adolescents étaient très peu concernés par ces développements, qui ont été le plus souvent mis en place à la demande du FWG.



Traduction : Dosing device : dispositif de dosage ; Acceptability-palatability : acceptabilité-palatabilité ; Age-appropriate formulation : formulation adaptée à l'âge ; Minimum age targeted for paediatric use [years] : age minimal ciblé par l'usage pédiatrique.

Figure 1 – Propositions des laboratoires (•) et requêtes du FWG (•) pour le développement de formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant (extrait du rapport de l'EMA [6])

Les spécialités les plus concernées par le développement de nouvelles formes pharmaceutiques adaptées à la population pédiatrique dans le cadre des PIPs soumis entre 2007 et 2015 étaient les maladies infectieuses (n = 76), l'oncologie (n = 33), l'endocrinologie-gynécologie-fertilité-métabolisme (n = 31), l'immunologie-rhumatologie-transplantation (n = 27), les maladies cardiovasculaires (n = 24), l'hématologie (n = 24) et la neurologie (n = 24) [6]. En pourcentage de PIPs soumis par aire thérapeutique, les plus concernées étaient les maladies infectieuses (72 %, n = 76 / 105), les maladies cardiovasculaires (60 %, n = 24 / 40) et la neurologie (51 %, n = 24 / 47).

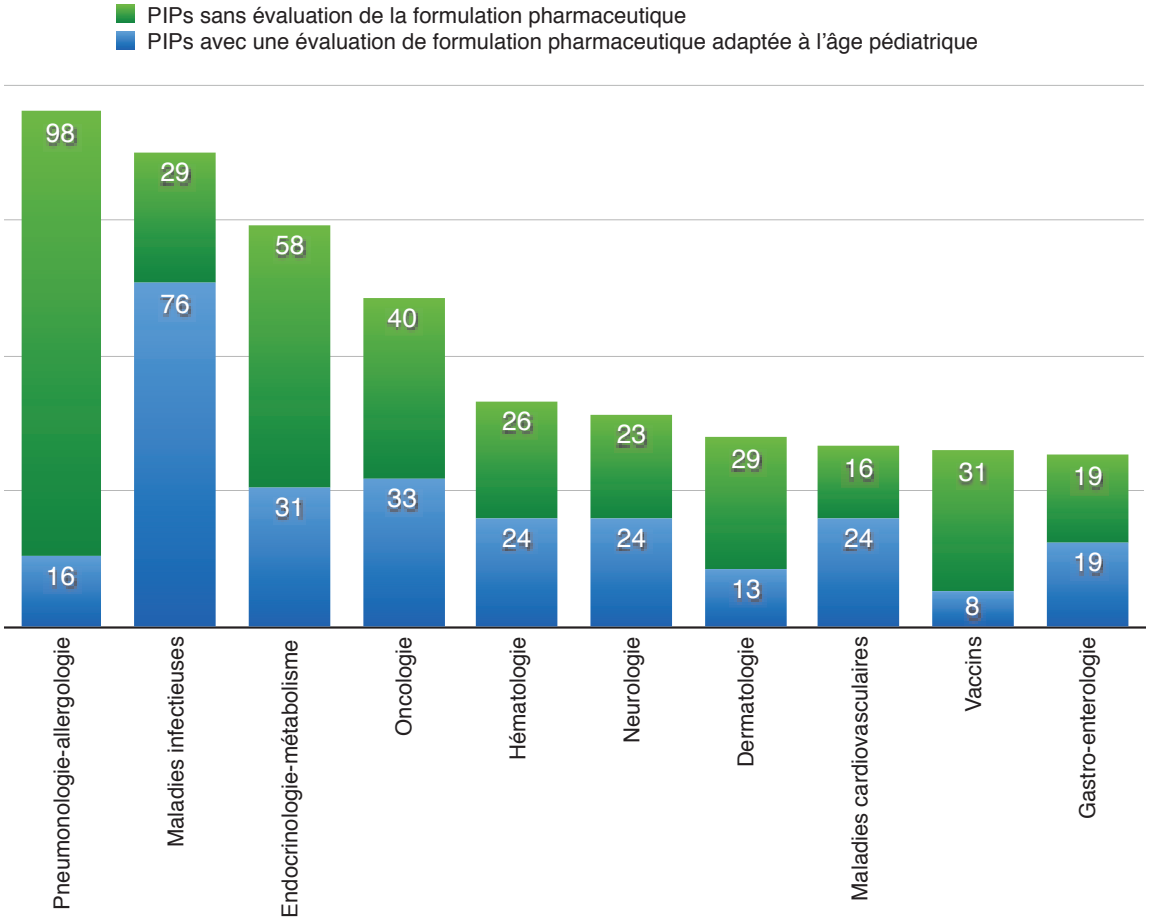


Figure 2 – Répartition des PIPs avec et sans demande d'évaluation d'une forme pharmaceutique adaptée à l'enfant au sein des aires thérapeutiques les plus concernées par les demandes de PIPs (n ≥ 20) entre 2007 et 2015 [6]

1.1.3. Le manque de données disponibles pour sélectionner et évaluer les formes pharmaceutiques orales en pédiatrie

Malgré les efforts des autorités pour favoriser le développement de formes pharmaceutiques adaptées à l'usage pédiatrique, le manque de données sur leurs avantages et leurs inconvénients chez l'enfant, et sur l'influence des différentes formes sur la balance bénéfice / risque du médicament, rend difficile le choix d'une formulation adaptée à l'enfant, en particulier pour les formes orales [4, 7, 22-24]. Dans son rapport sur les PIPs publié en 2011, l'EMA soulignait les difficultés du FWG pour évaluer les propositions des laboratoires pharmaceutiques et formuler

des demandes de modifications en raison du manque de données pour la sélection et l'évaluation des formes pharmaceutiques en pédiatrie. L'une des conclusions du rapport était la nécessité de définir des standards et d'élaborer des recommandations avec l'appui des experts des autorités et du milieu hospitalier et académique.

Face à ce constat, une part importante de la recherche en pharmacologie pédiatrique est désormais dédiée à l'évaluation des formes orales conventionnelles et au développement de formes innovantes. La recherche sur les formes orales liquides (*e.g.* solutions, suspensions, gouttes buvables), qui implique aussi bien les industriels que les institutionnels, se concentre principalement sur l'amélioration des dispositifs doseurs limitant le risque d'erreur d'administration, l'utilisation d'excipients moins toxiques et l'amélioration de la palatabilité du liquide par l'enfant. La recherche sur les formes orales solides (*e.g.* comprimés, gélules), encore majoritairement industrielle, a abouti au développement de formes innovantes plus petites (ex. mini-comprimés, microgranules pelliculés) ou plus faciles à avaler (ex. formes orodispersibles, comprimés à croquer), et dont le dosage permet de répondre aux posologies pédiatriques. Ces formes solides innovantes arrivent progressivement sur le marché français (*e.g.* levetiracetam microgranules, valproate mini-comprimés).

1.1.4. Les groupes de travail européens et les axes prioritaires de recherche sur les formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant

Sur le modèle de l'élaboration du rapport « *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use* » publié par l'EMA en 2013 [25], et à la demande du FWG, une collaboration s'est mise en place entre les autorités et les experts académiques en vue de l'élaboration de nouvelles recommandations mieux standardisées et plus complètes. À ce jour, l'EMA collabore notamment avec le GRiP (Global Research in Paediatrics), l'EuPFI (European Paediatric Formulation Initiative), et les membres du programme « Better medicines for children » de l'OMS (Organisation Mondiale pour la Santé).

Le GRiP est un groupe de travail financé par l'Union Européenne en réponse au manque de données sur les médicaments à usage pédiatrique. Ses principaux objectifs sont de développer et de diffuser les bonnes pratiques pour le développement de ces médicaments. Son travail se

réparti en 6 Work Packages : (1) Éducation et formation, (2) Épidémiologie et études post-AMM, (3) Outils de mutualisation des connaissances, (4) Essais cliniques pédiatriques, (5) Formulation pédiatrique, et (6) Développement de médicaments pour les nouveau-nés. Les priorités du Work Package 5 sont (i) de développer une plateforme de mutualisation des connaissances sur les formes pharmaceutiques adaptées et / ou utilisées en pédiatrie, en lien avec le Work Package 2, (ii) de proposer des enseignements destinés aux cliniciens et aux scientifiques, et (iii) de faciliter / d'accompagner la recherche sur les formulations pédiatriques. Concernant ce dernier point, le GRiP s'est donné pour missions de mieux comprendre les raisons et les disparités régionales quant à l'utilisation de médicaments hors AMM et de préparations magistrales en pédiatrie, et de proposer des formes innovantes mieux adaptées et des systèmes d'administration plus sûres.

L'EuPFI, sous la supervision de l'EMA et en collaboration avec le GRiP, a pour mission d'identifier les problèmes plus spécifiquement liés au développement de formes pharmaceutiques. Son activité s'articule autour de 5 champs : (i) excipients, (ii) évaluation et masquage du goût, (iii) biopharmaceutique (en particulier l'évaluation des préparations magistrales), (iv) les dispositifs d'administration, et (v) le développement de formulation adaptées à l'âge pédiatrique.

Dans ce contexte, les efforts de la recherche académique en pharmacologie pédiatrique pour répondre aux objectifs des groupes de travail européens sont concentrés sur la collecte de données épidémiologiques concernant l'utilisation des médicaments en pédiatrie et sur l'analyse des pratiques courantes, et la mise en place d'études cliniques de qualité pour évaluer l'influence des formes pharmaceutiques orales sur la balance bénéfice / risque du médicament.

CHOISIR LA FORME PHARMACEUTIQUE ORALE LA MIEUX ADAPTÉE À L'ENFANT : CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE ET SCIENTIFIQUE

L'acceptabilité de la forme orale d'un médicament est fondamentale en pédiatrie dans la mesure où elle conditionne le succès de l'administration et l'adhérence au traitement. Elle dépend principalement de la palatabilité de la forme orale, de la fréquence d'administration, et de la quantité de médicament à administrer.

Dans le cadre du Règlement Pédiatrique Européen, les laboratoires pharmaceutiques ont désormais l'obligation d'évaluer, au moyen de recherches cliniques de qualité, tout médicament pouvant avoir une indication en pédiatrie. Le PIP doit justifier explicitement du choix de la forme pharmaceutique du médicament, qui devra être adaptée à la population pédiatrique concernée par l'indication. Cependant, le manque de données sur les avantages et les inconvénients des différentes formes orales chez l'enfant rend difficile le choix d'une formulation adaptée à l'enfant.

Dans ce contexte, la recherche académique en pharmacologie pédiatrique s'est concentrée sur la collecte de données épidémiologiques concernant l'utilisation des médicaments en pédiatrie, sur l'analyse des pratiques courantes et sur la mise en place d'études cliniques de qualité pour évaluer les avantages et inconvénients des formes pharmaceutiques orales chez l'enfant.

1.2. Objectifs de la thèse

1.2.1. Objectifs et perspectives

En ligne avec les axes prioritaires de recherche européens pour l'évaluation et le développement de formes pharmaceutiques adaptées à l'usage pédiatrique (*cf.* § 1.1.4), les objectifs de ce travail de thèse sont d'évaluer les avantages et les inconvénients des différentes formes pharmaceutiques orales chez l'enfant, et de proposer une méthodologie pour l'évaluation de l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice / risque clinique et globale (aspects économiques, pratiques et logistiques) du médicament en pédiatrie.

L'originalité de ce travail réside dans la prise en compte des avantages et des inconvénients de la forme orale dans l'évaluation du médicament en pédiatrie. La méthodologie proposée a pour ambition de ne plus considérer les caractéristiques pharmacodynamiques (PD) et pharmacocinétiques (PK) du principe actif et celles de la forme orale de manière indépendante, mais de mettre en regard l'ensemble des éléments liés au médicament dans une balance bénéfice / risque globale.

Par ailleurs, ce travail est fondé sur le principe que la forme liquide n'était désormais plus la seule forme orale envisageable pour assurer une bonne acceptabilité chez l'enfant, et présente également des inconvénients non négligeables. Nous avons analysé les avantages et les inconvénients de l'ensemble des formes orales disponibles, et étudié les alternatives aux formes liquides.

Les perspectives de ce travail de thèse sont de proposer un modèle permettant de simuler l'influence des formes orales sur la balance bénéfice / risque du médicament chez l'enfant, en vue de guider le choix de la forme orale la mieux adaptée en pratique courante, ou, en amont, dans le cadre du développement d'un médicament à usage pédiatrique. Sur la base d'un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) de population, des sous-modèles imbriqués permettraient de simuler l'influence des caractéristiques de la forme orale. Les données collectées dans le cadre du protocole de recherche clinique proposé à l'issue de cette thèse ont été sélectionnées afin de permettre la conception d'un tel modèle. De futures recherches devront assurer sa validation et évaluer sa transposabilité à d'autres médicaments.

1.2.2. Les étapes du travail de thèse

Ce travail de thèse s'articule en deux parties :

- La première partie consiste à décrire et à évaluer les différentes formes pharmaceutiques orales disponibles en pédiatrie, au moyen de données de la littérature et de données collectées dans le cadre de ce travail de thèse. Une première étape visait à établir une revue des connaissances et des avis d'experts sur les avantages et les inconvénients des différentes formes orales en pédiatrie. La seconde étape avait pour mission d'identifier les médicaments - principes actifs et formes pharmaceutiques - les plus administrés par voie orale en pédiatrie en vue de sélectionner un médicament d'intérêt pour la seconde partie de cette thèse.
- La seconde partie était dédiée à l'étude de la faisabilité d'une modélisation PK-PD pour évaluer l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice / risque d'un médicament d'intérêt sélectionné au cours de la première partie. Elle incluait une étude des principales caractéristiques des formes orales du médicament sélectionné susceptibles d'influencer la balance bénéfice / risque, une phase de faisabilité à partir des données disponibles et la rédaction d'un protocole de recherche clinique en vue du développement d'un modèle de simulation de l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice / risque.

OBJECTIFS DE LA THÈSE

L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer les avantages et les inconvénients des différentes formes orales chez l'enfant, et de proposer une méthodologie pour l'évaluation de l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice / risque clinique et globale du médicament en pédiatrie.

Afin de répondre à ces objectifs, ce travail de thèse s'articule en 2 parties :

- Partie I : Existe-t-il des alternatives possibles aux formes pharmaceutiques orales prescrites chez l'enfant ?
- Partie II : La forme pharmaceutique orale a-t-elle une influence sur la balance bénéfice / risque du médicament chez l'enfant ? Étude de faisabilité appliquée à l'acide valproïque.

2. PARTIE I : EXISTE-T-IL DES ALTERNATIVES POSSIBLES AUX FORMES PHARMACEUTIQUES ORALES PRESCRITES CHEZ L'ENFANT ?

2.1. Les étapes du travail de recherche réalisées au cours de la Partie I

Après avoir recueilli et discuté les avantages et les inconvénients des formes pharmaceutiques orales susceptibles d'influencer la balance bénéfice / risque du médicament en pédiatrie à partir des données de la littérature (Article 1), et présenté un cas concret d'erreur d'administration liée à une forme orale (Article 2), nous avons réalisé 2 études observationnelles en milieu hospitalier en vue d'évaluer les différentes formes orales administrées en pratique courante chez l'enfant. Ces études ciblaient plus particulièrement l'évaluation des formes orales solides pour lesquelles les données en vie réelle étaient rares.

La première étude, réalisée à l'hôpital pédiatrique de Birmingham (UK ; Article 3), avait pour objectif d'évaluer la faisabilité du remplacement des formes liquides prescrites chez l'enfant par les formes solides acceptables et d'estimer l'impact économique de la substitution. La seconde étude, réalisée à l'hôpital Femme Mère Enfant (HFME) des Hospices Civils de Lyon (Article 4), visait à évaluer l'acceptabilité des formes orales solides administrées en pratique courante chez l'enfant selon les infirmières pédiatriques responsables de l'administration, et à décrire les pratiques d'administration de ces formes solides.

Face à la discordance des avis des experts concernant l'acceptabilité des différentes formes orales chez l'enfant - aussi bien dans la littérature que d'après les études réalisées dans le cadre de cette thèse -, nous avons élaboré un protocole Cochrane afin de comparer l'acceptabilité et l'observance des formes orales liquides et solides administrées chez l'enfant au moyen d'une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés (Article 5).

Enfin, nous avons réalisé un état des lieux des formes orales administrées chez l'enfant hospitalisé à l'HFME (Articles 6) afin d'identifier les médicaments les plus souvent administrés par voie orale en pédiatrie et de sélectionner un médicament d'intérêt pour la seconde partie de cette thèse.

2.2. Quels sont les avantages et les inconvénients des formes orales en pédiatrie ? (Article 1, Mise au point, publié)

⇨ ***Article 1 : Choisir la forme orale la plus adaptée à l'enfant [Oral formulation of choice for children]. Lajoinie A, Henin E and Kassai B. Archives de Pédiatrie, 2015, 22(8) : 877-885.***

Selon les recommandations de l'EMA [1], une forme pharmaceutique idéale pour l'usage pédiatrique devrait : nécessiter une fréquence d'administration minimale, convenir à l'ensemble de la population pédiatrique concernée, avoir un impact minimal sur le mode de vie de l'enfant, contenir des excipients non toxiques et en quantité limitée, être pratique d'utilisation, facile à produire et stable et, enfin, être économiquement viable pour l'ensemble des parties concernées (assurances maladies, hôpital, patients).

Sur la base de ces recommandations, cette revue non systématique de la littérature a permis de souligner les inconvénients et les risques associés à l'utilisation des formes liquides chez l'enfant, qui ne sont désormais plus considérées par la communauté scientifique et les soignants comme le gold standard de la forme orale destinée à l'usage pédiatrique.

La forme solide, qui présente de nombreux avantages et semble mieux répondre aux critères de l'EMA, reste peu utilisée en pédiatrie. Selon les experts, les difficultés à avaler des solides chez l'enfant et le manque de dosage adaptés aux posologies pédiatriques seraient les principales limites à leur utilisation. Toutefois, aucune des études identifiées – incluant une revue systématique des causes de fausses routes chez l'enfant - n'a rapporté d'accident lors de l'administration des formes solides. D'autre part, d'après les résultats des premiers essais randomisés contrôlés sur les formes solides innovantes adaptées à l'enfant (mini-comprimés), celles-ci seraient préférées aux formes liquides par les parents et les enfants dès le plus jeune âge (6 mois) [26, 27]. Toutefois, le caractère non systématique de cette revue ne permet pas de conclure quant à l'acceptabilité des différentes formes orales solides en pédiatrie (*cf.* § 2.6). La définition d'une taille limite pour une forme solide acceptable en fonction de l'âge de l'enfant reste problématique [7, 28].

Dans le cadre de ce travail de thèse, cette première revue de la littérature a permis d'approcher les difficultés liées à l'évaluation de l'acceptabilité des formes orales chez l'enfant (*e.g.* choix de l'échelle de mesure, évaluation par les parents ou les soignants chez les plus jeunes enfants, influence de l'expérience personnelle de l'enfant et risque d'effet période dans le cadre d'une étude croisée, influence de la pathologie), qui seront prises en compte lors de l'élaboration du protocole de recherche interventionnelle finalisant ce travail de thèse (*cf.* § 3.4.2).

Par ailleurs, cette revue a également permis de réfléchir à une classification plus fine des formes orales d'un point de vue de l'administration. En effet, les études identifiées montrent que les formes sèches (*e.g.* poudres, microgranules, comprimés, gélules) ne peuvent pas être groupées au sein d'une même catégorie dans le cadre de l'évaluation de l'acceptabilité [29]. En ligne avec le travail de Batchelor *et al.* [30], la classification suivante est proposée pour l'évaluation de l'acceptabilité des formes orales en pédiatrie :

i. **formes orales liquides**, « à boire » (*e.g.* solution, suspensions, gouttes) ;
ii. **formes orales solides à avaler** (*e.g.* mini-/ comprimés, gélules) ;
iii. **formes orales solides à disperser** (*e.g.* poudres, comprimés effervescents, microgranules).

Cette classification permet de distinguer les formes orales solides à disperser qui peuvent présenter les avantages pratiques (*e.g.* conditionnement monodoses, stabilité) et pharmacocinétiques (formes à libération prolongée LP) des formes solides à avaler mais nécessitent une manipulation avant administration. Par ailleurs, en fonction des finalités de l'étude, les formes solides à avaler pourront être séparées en formes à avaler directement (*e.g.* comprimés, gélules) versus indirectement (*e.g.* comprimés orodispersible, comprimés à mâcher).

ARTICLE 1 : CHOISIR LA FORME ORALE LA PLUS ADAPTÉE À L'ENFANT

Sur la base de ces recommandations de l'EMA, cette revue non systématique de la littérature a permis de souligner les inconvénients et les risques associés à l'utilisation des formes orales liquides chez l'enfant. Par ailleurs, les premiers essais randomisés contrôlés sur les formes solides innovantes adaptées à l'enfant (mini-comprimés) montrent que celles-ci seraient préférées aux formes liquides par les parents et les enfants dès le plus jeune âge (6 mois). Toutefois, le caractère non systématique de cette revue ne permet pas de conclure quant à l'acceptabilité des formes solides en pédiatrie.

Dans le cadre de ce travail de thèse, cette première revue de la littérature a permis d'approcher les difficultés de l'évaluation de l'acceptabilité des formes orales chez l'enfant (méthodes de mesure, choix du plan expérimental). Elle a également permis de proposer une classification plus fine des formes orales d'un point de vue de l'administration, en distinguant notamment les formes solides à avaler de celles à disperser.

ELSEVIER MASSON

Reçu le :
25 juillet 2014
Accepté le :
20 mai 2015
Disponible en ligne
2 juillet 2015

CrossMark

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Choisir la forme pharmaceutique orale la plus adaptée à l'enfant

Oral formulation of choice for children

A. Lajoinie[a,b,*], E. Henin[a,b], B. Kassai[a,b]

[a] CIC 1407 Inserm, service de pharmacologie clinique, épidémiologie, pharmacologie, investigation clinique et information médicale, mère–enfant (Epicime), centre d'investigation clinique pédiatrique, hospices civils de Lyon, CHU de Lyon, 69677 Bron, France
[b] CNRS UMR 5558, laboratoire de biométrie et biologie évolutive, université Lyon 1, 69000 Lyon, France

Summary

Selecting the most appropriate oral formulation is very challenging when developing medicines for children and in routine practice. Research in pediatric pharmacology has focused on oral drug formulation, determining whether the active pharmaceutical ingredient can be successfully delivered to children. Pediatric expert committees (EMA, EuFPI) recommend that children's medicines be safe, well tolerated, easy to use (palatable and requiring minimal handling), transportable, easily produced, cost effective, commercially viable, with a minimal impact on children's life-style. Oral liquid drug formulations (OLFs: solutions, syrups, suspensions) are historically considered as the most appropriate oral formulation for children, since they are easy to swallow for younger infants and palatable for children. However, OLFs present numerous disadvantages, such as low stability, potentially toxic excipients for children, and low transportability. In the long-term, dose volume and frequency of administration might lead to non-compliance. Multiple preparation steps and volume calculations are also among risk factors for medicine errors in children. An alternative to OLFs is the conventional solid oral dosage form (OSF), such as tablets and capsules. These offer the advantages of greater stability, easy dose selection, improved transportability, and ease of storage. They also allow the modification of drug pharmacokinetic parameters, minimizing administration frequency. Finally, OSFs are less costly than OLFs, since they are easier to develop, manufacture, transport, store, and deliver. Controlled study results suggest that the use of OSFs in children would be associated with greater acceptability by children, greater preference on the part of caregivers, and higher drug compliance than OLFs. Recent controlled studies, confirming that

Résumé

Le choix d'une forme pharmaceutique orale adaptée à l'enfant constitue un véritable challenge clinique, pratique et économique, aussi bien lors du développement de médicaments destinés aux enfants que dans la pratique clinique. Les formes orales liquides (FOL), historiquement considérées comme les plus adaptées à l'enfant, présentent toutefois de nombreux inconvénients : rejet du liquide par l'enfant, excipients potentiellement toxiques, risques d'erreurs d'administration, coûts élevés, etc. Une alternative intéressante à la FOL est la forme orale solide (FOS), monodose, stable, transportable et mieux adaptée au mode de vie des enfants en âge scolaire ou atteints de maladies chroniques. Une plus grande autonomie de l'enfant, un gain de temps pour les soignants au moment de l'administration, ainsi que l'optimisation des fréquences d'administration pourraient expliquer la meilleure observance médicamenteuse observée chez les enfants traités par une FOS. De plus, de récents essais contrôlés montrent que des FOS innovantes adaptées à la pédiatrie (mini-comprimés) étaient mieux acceptées par les très jeunes enfants et préférées par les parents par rapport aux FOL. Ces données vont modifier le paradigme actuel et faire considérer la FOS comme référence chez l'enfant. La poursuite des investigations sur l'acceptabilité et l'observance des formes orales en pédiatrie permettrait d'envisager l'utilisation de FOS chez les plus jeunes enfants, aucune FOS innovante ne disposant à ce jour d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant de moins de 6 ans.
© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.
Centre d'investigation clinique pédiatrique, CIC 1407 Inserm-UMR 5558 CNRS, hospices civils de Lyon, UCBL-Lyon-1, 59, boulevard Pinel, 69003 Lyon, France.
e-mail : audrey.lajoinie@gmail.com (A. Lajoinie).

http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2015.05.012 Archives de Pédiatrie 2015;22:877-885
0929-693X/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

OSFs with an acceptable size for children (mini-tablets), should shift the current paradigm of OLFs as the reference for children's oral medicine. We lack evidence on OSF acceptability in children and its influence on drug compliance, particularly with appropriate-size OSFs for children. Further investigation on oral formulation should investigate the utilisation of OSFs in young children. Few OSFs are licensed for children under 6 years of age.
© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Chez l'enfant, la forme pharmaceutique d'un médicament administré par voie orale influence l'efficacité et la sécurité du médicament, son acceptabilité et, par conséquent, son administration. Le choix d'une forme orale adaptée à l'enfant constitue un véritable enjeu clinique, pratique et économique, aussi bien pour les chercheurs lors du développement de médicaments, que pour les soignants dans la pratique courante. Afin de favoriser le développement de médicaments adaptés à l'enfant, le règlement pédiatrique européen (n° 1901/2006) impose désormais aux firmes pharmaceutiques de soumettre un plan d'investigation pédiatrique (PIP) auprès du Comité européen pédiatrique (PDCO, Agence européenne du médicament [EMA]). Le PIP doit justifier explicitement le choix de la forme pharmaceutique développée. Pour les médicaments commercialisés n'étant plus protégés par leur brevet pharmaceutique, le *Paediatric-use marketing authorisation* (PUMA) assure aux industriels qui développeraient une nouvelle forme pharmaceutique destinée à la population pédiatrique une extension de 8 à 10 ans de leur brevet. Cependant, le manque de données sur l'acceptabilité des formes orales en fonction de l'âge ou sur l'influence de la forme pharmaceutique sur l'efficacité du médicament rendent difficile le choix d'une forme galénique chez l'enfant [1–3]. Dans ce contexte, des comités de pédiatres, pharmaciens et pharmacologues, industriels et institutionnels (le PDCO, l'*European Paediatric Formulations Initiatives* [EuPFI], le groupe de réflexion de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), se sont constitués afin de réfléchir sur les critères de choix d'une forme pharmaceutique optimale chez l'enfant et de proposer des axes prioritaires de recherche [1,2]. Les critères de choix d'une forme orale en pédiatrie identifiés par ces experts sont :

- l'acceptabilité par l'enfant, critère capital influençant directement l'observance médicamenteuse ;
- des doses adaptées à la posologie pédiatrique ;
- la facilité d'utilisation (préparation, administration) avec un impact minimal sur le style de vie de l'enfant ;
- l'efficacité et la sécurité (excipients, stabilité, erreurs d'administration) ;
- la facilité de mise au point pour l'industrie pharmaceutique, avec un coût acceptable pour l'Assurance maladie (AM) et les patients [4].

Le choix d'une forme pharmaceutique pour l'administration d'un médicament par voie orale se fait généralement entre une forme liquide (FOL) (sirop, suspension, solution, etc.) ou une forme solide (FOS) (comprimés, gélules, granules, etc.). Alors que la FOL était historiquement considérée comme la plus adaptée à l'enfant, les données récentes sur l'acceptabilité des FOS en pédiatrie [5,6] ont conduit à une évolution des paradigmes : la FOL n'est désormais plus considérée comme la référence absolue chez l'enfant [2]. Toutefois, deux limites pourraient expliquer l'impopularité des FOS en pédiatrie :

- la difficulté des jeunes enfants à avaler des comprimés et le risque associé de fausse-route ;
- le manque de flexibilité de dose des FOS par rapport aux FOL.

Dans cet article, nous relatons les innovations sur les formes orales, leurs principaux avantages et inconvénients (*fig. 1*) et les résultats des études cliniques récemment publiées concernant l'influence des différentes formes galéniques orales sur l'acceptabilité et l'observance médicamenteuse chez l'enfant.

2. Progrès de la recherche galénique en pédiatrie

Une part importante de la recherche pédiatrique est aujourd'hui consacrée au développement et à l'évaluation des formes orales chez l'enfant. La recherche sur les FOL, qui implique aussi bien les industriels que les institutionnels, se concentre sur l'amélioration de la sécurité des FOL, avec l'utilisation d'excipients plus sûrs et la mise au point de systèmes de mesure plus précis et faciles d'emploi, ainsi que sur l'amélioration de l'acceptabilité du liquide par l'enfant. La recherche sur les FOS, encore majoritairement industrielle, a rapidement progressé pour aboutir au développement de FOS innovantes, plus petites, dont le dosage permet de répondre aux posologies pédiatriques et qui permettent l'optimisation de la fréquence d'administration (formes à libération prolongée) et la combinaison de plusieurs principes actifs. Ces FOS innovantes sont principalement :

- les mini-comprimés, d'un diamètre inférieur à 3 mm [5,7] obtenu grâce à des techniques récentes de compression plus performantes (exemple : acide valproïque, Orfiril long®, Desitin) ;

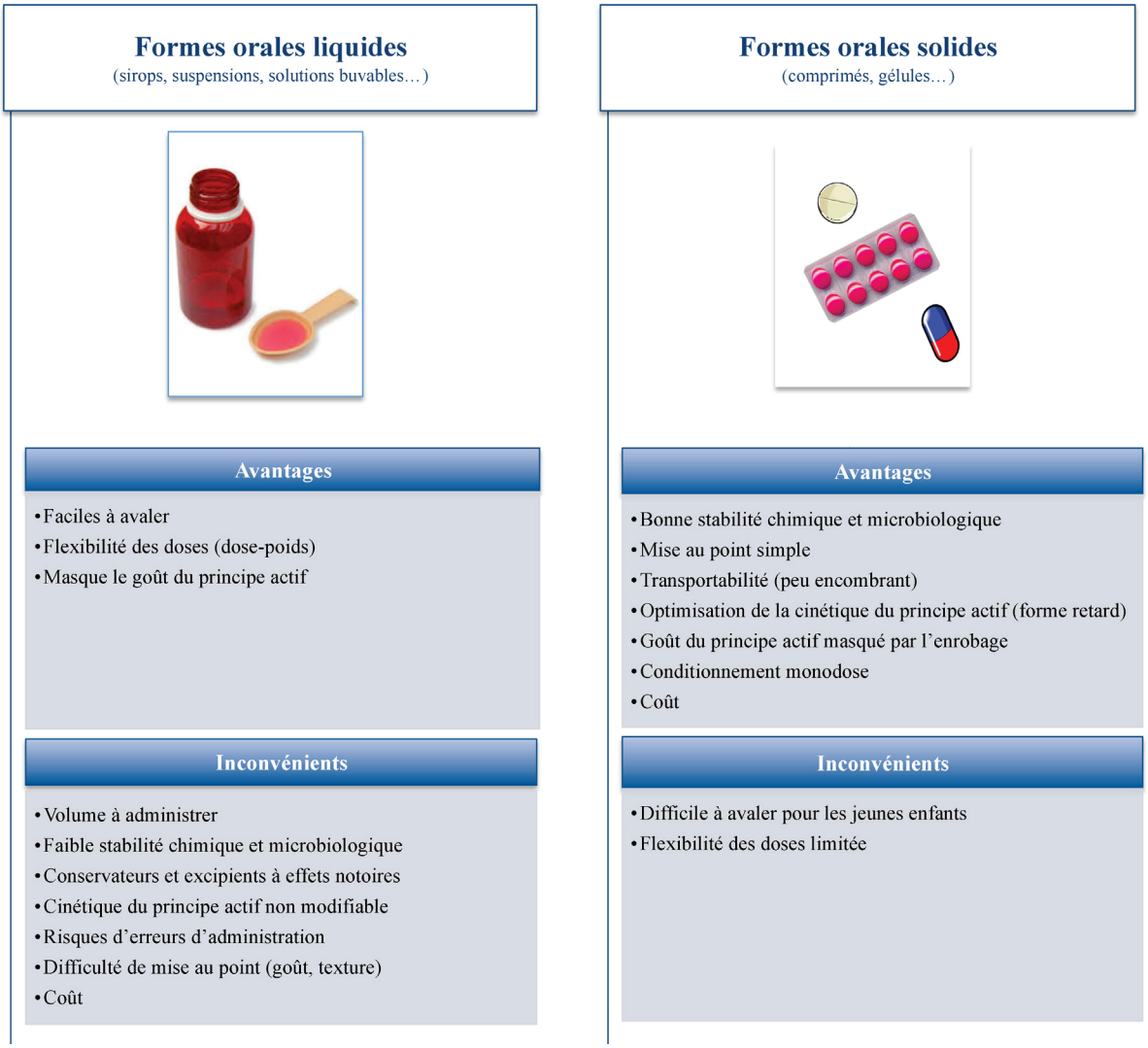


Figure 1. Avantages et inconvénients des formes pharmaceutiques orales liquides et solides.

- les microgranules pelliculés ou microparticules, d'un diamètre inférieur à 2 mm (exemple : méthylphénidate, Medikinet®, Medice) ;
- et les formes à désintégration immédiate, qui se désintègrent dans la bouche en 5 à 30 secondes sans eau (exemple : ondansétron, Ondansétron Ratiopharm®, ratiopharm) [8,9].

Déjà disponibles dans plusieurs pays européens, ces FOS innovantes arrivent progressivement sur le marché français avec le levetiracetam en microgranules (Advicenne Pharma).

3. Avantages et inconvénients des différentes formes orales

3.1. Forme orale liquide

La FOL présente l'avantage d'être facile à avaler pour les très jeunes enfants et d'être bien acceptée grâce à des arômes attractifs [3]. L'efficacité des médicaments commercialisés sous forme liquide a le plus souvent été démontrée au cours d'essais cliniques et leur dosage est adapté à la posologie pédiatrique [10]. Cependant, l'acceptabilité d'une FOL par l'enfant peut être remise en cause par de nombreux facteurs, en particulier lors de traitements au long cours. Parmi ces facteurs, le volume de liquide à avaler par prise est l'un des plus limitant [2,3]. Les recommandations de l'EMA, selon lesquelles ce volume ne devrait pas excéder 5 mL chez l'enfant de moins de 5 ans et 10 mL au-delà, sont difficiles à respecter [3]. D'autre part, de nombreux principes actifs ont un goût amer difficile à masquer dans une formulation liquide [11]. L'acceptabilité du goût d'une FOL par l'enfant, très différente de celle de l'adulte et largement dépendante des habitudes culturelles, est difficile à évaluer en raison du manque de références et d'échelles de mesures validées [2,12]. Enfin, la cinétique d'absorption du principe actif ne pouvant pas être

modifiée dans une formulation liquide, la fréquence d'administration des FOL peut compliquer l'organisation des soins, en particulier pour les enfants en âge scolaire, avec un impact important sur le mode de vie des enfants et des soignants [3]. Le manque de stabilité chimique et microbiologique des FOL impose l'ajout de conservateurs et d'autres excipients (éthanol, propylène glycol [PEG], alcool benzylique, etc.) dont l'innocuité n'est pas démontrée chez l'enfant. Si les nouveau-nés semblent plus sensibles à la toxicité de ces excipients, des effets indésirables ont également été rapportés chez des enfants plus âgés [13,14]. D'autre part, les colorants utilisés pour rendre les FOL plus attractives et améliorer leur acceptabilité ont été incriminés dans des réactions d'hypersensibilité cutanées (tartrazine) ou dans des troubles du comportement chez l'enfant [15]. Les agents sucrants, destinés à masquer le goût du principe actif, pourraient être à l'origine de carries dentaires ou provoquer des déséquilibres de diabète [10]. Afin d'améliorer la sécurité des FOL, l'évaluation de la toxicité des excipients chez l'enfant est désormais un axe important en recherche pédiatrique, avec création de plateformes européennes et américaines de recueil des événements indésirables (EI) liés aux excipients [16–18].

La reconstitution des supensions, le calcul et la mesure du volume de FOL à administrer sont des étapes longues, délicates et sources d'erreurs pour les soignants. Les erreurs médicamenteuses sont la première cause d'EI médicamenteux évitables en pédiatrie, deux tiers de ces erreurs médicamenteuses survenant au moment de l'administration [19]. D'après une étude réalisée par l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 85 % des erreurs médicamenteuses survenant chez l'enfant seraient directement attribuables à des erreurs d'utilisation au domicile [20]. Les erreurs d'administration les plus fréquentes résultent d'une erreur de décimale ou d'une confusion d'unité (mL et mg), les conséquences pouvant être dramatiques dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite [21]. Les instructions renseignées sur les prescriptions et les conditionnements sont mal interprétées par un tiers des parents, avec une confusion fréquente entre petite et grande cuillère [21,22]. Le manque de précision des mesures du volume à administrer peut également conduire à une erreur de dose, un quart des parents faisant une erreur de précision de plus de 40 % de la dose prescrite [23]. Les multiples concentrations de FOL disponibles pour un même principe actif sont également un facteur de risque d'erreurs médicamenteuses, aussi bien lors de l'utilisation de formes commercialisées (amoxicilline 125, 250, 500 mg/5 mL ; métopimazine 0,1 %, 0,4 % ; aciclovir 200 mg/5 mL, 800 mg/10 mL) que de préparations magistrales réalisées par une pharmacie [10]. Enfin, les conditions de conservation des FOL (température, lumière) sont souvent mal respectées dans les services de soins ou au domicile, avec un risque de dégradation du principe actif, de formation de composés toxiques, ou de contamination microbienne de la solution.

D'un point de vue économique, les difficultés rencontrées par l'industrie pharmaceutique lors de la mise au point d'une FOL (défaut de stabilité, mise au point du goût) en font une forme couteuse pour l'AM et les patients [24]. Le coût élevé d'un médicament peut limiter ou retarder l'accès des patients au traitement, en particulier dans les pays en voie de développement et diminuer l'observance médicamenteuse [25,26]. Enfin, la courte date de péremption des FOL, responsable d'un gaspillage important, ainsi que les conditions de stockage (volume important, conditions de stockage) contribuent à augmenter le coût des traitements par FOL.

3.2. Forme orale solide

Selon l'EMA, les FOS monodoses, plus stables, plus transportables et mieux adaptées au mode de vie des adolescents et des enfants en âge scolaire, sont préférables à la FOL dès l'âge de 6 ans, ou dès l'âge de 3 ans chez les enfants atteints de maladies chroniques et recevant plusieurs médicaments, qui devraient être entraînés à avaler des FOS le plus tôt possible [3,27]. En effet, l'utilisation de FOL chez ces enfants implique souvent l'administration de volumes excessifs et entraîne un risque mal évalué d'interactions physiques ou chimiques entre différentes FOL administrées simultanément (ex. interaction entre les excipients d'une FOL et le principe actif d'une autre FOL pouvant conduire à une dégradation ou à une modification de l'absorption du principe actif). D'autre part, les FOS sont composées d'excipients plus neutres et en moindre quantités que les FOL. Certains agents sucrants (aspartame, lactose) peuvent toutefois provoquer des intolérances chez les enfants atteints de maladies métaboliques. La FOS permet également la modification de la cinétique d'absorption du principe actif en vue d'optimiser des fréquences d'administration, avec un impact attendu sur l'observance médicamenteuse [3]. Le risque pour l'enfant de croquer la FOS et les conséquences sur la cinétique du principe actif doit cependant être envisagé. Les FOS innovantes, de petite taille, semblent limiter ce risque. Enfin, parce que leur mise au point galénique est simple et identique à celle de l'adulte, les FOS sont plus faciles à développer pour l'industrie pharmaceutique et par conséquent moins coûteuses pour l'AM et les patients [24,28]. Les facilités de transport, de stockage et de dispensation des FOS par rapport aux FOL contribuent également à réduire les coûts de prise en charge pour l'AM. Les FOS innovantes sont cependant plus couteuses que les FOS traditionnelles.

4. Facteurs limitant l'utilisation des FOS

4.1. Difficultés à avaler pour les jeunes enfants

L'une des premières réflexions intervenant dans le choix d'une forme pharmaceutique en pédiatrie est celle de la sécurité d'administration. Afin d'évaluer la sécurité d'utilisation des

comprimés à croquer, Michèle et al. ont conduit une revue de la littérature sur les accidents par aspiration de corps étrangers chez l'enfant publiés entre 1966 et 1999 [29]. Sur 34 séries regroupant 10 821 cas, seules 2 comprenaient des cas d'aspiration de comprimés. La première avait rapporté un cas unique, sans préciser la nature du comprimé ou l'âge de l'enfant, parmi 234 accidents d'inhalation chez des enfants de moins de 16 ans. La seconde avait recensé 1130 cas d'inhalation de corps solides survenus aux États-Unis chez des enfants de 0 à 3 ans. Parmi les 41 décès décrits dans cette série, 5 étaient « dus à des médicaments tels que les comprimés ». Si l'aspiration de comprimés n'est pas une cause majeure d'accident d'aspiration chez l'enfant, la crainte de ce type d'accident peut expliquer l'impopularité des FOS en pédiatrie. Selon l'EMA, davantage de données sur la sécurité des FOS en fonction de l'âge de l'enfant et de la taille de la FOS sont indispensables pour orienter le développement des FOS innovantes adaptées à l'enfant et proposer des recommandations en pédiatrie clinique [1].

Il est communément admis que l'enfant est capable d'avaler des comprimés à partir de l'âge de 6 ans [3,10]. Plusieurs études ont toutefois montré que les enfants en étaient capables bien avant cet âge, le plus jeune âge rapporté étant de 6 mois [5,6,27,30–32]. Des techniques comportementales ayant pour objectif d'apprendre aux enfants à avaler des FOS, recommandées par l'EMA, sont maintenant bien décrites et ont montré leur efficacité à long terme chez les enfants atteints de maladie chronique [1,3]. Certains enfants restent cependant incapables d'avaler des comprimés malgré l'utilisation de ces techniques [32]. Les troubles psychiatriques, de la déglutition, l'expérience personnelle ou le contexte familial influencent fortement la capacité à avaler des FOS et expliquent les fortes variabilités inter-individuelles [3]. Yeung et Wong, recueillant l'âge de passage d'une FOL antirétrovirale vers une FOS chez 92 enfants (7,3 ans, [2–6,6–8]), ont montré que plus l'âge d'instauration d'un traitement antirétroviral sous forme liquide était précoce, plus le délai avant le passage vers une FOS était long (p = 0,051) [30]. L'apprentissage est également plus facile et plus court si l'enfant est naïf de toute expérience négative avec des FOS [32]. La forme et la taille des FOS jouent également un rôle fondamental dans l'acceptation du solide par l'enfant [33]. Dans son guide pour le développement de médicaments destinés à l'usage pédiatrique publié en 2011, l'EMA recommandait des tailles pour l'acceptabilité des FOS en fonction des groupes d'âge *(tableau I)* [34]. Si ces recommandations n'ont pas été reportées dans la version de 2013 en raison du manque de données cliniques, il est à noter que la taille maximale proposée pour les enfants de 2 à 5 ans correspondait à la taille des FOS innovantes mini-comprimés développées par l'industrie pharmaceutique (< 5 mm). Dans cette version de 2013, l'EMA recommandait finalement l'utilisation de comprimés aussi petits que possibles [1].

Enfin, bien que très courantes au domicile et dans les services de soins hospitaliers, les pratiques de broyage des comprimés ou d'ouverture des gélules comportent des risques d'erreurs de préparation, de perte de stabilité du principe actif, ou encore de modification des paramètres pharmacocinétiques du principe actif [35]. L'étude de Best et al. a montré que le broyage des comprimés de lopinavir/ritonavir (Kaletra®) diminuait de 45 % l'exposition (aire sous la courbe) au lopinavir et de 47 % l'exposition au ritonavir par rapport à la prise du comprimé entier (p = 0,003 et 0,006) [36]. D'autre part, sectionner les comprimés peut également conduire à des variations importantes de la dose administrée, y compris pour des comprimés sécables [37]. Ces variations de dose sont d'autant plus significatives d'un point de vue clinique que l'index thérapeutique du médicament est étroit. Les manipulations de FOS ne sont pas recommandées et doivent être utilisées en dernier recours. Des FOS adaptées à la pédiatrie, donc avalables en entier par l'enfant, devraient permettre d'éviter ces pratiques.

Tableau I
Taille acceptable des comprimés en fonction de l'âge de l'enfant.

Classes d'âges	Groupes d'âge (années)	Tailles de comprimés recommandées (mm)
Enfants en âge préscolaire	2–5	3–5
Enfants en âge scolaire	6–11	5–10
Adolescents	12–17	10–15
Adultes	> 18	> 15

Recommandations 2011 de l'European Medicines Agency [34].

4.2. Manque de flexibilité des dosages

La seconde limite à l'utilisation des FOS, la plus souvent invoquée par les professionnels, est le manque de flexibilité des dosages disponibles des FOS [1,10,33]. Alors que les FOL sont conçues pour permettre un dosage précis des posologies prescrites qui peuvent varier d'un facteur 100 sur l'ensemble de la population pédiatrique [38], les FOS classiques ont été développées pour répondre aux besoins de la population adulte. Une étude observationnelle réalisée par notre équipe en collaboration avec l'hôpital pédiatrique de Birmingham (BCH, UK) a estimé la proportion de FOL dispensées chez l'enfant ayant un équivalent FOS avec :

- un dosage acceptable au vu des doses prescrites ;
- une taille acceptable par rapport à l'âge de l'enfant, d'après les recommandations 2011 de l'EMA *(tableau I)* [28,34].

Le dosage de la FOS était considéré comme acceptable lorsqu'il correspondait exactement à la dose prescrite, ou après une éventuelle adaptation de la dose par un pharmacien hospitalier. Parmi 476 FOL dispensées pendant une semaine (7–13 janvier 2013) au BCH, 90 % (n = 440) étaient disponibles dans une FOS commercialisée, dont 86 % (n = 379) avec un dosage acceptable par rapport aux doses prescrites (56 % à la dose prescrite et 38 % après ajustement). Ces résultats suggèrent que le dosage n'est pas une limite majeure à

l'utilisation des FOS en pédiatrie. À l'inverse, la taille des FOS était une limite importante à leur utilisation, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans. En effet, seulement la moitié (n = 195) des FOS disponibles dans un dosage acceptable avait une taille acceptable. Cependant, chez les enfants de plus de 6 ans, la proportion de FOS avec un dosage et une taille acceptable atteignait 61 % (152/249). Enfin, une étude économique a montré que les coûts évitables par la substitution des FOL par des FOS acceptables en termes de dose et de taille étaient de 5000 £ (6000 €) et 9000 £ (11 000 €) respectivement pour l'hôpital et l'officine, en une semaine et pour un seul hôpital.

5. Acceptabilité des formes orales en pédiatrie et observance médicamenteuse : essais cliniques randomisés contrôlés

Le taux d'observance médicamenteuse chez l'enfant, estimé à environ 50 %, est très inférieur à celui observé chez l'adulte, avec des répercussions importantes sur la fréquence des hospitalisations et la morbimortalité [2,39,40]. Des facteurs très spécifiques à l'enfant influencent l'observance thérapeutique, parmi lesquels l'acceptabilité de la forme pharmaceutique semble jouer un rôle central [12,41]. Les caractéristiques des formes orales connues pour influencer l'acceptabilité chez l'enfant sont, pour les FOL, le goût, la texture et les volumes à avaler et, pour les FOS, la taille et la forme du médicament [30]. Les conditions pathologiques de l'enfant peuvent également modifier l'acceptabilité d'une forme orale. La préférence des soignants, leur perception de la maladie et la scolarisation de l'enfant conditionnent également l'observance [12]. Enfin, la triade prescripteur-soignant/parents/enfant complique l'interprétation des problèmes d'observance médicamenteuse [42].

5.1. Premiers essais sur les FOS classiques en pédiatrie

Les premiers essais contrôlés ayant évalué l'influence de la forme orale sur l'acceptabilité et l'observance en pédiatrie ont été publiés dans les années 1990. L'essai randomisé en plan croisé de Cloyd et al. a comparé l'acceptabilité des formes microgranules et sirop du valproate, administrées pendant 2 périodes de 7 jours chez 12 enfants épileptiques âgés de 5 à 16 ans [43]. Trois quarts des soignants (9/12) et des enfants (9/12) préféraient les microgranules au sirop. D'après les soignants, les microgranules étaient plus faciles à administrer et permettaient à l'enfant de prendre seul son traitement (forme monodose). L'essai randomisé également en plan croisé de McCrindle et al. a comparé l'influence de deux formes orales de cholestyramine, poudre à diluer ou comprimé, administrées pendant 2 périodes de 8 semaines, sur l'acceptabilité et l'observance médicamenteuse chez 40 enfants âgé de 10 à 18 ans [44]. Les résultats ont montré que 82 % des enfants préféraient les comprimés, malgré leur taille importante (19 mm). L'observance avait été significativement supérieure avec le comprimé, aussi bien en proportion de prises effectives par rapport aux prises théoriques (61 ± 31 % versus 50 ± 30 %, p = 0,01) qu'en nombre de doses journalières reçues (p = 0,02). Aucune relation n'avait été trouvée entre le degré d'observance et la perception de la maladie, les antécédents ou les attitudes de l'enfant. Dans l'essai en bras parallèles d'Ellerbeck et al., 400 enfants âgés de 2 mois à 5 ans avec un diagnostic de pneumonie avaient reçu aléatoirement une forme sirop (n = 200), poudre (n = 100) ou comprimé (n = 100) de cotrimoxazole pendant 4 jours [45]. Le risque de manquer au moins deux doses, autoévalué par les soignants, avait été supérieur avec la poudre ou les comprimés qu'avec le sirop (poudre vs sirop : OR = 3,1, $p < 0{,}01$; comprimé vs sirop : OR = 5,2, $p > 0{,}001$). Cependant, aucune différence significative n'avait été trouvée lors du comptage des doses non administrées à la fin du traitement. Enfin, plus récemment, Ansah et al. ont comparé l'observance médicamenteuse de la chloroquine chez 301 jeunes enfants (0 à 5 ans) ayant reçu une forme comprimé préconditionnée (n = 155) ou sirop (n = 144) de manière randomisée pendant 6 semaines [24]. L'observance était définie comme le respect exact de la prescription en termes de dose et de fréquence d'administration sur toute la durée du traitement et était évaluée au moyen d'un questionnaire destiné aux soignants. Seuls 42 % des soignants ayant administré la forme sirop étaient observant contre 91 % pour la forme comprimé ($p < 0{,}001$). Les soignants, qui préféraient les comprimés pour 62 % d'entre eux, ont rapporté que les comprimés étaient plus faciles à administrer et réduisaient le risque d'erreur de mesure.

Les résultats des études de Cloyd, McCrindle et Ansah sont en faveur de la FOS comparativement aux autres formes orales évaluées (sirop et poudre à diluer) pour l'observance médicamenteuse et les préférences des enfants et des soignants. Une plus grande autonomie de l'enfant, due à une meilleure transportabilité de la FOS et un préconditionnement monodose, un gain de temps pour les soignants au moment de la préparation du médicament avec une amélioration des relations parents/enfant, ainsi que l'optimisation des fréquences d'administration pourraient expliquer l'amélioration de l'observance médicamenteuse observée chez les enfants traités par une FOS par rapport aux autres formes orales [41,43,46]. Aucun accident d'inhalation des FOS n'a été rapporté au cours des études décrites qui étaient toutefois de petite taille. Finalement, seuls les résultats d'Ellerbeck étaient en faveur de la FOL. Cette étude concernait toutefois un traitement à court terme (4 jours) et l'amélioration de l'observance n'était pas systématiquement retrouvée en fonction de la méthode de mesure [45].

Cloyd et McCrindle se sont également intéressés aux profils pharmacocinétiques des différentes formes orales. Leurs résultats ont montré que les formes comparées offraient

des profils similaires [43]. D'autre part, bien que les pratiques d'administration ne soient pas clairement précisées, les comprimés semblent avoir été correctement avalés dans ces deux études. À l'inverse, une des limites majeures des études d'Ellerbeck et al. [45] et Ansah et al. [24] est qu'il était conseillé aux soignants d'écraser les comprimés avant de les diluer dans du miel ou du sucre, sans évaluer ou discuter les conséquences de ces manipulations sur les profils d'absorption et de distribution des principes actifs et sur l'efficacité et la sécurité du médicament.

5.2. Essais récents sur les FOS innovantes

Plus récemment, l'apparition de FOS innovantes adaptées à l'enfant a conduit les experts pédiatriques à évaluer l'acceptabilité de ces FOS. Après les résultats d'une première étude non randomisée de Thomson et al. [7], qui montraient que les mini-comprimés (3 mm) étaient bien acceptés par les enfants d'âge préscolaire (2–6 ans), deux études randomisées contrôlées en plan croisé publiées en 2013 ont évalué l'acceptabilité de ces mini-comprimés. L'étude allemande de Klingmann et al. a comparé l'acceptabilité d'une forme mini-comprimé de placebo (2 mm) versus sirop de glucose (3 mL) chez 306 enfants âgés de 6 mois à 5 ans [5]. Chaque forme était administrée une fois, dans un ordre randomisé, avec un intervalle de 10 minutes entre deux administrations. Contrairement à l'hypothèse de recherche, l'acceptabilité des mini-comprimés, évaluée par les investigateurs au moment de l'administration, était significativement supérieure à celle du sirop ($p < 0{,}0001$). La capacité à avaler était également supérieure avec les mini-comprimés ($p = 0{,}002$). Ces résultats étaient observés pour chaque catégorie d'âge pédiatrique, avec une amélioration notable de l'acceptabilité des mini-comprimés dès l'âge de 1 an. Aucune fausse route n'a été rapportée, à l'exception de deux enfants ayant toussé, sans impact clinique (groupe [0,5–1 an]). L'étude hollandaise de van Riet-Nales et al. a comparé l'acceptabilité, évaluée par les parents au moyen d'une échelle visuelle analogique, et la préférence de 4 formes orales de placebo : mini-comprimés (4 mm), poudre, sirop et suspension [6]. Chaque forme a été administrée successivement 2 fois par jour pendant 4 jours chez 148 enfants âgés de 1 à 4 ans. En raison d'un effet période de la forme précédemment administrée sur les critères d'évaluation, seules les données concernant le premier jour d'administration ont été analysées. L'acceptabilité et le nombre de prises correctement avalées étaient significativement supérieures avec les mini-comprimés par rapport aux formes poudre, suspension et sirop ($p < 0{,}001$). Les parents et les enfants préféraient les autres formes orales à la poudre ($p > 0{,}001$) et les parents semblaient également préférer les mini-comprimés au sirop ($p = 0{,}082$) et à la suspension ($p = 0{,}042$). Aucune fausse route n'était survenue au cours de cette étude.

Ces études suggèrent que les FOS innovantes, et notamment les mini-comprimés, sont bien acceptées par les enfants et les parents comparativement aux FOL, sans entraîner de risque d'inhalation, y compris chez de très jeunes enfants (dès 6 mois dans l'étude de van Riet-Nales et al. [6]). Toutefois, l'acceptabilité de ces FOS a été mesurée chez des enfants peu ou pas malades, pour des durées d'administration très courtes. Les résultats encourageants de ces premières études devraient favoriser la mise en place d'essais plus longs chez des enfants malades afin de comparer l'observance entre FOL et FOS innovantes, ou FOS traditionnelles de taille adaptée.

6. Conclusion

Les résultats des essais cliniques randomisés ayant évalué l'acceptabilité et l'observance des formes orales en pédiatrie et identifiés lors de cette revue de la littérature semblent être en faveur des FOS. Ces dernières, lorsque leur taille est adaptée, seraient mieux acceptées par les enfants, y compris très jeunes, et plus faciles à administrer pour les soignants par rapport aux FOL. Une plus grande autonomie de l'enfant, une meilleure transportabilité du médicament, un conditionnement monodose, un gain de temps pour les soignants au moment de l'administration pourraient expliquer une plus grande observance médicamenteuse chez les enfants traités par une FOS. La bonne acceptabilité des FOS par les enfants et les soignants par rapport aux FOL a été récemment confirmée avec les mini-comprimés, FOS innovantes dont la taille est adaptée à l'usage pédiatrique. Des études sur des durées d'administration plus longues sont attendues pour évaluer l'influence des FOS innovantes sur l'observance thérapeutique en pédiatrie. D'autre part, la poursuite des investigations sur l'acceptabilité et l'observance des formes orales en pédiatrie par des études randomisées permettrait d'envisager l'utilisation de FOS chez les plus jeunes enfants, aucune FOS innovante ne disposant à ce jour d'une AMM chez l'enfant de moins de 6 ans. Toutefois, la FOL reste indispensable en pédiatrie pour satisfaire aux besoins des très jeunes enfants ayant des difficultés à avaler des formes solides et permet de répondre aux très faibles doses destinées aux plus petits. Une revue systématique de la littérature permettra de vérifier la tendance observée dans les essais identifiés au cours de cette première revue.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] World Health Organization. Report of the informal expert meeting on dosage forms of medicines for children. Geneva, Switzerland: WHO Headquarters; 2009.

[2] Salunke S, Hempenstall J, Kendall R, et al. European Paediatric Formulation Initiative's (EuPFI) 2nd conference commentary – Formulating better medicines for children. Int J Pharm 2011;419:235–9.
[3] European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use; 2013 [EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2]http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf.
[4] Sam T, Ernest TB, Walsh J, et al. A benefit–risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms – an application for paediatric dosage form selection. Int J Pharm 2012;435:115–23.
[5] Klingmann V, Spomer N, Lerch C, et al. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. J Pediatr 2013;163:1728–32.
[6] van Riet-Nales DA, De Neef BJ, Schobben AF, et al. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. Arch Dis Child 2013;98:725–31.
[7] Thomson SA, Tuleu C, Wong IC, et al. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. Pediatrics 2009;123:e235–8.
[8] Zajicek A, Fossler MJ, Barrett JS, et al. A report from the pediatric formulations task force: perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms. AAPS J 2013;15:1072–81.
[9] Stoltenberg I, Winzenburg G, Breitkreutz J. Solid oral dosage forms for children – formulations, excipients and acceptance issues. Eur Industrial Pharm 2011;8:4–7.
[10] Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations – getting to the heart of the problem. Int J Pharm 2005;300:56–66.
[11] Cram A, Breitkreutz J, Desset-Brethes S, et al. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. Int J Pharm 2009;365:1–3.
[12] Winnick S, Lucas DO, Hartman AL, et al. How do you improve compliance? Pediatrics 2005;115:e718–24.
[13] Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, et al. Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. Pediatr Crit Care Med 2009;10:256–9.
[14] Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. Expert Opin Drug Saf 2011;10:499–502.
[15] Levesque H, Moore N, Courtois H. Reporting adverse drug reactions by proprietary name. Lancet 1991;338:393.
[16] Turner MA, Duncan J, Shah U, et al. European study of neonatal exposure to excipients: an update. Int J Pharm 2013;457:357–8.
[17] Salunke S, Giacoia G, Tuleu C. The Safety and toxicity of excipients for paediatrics (STEP) database. Part 1 – A need assessment study. Int J Pharm 2012;435:101–11.
[18] Salunke S, Brandys B, Giacoia G, et al. The Safety and toxicity of excipients for paediatrics (STEP) database. Part 2 – The pilot version. Int J Pharm 2013;457:310–22.
[19] Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, et al. Adverse drug events in pediatric outpatients. Ambul Pediatr 2007;7:383–9.
[20] The French Drug Agency. Management of medication errors associated with the use of delivery devices for orally ingested liquid drugs; 2013, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/202d871e1bdcead7004ad0d7b07e2f4d.pdf.
[21] Schillie SF, Shehab N, Thomas KE, et al. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. Am J Prev Med 2009;37:181–7.
[22] Bailey SC, Pandit AU, Yin S, et al. Predictors of misunderstanding pediatric liquid medication instructions. Fam Med 2009;41:715–21.
[23] Yin HS, Mendelsohn AL, Wolf MS, et al. Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. Arch Pediatr Adolesc Med 2010;164:181–6.
[24] Ansah EK, Gyapong JO, Agyepong IA, et al. Improving adherence to malaria treatment for children: the use of pre-packed chloroquine tablets vs chloroquine syrup. Trop Med Int Health 2001;6:496–504.
[25] Isenalumhe AE, Oviawe O. Polypharmacy: its cost burden and barrier to medical care in a drug-oriented health care system. Int J Health Serv 1988;18:335–42.
[26] Matsui D, Joubert GI, Dykxhoorn S, et al. Compliance with prescription filling in the pediatric emergency department. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:195–8.
[27] Wright L, Woodcock JM, Scott R. Conditioning children when refusal of oral medication is life threatening. Pediatrics 1969;44:969–72.
[28] Lajoinie A, Henin E, Kassai B, et al. Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation. Br J Clin Pharmacol 2014;78:1080–9.
[29] Michele TM, Knorr B, Vadas EB, et al. Safety of chewable tablets for children. J Asthma 2002;39:391–403.
[30] Yeung VW, Wong IC. When do children convert from liquid antiretroviral to solid formulations? Pharm World Sci 2005;27:399–402.
[31] Blount RL, Dahlquist LM, Baer RA, et al. A brief, effective method for teaching children to swallow pills. Behav Ther 1984;15:381–7.
[32] Czyzewski DI, Runyan RD, Lopez MA, et al. Teaching and maintaining pill-swallowing in HIV-infected children. AIDS Read 2000;10:88–95.
[33] Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. Br J Clin Pharmacol 2005;59:674–6.
[34] European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use; 2011 [EMA/CHMP/QWP/18157/2011].
[35] Fontan JE, Mille F, Brion F, et al. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. Arch Pediatr 2004;11:1173–84.
[36] Best BM, Capparelli EV, Diep H, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children. J Acquir Immune Defic Syndr 2011;58:385–91.
[37] Richey RH, Shah UU, Peak M, et al. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. BMC Pediatr 2013;13:81.
[38] Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children. Part of a series on pediatric pharmacology, guest edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. Pharmacol Res 2011;64:169–75.
[39] Matsui DM. Drug compliance in pediatrics. Clinical and research issues. Pediatr Clin N Am 1997;44:1–14.
[40] Beardon PH, McGilchrist MM, McKendrick AD, et al. Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. BMJ 1993;307:846–8.
[41] Chappuy H, Patteau G, Treluyer JM, et al. Posologie des médicaments et observance. Arch Pediatr 2009;16:968–9.
[42] Sanz EJ. Concordance and children's use of medicines. BMJ 2003;327:858–60.

[43] Cloyd JC, Kriel RL, Jones-Saete CM, et al. Comparison of sprinkle versus syrup formulations of valproate for bioavailability, tolerance, and preference. J Pediatr 1992;120:634–8.
[44] McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, et al. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. J Pediatr 1997;130:266–73.
[45] Ellerbeck E, Khallaf N, El Ansary KS, et al. Caretaker compliance with different antibiotic formulations for treatment of childhood pneumonia. J Trop Pediatrics 1995;41:103–8.
[46] Goode M, McMaugh A, Crisp J, et al. Adherence issues in children and adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS Care 2003;15:403–8.

2.3. Les risques associés aux formes orales liquides : à propos de cas survenus à l'HFME (Article 2, Lettre à l'éditeur, publié)

⇨ ***Article 2 : Risk of medication error administering ciprofloxacin oral suspension in children. Lajoinie A, Valla FV, Kassai B & EREMI Group. European Journal of Clinical Pharmacology. 2015, 71(6): 769-770.***

Dans le cadre de l'étude EREMI[1], nous avons recueillis de manière systématique les événements indésirables médicamenteux survenus dans les services pédiatriques participants de l'HFME à partir de septembre 2013. C'est dans ce contexte que nous a été déclarée la survenue de deux cas d'erreur d'administration de la ciprofloxacine en suspension orale (*i.e.* absence d'administration du principe actif), le second cas ayant évolué vers le décès de l'enfant des suites de l'infection ayant fait l'objet de la prescription de ciprofloxacine.

Cette publication avait pour objectif de prévenir les soignants sur ce risque d'erreur en pratique courante. Elle visait également à alerter l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) sur les défauts du conditionnement de la ciprofloxacine en suspension orale, augmentant le risque d'erreur lors d'une étape déjà risquée qu'est la reconstitution d'une suspension. Par ailleurs, elle rapportait les évènements similaires survenus aux États-Unis, qui avaient amené la Food and Drug Administration (FDA) à demander au laboratoire fabriquant une amélioration du conditionnement. Cette amélioration n'a malheureusement pas été appliquée en Europe. Des échanges avec le laboratoire - contacté par l'ANSM - ont eu pour objet de préciser les événements déclarés. À ce jour, le conditionnement de la ciprofloxacine en suspension orale n'a pas été modifié.

[1] Étude longitudinale sur des patients âgés de 0 à 15 ans hospitalisés au moins 3 jours ayant reçu au moins un médicament : risque d'événements indésirables médicamenteux associés à la prescription hors AMM ou sans AMM ; https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/etude-longitudinale-sur-des-patients-ages-de-0-a-15-ans-hospitalises-au-moins-3-jours-ayant-recu-au-moins-un-medicament-risque-d-evenements-indesirables-medicamenteux-associes-a-la-prescription-hors-amm-ou-sans-amm

ARTICLE 2 : RISK OF MEDICATION ERROR ADMINISTERING CIPROFLOXACIN ORAL SUSPENSION IN CHILDREN

Cette lettre à l'éditeur illustre deux cas concrets d'erreurs d'administration survenus chez des enfants hospitalisés lors de l'administration d'une forme orale liquide, en lien avec l'étape de reconstitution d'une suspension et un conditionnement non adapté augmentant le risque d'erreur.

Eur J Clin Pharmacol (2015) 71:769–770
DOI 10.1007/s00228-015-1842-y

LETTER TO THE EDITORS

Risk of medication error administering ciprofloxacin oral suspension in children

Audrey Lajoinie[1,2] · Frederic V. Valla[3] · Behrouz Kassai[1,2] · EREMI Group[1,2]

Received: 9 February 2015 / Accepted: 24 March 2015 / Published online: 15 April 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

To the Editor:

Paediatrician, caregivers and medicine agencies should be advised of the risk of medication errors preparing ciprofloxacin paediatric oral suspension, as described above.

Packaging of ciprofloxacin suspension (Bayer HealthCare; Ciflox®, Ciproxin®, Cipro®) consists of a small bottle of ciprofloxacin microgranules to be dissolved in a large bottle of milky white solvent (Fig. 1). Two similar medication errors occurred several months apart in two hospitalized children 20 days and 14 months of age, who were prescribed ciprofloxacin suspension, respectively, for *E. coli K1* meningitis and *P. aeruginosa* pneumonia, on the advice of an infectious disease specialist. Nurses responsible for medicine preparation did not notice the small bottle of ciprofloxacin microgranules when opening the original packaging, and stored the bottle of unreconstituted solvent in the patient's medicine cupboard. Subsequently, both children did not receive their ciprofloxacin regimen for several days, until a nurse accidentally discovered the forgotten bottles of microgranules. Ciprofloxacin was then effectively administered as initially prescribed. Finally, the 20-day-old child presented severe brain damage secondary to cerebral thrombophlebitis and vasculitis associated with meningitis and died. The 14-month-old child's condition stabilized after few days, allowing the child to leave the hospital.

From the healthcare team point of view, a main factor that contributed to the occurrence of those two similar medication errors was the configuration of the original ciprofloxacin suspension packaging. Firstly, caregivers are at risk of wrongly retrieving only the largest obvious bottle (containing ciprofloxacin-free solvent), forgetting the small bottle of ciprofloxacin microgranules in the packaging. Another risk factor would be the milky white aspect of the solvent, preventing any check of the presence of ciprofloxacin in the bottle. In addition, the solvent bottle is labelled with the active drug name (e.g., Ciflox®).

We did not find any published report describing administration errors associated with ciprofloxacin suspension, except a brief letter posted on a US nurse website highlighting practitioners' concerns with the risks of ciprofloxacin administration error. From this letter, the United States Pharmacopeial Convention (USP) Practitioners' Reporting Network would have received several reports of administration errors using ciprofloxacin suspension, including one case similar to those we described [1]. USP warnings have resulted in packaging improvement (i.e., a clearer labelling of the solvent bottle using a removal label "Diluent for Cipro®") implemented in

✉ Audrey Lajoinie
audrey.lajoinie@gmail.com

[1] EPICIME-CIC 1407 Inserm, Service de Pharmacologie Clinique, Hospices Civils de Lyon, F-69677 Bron, France

[2] UMR 5558 CNRS, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Université Claude Bernard/Lyon1, F-69622 Villeurbanne, France

[3] Service de Réanimation Pédiatrique, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, F-69677 Bron, France

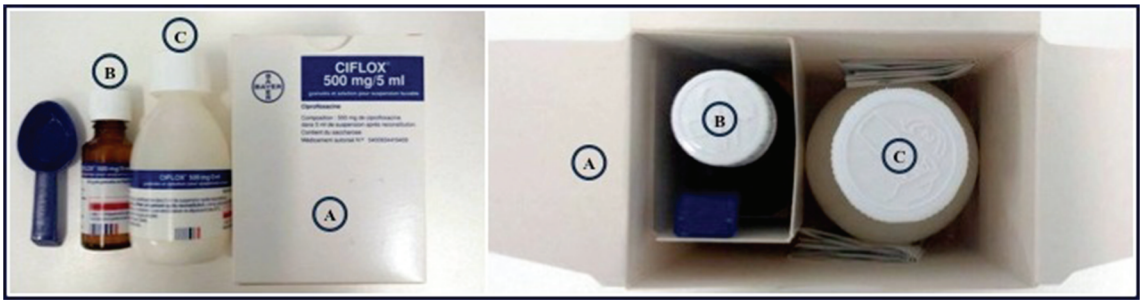


Fig. 1 The original packaging (*a*) of the ciprofloxacin suspension consists of a small bottle of white ciprofloxacin microgranules (*b*), which must be completely poured and dissolved in a large bottle of milky white to yellow solvent (*c*). Both small bottle and ciprofloxacin-free large bottle are labelled with the name of the drug international nonproprietary name (*left-hand picture*). Care provider is allowed to retrieve the largest bottle—containing ciprofloxacin-free solvent—forgetting the small bottle of ciprofloxacin microgranules in the packaging (*right-hand picture*)

the USA by Bayer under the approval of the FDA. Although ciprofloxacin suspension is available in most of European countries, labelling improvement adopted by the FDA is apparently not applied on solvent bottle commercialized in Europe. Finally, this precaution does not allow a control of the presence of ciprofloxacin in the bottle. After a first significant effort from Bayer to improve the safety of ciprofloxacin suspension administration in the USA, we hope that the present report will encourage the manufacturer to improve packaging in Europe.

Based on the broader perspective of *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use* proposed by the European Medicine Agency, oral liquid multiple preparation steps should be avoided as far as possible, as they are important risk factors for administration errors [2]. Making paediatric formulations safer and easier to use for caregivers is a central aim of the European Paediatric Regulation (EC No.1901/2006), both at pharmaceutical development time for new medicinal products (Paediatric Investigation Plan (PIP)) and for already marketed drugs (Paediatric-use Marketing Authorisations (PUMA)). A key binding element in PIP or PUMA decision is the proposition of dosage forms for children that require minimum preparation steps and avoid complex manipulation [3]. We hope it will encourage manufacturers to submit PIP or PUMA applications proposing formulation improvement that would simplify liquid preparation steps and secure administration.

Conflict of interest All authors declare no support from any organization for the submitted work and no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

1. Medication errors: practitioners' concerns prompt cipro oral suspension labeling change. http://www.nurses.com/doc/medication-errors-practitioners-concerns-prom-0001 [Internet]; 2015(05/01)
2. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (2013) Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2
3. European Medicines Agency, Human Medicines Development and Evaluation (2013) Examples of key binding elements in the PIP decisions. EMA/174403/2013

2.4. Les formes orales liquides prescrites chez l'enfant pourraient-elles être remplacées par les formes solides ? (Article 3, Article original, publié)

⇨ ***Article 3 : Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation. Lajoinie A, Henin E, Kassai B and Terry D. British Journal of Clinical Pharmacology. 2014 78(5): 1080-1089.***

Cette étude de faisabilité a été réalisée à l'hôpital pédiatrique de Birmingham (Birmingham Children's Hospital BCH, UK) au cours de mon semestre d'Inter-CHU au sein de l'unité d'évaluation médico-économique de l'hôpital. Afin d'évaluer les arguments des experts concernant les limites à l'utilisation des formes solides chez l'enfant (*cf.* § 2.2), cette étude avait pour objectif d'estimer la proportion de formes liquides dispensées chez l'enfant ayant un équivalent solide (comprimé ou gélule) avec (i) un dosage acceptable au vu des posologies prescrites et (ii) une taille acceptable par rapport à l'âge de l'enfant, d'après les recommandations 2011 de l'EMA [28]. Ce travail a été réalisé à partir de la base de données des dispensations effectuées pendant une semaine par la pharmacie hospitalière pour les enfants quittant l'hôpital. Une étude de minimisation de coûts a permis d'estimer ceux évités en cas de substitution des formes liquides par des formes solides, du point de vue de l'hôpital et de l'Assurance Maladie.

D'après les résultats de cette étude de faisabilité, 80 % des formes liquides prescrites en pédiatries seraient remplaçables par des formes solides avec une dosage acceptable, en autorisant toutefois la section des comprimés et en acceptant une marge de 10 % autour de la dose prescrite pour les médicaments sans marge thérapeutique étroite. En considérant l'acceptabilité de la taille de la forme solide, la proportion de formes solides acceptables chutait à 41 %. La taille semble donc la limite majeure à l'utilisation des formes orales solides chez l'enfant. Toutefois, cette évaluation est basée sur des recommandations de l'EMA publiées en 2011 pour le développement de médicaments à usage pédiatrique [28] qui ont été supprimées de la version définitive du document en raison d'un manque de preuve [22]. À ce jour, aucune

nouvelle recommandation n'a été publiée sur l'acceptabilité de la taille des formes orales solides en fonction de l'âge de l'enfant.

D'un point de vue économique, les coûts sauvés par la substitution des formes liquides par des formes solides acceptables à la fois en termes de dosage et de taille seraient de £5K et £8K en une semaine (soit environ 6K€ et 10K€ en 2013), respectivement du point de vue de l'hôpital de l'Assurance Maladie, pour un seul hôpital. Une simple projection annuelle permet d'envisager une économie de 300K€ et 450K€ par an et par hôpital. Toutefois, les coûts sauvés ont été estimés à partir de formes solides conventionnelles commercialisées au moment de l'étude. Le prix de commercialisation des formes solides innovantes pourrait réduire ces coûts sauvés, voire inverser la balance pour certains médicaments.

ARTICLE 3 : SOLID ORAL FORMS AVAILABILITY IN CHILDREN

D'après les résultats de cette étude de faisabilité réalisée à l'hôpital pédiatrique de Birmingham (UK), 80 % des formes liquides prescrites en pédiatrie seraient remplaçables par des formes solides avec un dosage acceptable. La taille semblait la limite majeure à l'utilisation des formes solides en pédiatrie, avec seulement 41 % des formes liquides remplaçables en considérant également l'acceptabilité de la taille de la forme solide en fonction de l'âge de l'enfant.

Les coûts sauvés par la substitution des formes liquides par des formes solides acceptables en termes de dosage et de taille seraient de 300K€ et 450K€ par an et par hôpital, respectivement du point de vue de l'hôpital de l'Assurance Maladie.

BJCP British Journal of Clinical Pharmacology

DOI:10.1111/bcp.12442

Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation

Audrey Lajoinie,[1,2] Emilie Henin,[1,2] Behrouz Kassai[2] & David Terry[3,4]

[1]EPICIME-CIC 1407 Inserm, Service de Pharmacologie Clinique, Hospices Civils de Lyon Lyon, F-69677 Bron, [2]Université Lyon 1, UMR 5558 CNRS, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, F-69622 Villeurbanne, France, [3]Academic Practice Unit, Pharmacy Department, Birmingham Children's Hospital, Steelhouse Lane, [4]School of Pharmacy, Aston University, Birmingham B4 6NH, UK

Correspondence
Dr David R. P. Terry PhD MRPharmS, Pharmacy Academic Practice Unit, Pharmacy Department, Birmingham Children's Hospital – Steelhouse Lane, Birmingham B4 6NH, UK.
Tel.: +44 121 333 9793
Direct line: +44 0121 333 9793
Fax: +44 121 333 9772
E-mail: david.terry@bch.nhs.uk

Keywords
drug formulation, oral drug delivery, paediatric, swallowing

Received
13 February 2014

Accepted
7 June 2014

Accepted Article Published Online
25 June 2014

WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- Oral liquid drug formulations, historically considered as the most appropriate medicine for paediatric patients, present numerous disadvantages (low stability, inappropriate excipients).
- Solid forms are more convenient, less costly and improve drug compliance in children.
- Pill swallowing training significantly improves the ability to swallow orally administered solids from the age of 3 years old.

WHAT THIS STUDY ADDS

- Considering dosage acceptability of solid forms, approximately 80% of prescribed liquid formulations could be substituted with a solid form in children aged over 2 years.
- Considering both dosage and size suitability, half of liquid drugs could be substituted, tablet size being the major limitation for solid form use in children.
- From both hospital and community perspectives, three quarters of treatment costs may be saved for liquid formulations that could be substituted.

AIM

To assess the suitability and potential cost savings, from both the hospital and community perspective, of prescribed oral liquid medicine substitution with acceptable solid forms for children over 2 years.

METHOD

Oral liquid medicines dispensed from a paediatric hospital (UK) in 1 week were assessed by screening for existence of the solid form alternative and evaluating the acceptability of the available solid form, firstly related to the prescribed dose and secondly to acceptable size depending on the child's age. Costs were calculated based on providing treatment for 28 days or prescribed duration for short term treatments.

RESULTS

Over 90% (440/476) of liquid formulations were available as a marketed solid form. Considering dosage acceptability (maximum of 10% deviation from prescribed dosage or 0% for narrow therapeutic range drugs, maximum tablet divisions into quarters) 80% of liquids could be substituted with a solid form. The main limitation for liquid substitution would be solid form size. However, two-thirds of prescribed liquids could have been substituted with a suitable solid form for dosage and size, with estimated savings being of £5K and £8K in 1 week, respectively based on hospital and community costs, corresponding to a projected annual saving of £238K and £410K (single institution).

CONCLUSION

Whilst not all children over 2 years will be able to swallow tablets, drug cost savings if oral liquid formulations were substituted with suitable solid dosage forms would be considerable. Given the numerous advantages of solid forms compared with liquids, this study may provide a theoretical basis for investing in supporting children to swallow tablets/capsules.

© 2014 The British Pharmacological Society

Introduction

Since the adoption of the Paediatric Regulation (EC) no. 1901/2006 and the emergence of expert committees in paediatric medicine, a significant part of research in paediatric pharmacology is now focused on drug formulation, fundamentally determining whether the dose of the active pharmaceutical ingredient can be successfully delivered to children [1–4]. The availability of an appropriate drug form is of major concern for paediatricians, nurses, pharmacists and parents. Paediatric medicines have to be safe, well tolerated, easy to use (palatable and requiring minimal manipulations), transportable, easily produced, cost effective and commercially viable and have a minimal impact on life-style [1, 4]. Oral liquid drug formulations, including solutions, syrups, suspensions and emulsions, are considered as the most appropriate oral formulation for children, since they are developed for younger infants unable to swallow tablets or capsules and accommodate palatability changes required by children [1, 5, 6]. However, liquid formulations present numerous disadvantages, such as low stability, difficulties in taste masking, inappropriate excipients for children (e.g. propylene glycol, benzyl alcohol, sweeteners for diabetics) and low transportability [1, 2, 7]. In the long term, dose volume and frequency of administration can lead to reduced compliance in children receiving multiple drugs [8]. In addition, liquid drugs for children are often provided as unlicensed medicines, when no licensed suitable alternative is available. Unlicensed medicines are often much more expensive than licensed products. Finally, oral liquid medicine multiple preparation steps, such as suspension reconstitution and homogenization, dose and volume calculation and precision of volume measurement [9], as well as misunderstanding of instruction for liquid medicines use by caregivers [10, 11], are risk factors for medicine error in children [12]. Most administration errors in children result from decimal place errors or confusion between mg and ml [11, 13].

An alternative to liquid formulations is the conventional solid oral dosage form, such as tablets or capsules. These offer the advantages of greater stability, easy dose selection, improved transportability and ease of storage [2, 14]. Solid forms also allow the modification of drug pharmacokinetic parameters, minimizing administration frequency and indirectly improving drug compliance [1, 15, 16]. Oral solid forms are much less costly than liquid formulations, since they are easier to develop, manufacture, transport, store and dispense. However, despite those significant advantages and the recent change of paradigm in solid dosage form acceptability in children from numerous experts in paediatric pharmacology [1, 2, 4, 8], there is a lack of evidence concerning solid dosage form acceptability in children and in particular their ability to swallow tablets or capsules. Solid dosage forms remain unpopular in paediatric practice. The primary explanation would be the assumed inability for children to swallow whole the solid form safely, avoiding risks of inhalation and choking. Nevertheless, some published studies have shown that solid forms can be swallowed by very young children, including children as young as 6 months of age [4, 8, 17–19]. Another limitation which may also explain the low use of oral solid forms in paediatrics is the lack of dosing flexibility compared with liquid formulations without crushing tablets [2, 20]. Indeed, an important practical issue in paediatrics is to ensure that the chosen formulation can provide an accurate and appropriate dose for the children's needs. To date there are no published studies which have evaluated the concordance between the marketed dosages of oral solid forms and the prescribed doses in paediatrics.

Considering these two assumed limitations for the use of solid forms in children, the objective of this study was to assess the availability and the suitability of solid oral dosage forms for prescribed liquid medicines in children over 2 years of age. Considering that crushing tablets carries risks of preparation error, loss of stability and administration complexities this study has been conducted based on the assumption that tablets have to be swallowed by children, whole, halved or quartered. Results allow estimating the potential cost savings that could be made to the NHS (based on both hospital and community pharmacy prices) if all children over 2 years were converted from liquid to solid formulations where there is an available and acceptable solid form. This cost estimate supports answering the research question asked by the Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines (WHO committee) about dosage forms of medicines for children: 'What are true component costs of different dosage forms of medicines for children?' [6].

Methods

Data sources

A cross-sectional single site study was performed on anonymized pharmacy records of dispensed medicines in Birmingham Children's Hospital (BCH) for patients of 2 years old and above during 1 week (7–13th January 2013). Data were extracted from the BCH dispensing software database (Ascribe©, ASC, Bolton, UK). For each dispensed item the following information was recorded: child's age, drug international non-proprietary and commercial names, unit and daily prescribed dosage, dispensed pharmaceutical dosage form, treatment duration, quantity dispensed and cost of total drug quantity delivered from hospital prices.

Approval for this observational study was obtained from the National Research Ethics Service (Manchester, UK).

Suitability of oral solid forms

Substitution suitability with oral solid dosage form for each dispensed liquid medicine was determined:

1 Firstly by screening for the existence of the prescribed oral liquid drug in a marketed solid form alternative. The existence of an alternative marketed oral solid form was assessed consulting Ascribe© and the electronic Medicines Compendium (eMC) website.
2 Secondly by evaluating the suitability of available solid form dosage(s) related to the prescribed dose. Solid dosage concordance with prescribed dose was assessed for each dispensed liquid formulation existing as a marketed solid form. The maximum tablet division considered acceptable for appropriately scored tablets was the quarter (coated and time-released tablets were excluded from splitting). We considered that solid forms have to be swallowed (whole, halved or quartered) and not crushed. If, in spite of tablet division, the prescribed dose and available solid form dosage(s) did not fully match, the possibility of rounding the prescribed dose was evaluated by a hospital pharmacist considering the drug therapeutic index, current indication and the recommended dosage in the British National Formulary (BNF) for Children 2012–2013 regarding the child's age. The maximum recommended dose should not be exceeded and the maximum accepted dose deviation from the prescribed dose was 10% with a dosing error being defined as any dose deviation of more than 10% [21, 22]. No dose adjustment was envisaged for narrow therapeutic index drugs, such as immunosuppressive medicines (e.g. azathioprine, ciclosporin, tacrolimus), anti-epileptics (e.g. carbamazepine, gabapentin, phenytoin, sodium valproate) or anticoagulants (e.g. warfarin).
3 Lastly by evaluating the solid size suitability depending on the child's age. The size suitability for solid forms available in an acceptable dosage, exactly or after dose rounding, was determined considering the guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP, European Medicines Agency's committee) of 2011 [23]: 3–5 mm diameter tablets are acceptable above 2 years of age, 5–10 mm diameter tablets are acceptable above 6 years, 10–15 mm diameter tablets are acceptable above 12 years and larger than 15 mm diameter tablets are not acceptable for the entire paediatric population, below 18 years. Despite solid form size suitability guidance having now been removed from the CHMP's draft update (2013) [3], no equivalent recommendation or opinion from any referral paediatric committee has been proposed since. Given the lack of published evidence for solid form size acceptability in children, we considered the CHMP's 2011 guidance to be the most authoritative publication to indicate solid size suitability depending on the child's age. The size of the tablets in mm for available marketed solid forms was obtained from TICTAC© software, a toxicology software referencing the diameter of marketed drugs in UK (London, UK).

Cost estimates

Hospital prices of dispensed liquid medicines during the study period were obtained from Ascribe© software, which holds the hospital prices applicable to the study institution. Cost of treatment with suitable solid forms was calculated by determining the equivalent number of doses required and the price of the unit dosage in Ascribe©. If tablet division was needed, we considered the cost of the section, assuming that all tablet sections were administered. For community prices the same process was implemented using the Drug Tariff published at the time of major hospital contract changes (November 2012, National Health Service Drug Tariff for England and Wales).

Calculated cost differences for each sector corresponded to the 'treatment cost of liquid formulations available in an acceptable solid form' minus the 'treatment cost of corresponding oral solid dosage forms' for the same dosage and treatment duration. The sum of these cost differences provides an estimate of the potential cost benefits if oral liquid drugs dispensed during the study period and having an acceptable solid form were substituted.

Results

Suitability of oral solid forms

Among the 908 dispensed oral medicine items for children over 2 years during 1 week by the BCH pharmacy (7-13th January 2013), 476 were prescribed as liquids. The mean age of children receiving oral liquid formulation was 7.4 ± 4.2 years. The 10 most frequently prescribed liquid formulations were paracetamol (11%), ibuprofen (11%), codeine (10%), amoxicillin/clavulanic acid (5%), colecalciferol (5%), lactulose (3%), phenoxymethylpenicillin (2%), ondansetron (1%), ranitidine (1%) and omeprazole (1%). Of the dispensed liquid formulations 13% (n = 61) were unlicensed medicines in the UK at the time of data collection.

Suitability of prescribed oral liquid medicine substitution with acceptable solid oral forms is detailed in Figure 1. Almost all (92%, n = 440) dispensed liquid formulations were available as a marketed solid form. Among them, 45% (n = 214) were available in a solid form with a dosage exactly corresponding to the prescribed dose. When additionally considering acceptable dose rounding, a total of 80% (n = 379) of prescribed liquid formulations could be substituted. Among those 379 acceptable solid dosage forms, 51% (n = 195) would need to be divided to ensure dose acceptability, among which 56% (n = 109) in halves

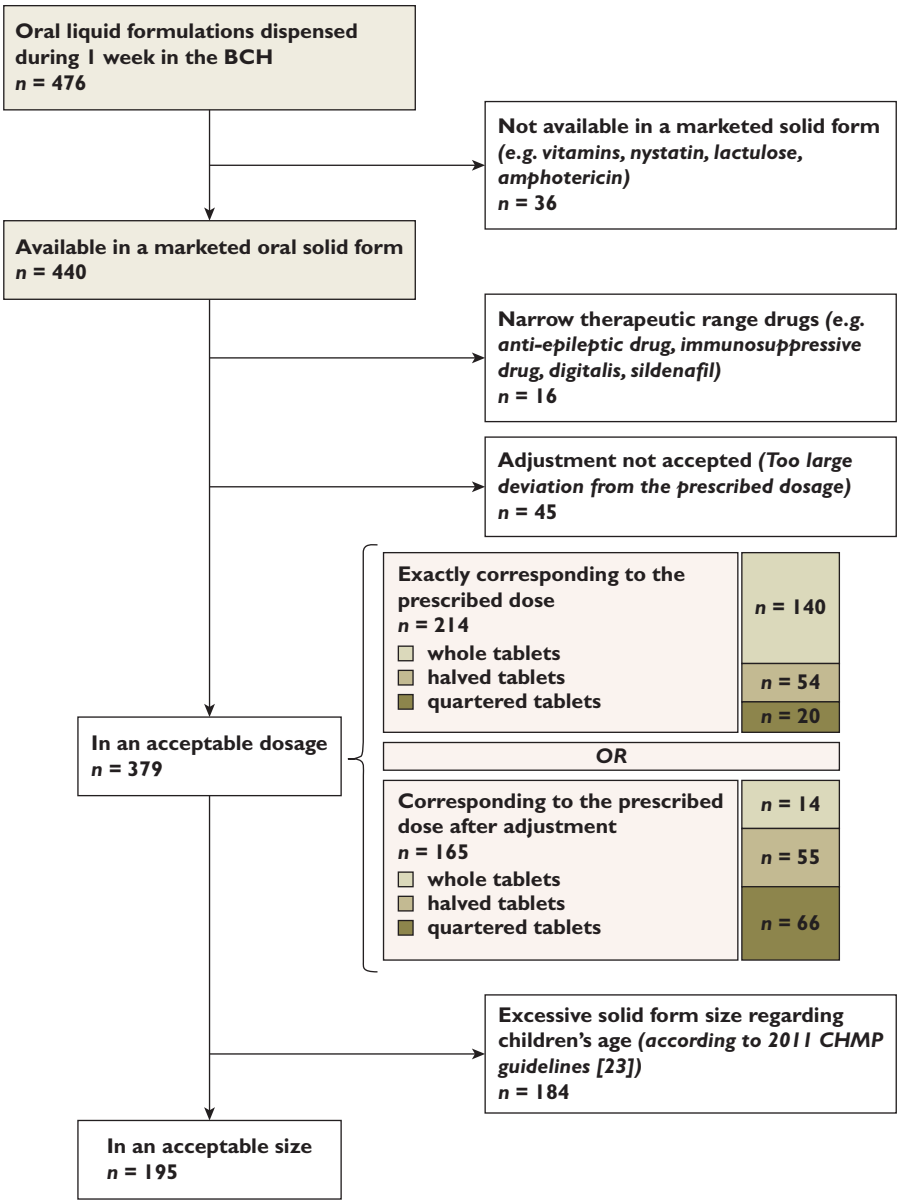


Figure 1

Flow chart of prescribed liquid formulation dispensed during 1 week by the BCH available in a suitable oral solid form for dosage and size

and 44% (n = 86) in quarters. The proportion of solid dosage forms that would need division depending on the availability of exact prescribed dosage or adjusted prescribed dosage is detailed in Figure 1. Finally, also considering the size suitability of solid forms available in an acceptable dosage, the substitution rate was reduced to 41% (195/476).

The suitability of oral solid forms evaluated by children's age groups is presented in Table 1. Almost half (46%) of prescribed liquid drugs were intended for pre-school children (2 to 5 years old). The most widely prescribed liquid drugs were comparable among the three age groups. When considering only the dosage acceptability of available solid forms (including dose rounding), the substitution rate of liquid formulations with solid forms would be comparable between the three groups by age (76%, 83% and 81% respectively for pre-school children, school children and adolescents). In pre-school children, 64% (106/165) of acceptable solid dosage forms would require tablet division to achieve the prescribed dose exactly or after rounding the dose, with 61% halved and 39% quartered. The proportion of tablets that would need to be divided was of 46% in school children (65/140) and 27% in adolescents (18/66), with equal proportions of halved and quartered tablets for both age groups. The number of solid dosage forms that would require division

Table 1

Availability of oral solid forms depending on children's age groups

Age range*	Liquid formulations *n*	Available in an oral solid form *n*	%	In an acceptable dosage† *n*	%	In an acceptable size‡ *n*	%
All children	476	440	92.44	379	79.62	195	40.97
Pre-school children (2–5 years)	217	206	94.93	165	76.04	35	16.13
School children (6–11 years)	168	154	91.68	140	83.33	88	52.38
Adolescents (over 12 years)	81	70	86.42	66	81.48	64	79.01
Missing age data	10	10	–	8	–	8	–

*Defined by the CHMP [2]. †Corresponding exactly to the prescribed dose or after adjustment of the prescribed dose. ‡Regarding children's age considering 2011 CHMP reflexion paper [23]. Percentages (%) correspond to the proportion of the total number of dispensed liquid formulations.

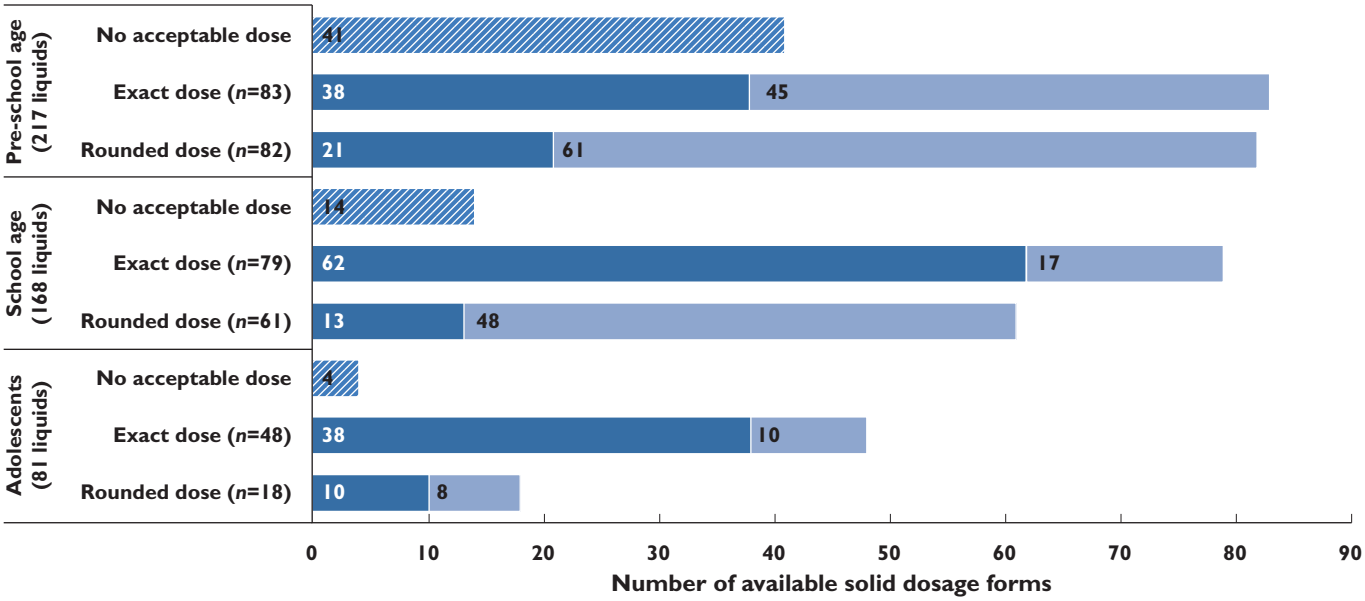


Figure 2

Distribution of available solid dosage forms for prescribed liquid drugs in the different children's age groups, depending on dosage acceptability and need for splitting tablets (▨, no acceptable dose; ■, acceptable dose for whole tablet; ■, acceptable dose after splitting tablet)

depending on dosage suitability and children's age group is presented in Figure 2. When also considering the size suitability, the substitution rate becomes very low in the pre-school children (16.13%), who were considered unable to swallow tablets larger than 5 mm diameter, corresponding to commonly recognized mini-tablet size. The highest substitution rate of liquid formulations with solid forms, considering both dosage and size suitability, was identified for the adolescent group, with 79% of liquid formulations that could be substituted. Interestingly, in the school age group, 52% of prescribed liquid drugs could be converted to a solid form, which is an important finding to accommodate school life style. Finally, two thirds (152/249) of liquid formulations prescribed in children over 6 years could have been substituted with an oral solid form, suitable for both dose and size.

Cost estimates

The substitution of liquid formulations with solid oral forms available in an acceptable dosage could result in a cost saving of £16K and £18K per week, respectively, for hospital and community sectors, corresponding to 73% and 76% of liquid formulation cost saved (Table 2). However, when additionally considering size suitability of available oral solid forms, these potential cost savings are reduced to £5K and £9K per week, respectively, for hospital and community (Table 3). Treatment costs of solid forms

Table 2

Costs of dispensed medicines during 1 week in the BCH, considering liquid formulations that could be substituted with a solid form acceptable for dosage (n = 379)

Age range*	Total cost of oral liquid medicines (£)		Total cost of oral solid form (£)		Potential cost saving (£)	
	Hospital	Community	Hospital	Community	Hospital	Community
All children	22 192	23 454	5 893	5 685	16 299	17 769
Pre-school children (2–5 years)	9 519	8 258	1 369	1 362	8 150	6 896
School children (6–11 years)	6 492	6 956	2 776	2 575	3 716	4 381
Adolescents (over 12 years)	6 035	7 398	1 724	1 724	4 311	5 673

*Defined by the CHMP [2].

Table 3

Costs of dispensed medicines during 1 week in the BCH, considering liquid formulations that could be substituted with a solid form acceptable both for dosage and size (n = 195)

Age range*	Total cost of oral liquid medicines (£)		Total cost of oral solid form (£)		Potential cost saving (£)	
	Hospital	Community	Hospital	Community	Hospital	Community
All children	8 307	11 697	3 356	3 147	5 332	8 330
Pre-school children (2–5 years)	205	542	45	36	160	506
School children (6–11 years)	1 951	3 576	1 581	1 381	370	2 195
Adolescents (over 12 years)	6 018	7 348	1 216	1 719	4 802	5 629

*Defined by the CHMP [2].

are nevertheless 50% less than treatment costs of liquid medicines.

Discussion

Almost all dispensed oral liquid formulations in children over 2 years during 1 week in a paediatric hospital were available in a marketed solid oral form, and, more surprisingly, they had a dosage suitable for paediatric prescribing. The main limitation for liquid formulation substitution with solid form was the size of solid drugs, especially in children under 6 years of age. Despite this limitation, two-thirds of prescribed liquids could have been substituted with a suitable solid form for both dosage and size, with expected savings of around £5K and £8K in only 1 week, respectively, for hospital and community costs, corresponding to a projected annual saving of £238K and £410K, for only one study site.

These findings support numerous recent study results and expert opinion, which run contrary to the historic argument that liquid formulations are preferable for children. The main disadvantages associated with liquid formulations are related to their stability, potential toxicity, dosing and administration issues. The CHMP highlights the interest in using solid oral forms in young children with long term illness who require continuing medication. It also recommends that, more generally, children be trained to swallow 'pills' from a relatively early age of 3–5 years [2]. In parallel, the WHO recommends that children of developing countries be treated with oral solid medicines for drugs that do not require a precise dose titration [6]. In addition, a small number of studies have provided evidence that the use of oral solid forms in children was associated with a greater acceptability and drug compliance than with liquid forms [15, 16, 18, 24, 25]. Spomer *et al*. have shown in an open randomized crossover study that, contrary to their original research hypothesis, mini-tablets (2 mm in diameter) acceptance in 60 children from 6 months to 6 years was at least equal or even better than that of sweet liquid, especially in very young children (0.5–1 years) [18]. Furthermore, complete refusal of oral administration was much higher for liquid than for solid formulation (40% of refusal *vs*. 10%). In a multicentre randomized study conducted by Van Riet-Nales *et al*. [24], 405 children from 1 to 4 years were selected to receive four oral placebo dosage forms: small tablet (4 mm), powder, suspension and syrup. The comparison of the dosage form acceptability showed that tablets were significantly better accepted than other forms ($P < 0.001$). Interestingly, the number of fully swallowed administrations was also significantly higher with tablets ($P < 0.05$). In Ansah *et al*.'s study, involving 301 children aged from 0 to 5 years, 91% of children who received pre-packed chloroquine tablets

complied with the prescribed treatment, compared with only 42% in children who received chloroquine syrup ($P < 0.001$) [15]. The economic evaluation in the present study has shown that tablet treatment was five times less costly than current prescribed formulations. Increased patient (child) autonomy, a higher transportability, a single dose packaging and saving time for caregivers seems to be the most likely explanation for better drug compliance with solid oral forms in children [26, 27].

One of the limitations of our study was to base the size acceptability substitution on the 2011 edition of CHMP's Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use [26]. Although these recommendations were not based on evidence but on expert opinion and are now removed from the updated draft [3], given the lack of published evidence, they provide an insight into suitable solid size in children. In addition, CHMP note that tablet size acceptability may be improved using pill swallowing training and fractioning tablets, allowing very young children to swallow larger size solid forms [2]. Since the potential substitution rate of liquid formulations with solid forms when considering both dosage and size was sharply reduced, this point is of considerable importance. Indeed, the annual projected cost saving if we consider that children would be able to swallow all solid forms with an acceptable dose would be £782K and £853K, respectively, for hospital and community costs, or more than twice that if we also consider the pill size.

The suitability study of liquid drug substitution with solid forms was conducted considering the possibility of splitting tablets to achieve the prescribed dose. This methodological choice reflects a widespread clinical practice in our paediatric hospitals, where tablet splitters are made available when required. Indeed, breaking tablets is the most common oral dosage form manipulation, undertaken by caregivers for home carers or by nurses [28]. The magnitude of splitting tablet practice in paediatric wards has been poorly investigated. Fontan *et al*. have collected direct observations of nurse's administration habits in 14 French paediatric hospitals. The results revealed that around half (46.7%) of administered tablets were split before administration, most frequently by hand (55.3%) [29]. However, this study concerned young children (12.6 ± 17 months). Richey *et al*.'s multicentre study conducted in UK paediatric wards has shown that, among 40 observed tablet manipulations, 65% corresponded to splitting tablets, other practices being dispersing (30%) and crushing (2.5%) [30]. The high observed rates of splitting tablet practice in paediatric care compared with adults can easily be explained knowing that oral solid dosage forms are developed to meet the needs of adult patients [31]. From CHMP's reflexion paper on formulation of choice for the paediatric population, scoring tablets should be considered in paediatric care to improve solid form dosage flexibility and make tablets easier to swallow [2]. Although we considered such practice only for appropriate solid forms, coated and time-released tablets being excluded, consequences of solid form splitting on active drug efficacy and safety should, however, be assessed. Splitting tablets relies on the assumption that the active drug is uniformly distributed throughout the product. Nevertheless, several studies have shown that drug amount in tablet segments is often unequal, even using scored tablets. In addition, tablets can be difficult to cut, crumble and finally be inappropriately divided [30]. If tablet splitters seem to improve accuracy of division compared with hand or knife breaking, these devices also have significant segment inequality, in particular when tablets are small and quartered [32–34]. In our study, 23% of acceptable solid forms would need to be quartered. In addition, the need for splitting tablets was higher when the prescribed dose was rounded, adding further deviation from the initially prescribed dose. In practice, paediatricians and pharmacists should consider the need for tablet division, especially for small, unscored and low dosage tablets, prior to formulation choice. As regards children's ability to swallow, it is expected that splitting tablets will reduce palatability. Tablets when divided often have rough edges, may crumble and reveal the active drug taste [33]. However, Richey *et al*. report the case of a child who preferred split tablets to liquid, due to liquid bad taste and excess liquid volume to be swallowed [30]. Finally, from our results, dividing tablets offers interesting opportunities to adapt solid dosage forms for children and allows raising the rate of acceptable solid forms for dosage from 39% to 80%. This practice, however, has unknown consequences on active drug accuracy, drug stability and bioavailability [20, 30, 33]. Concern about dose deviations in children should focus on narrow therapeutic range drugs [35]. Among the 195 solid forms that would need to be split to achieve the prescribed dose, only one drug had a narrow therapeutic range (quartered gabapentin) in a 3-year-old child. Lastly, one of the major advantages of oral solid forms, which is that it is ready to use and offers easy dose selection, is reduced using this time-consuming practice. By the same reasoning, the impact of tablet splitting on drug adherence and administration error risks should also be assessed [30]. Splitting tablets, however, remains far preferable to crushing or dispersing tablets, involving greater risks for drug deterioration and administration error [20].

It might be seen as a limitation to conduct the cost study considering that all the split tablet's segments could be administered. Splitting tablets allows significant cost savings when each tablet section is administered, and could interestingly reduce treatment costs [31, 33]. Indeed, divided tablets would generally be less costly than the whole solid dosage form. In our own institution using all tablet sections is variable. Tablet splitters have a space to store unused tablet sections and are often provided for use at home, and the pharmacy can provide pre-split tablets if necessary, although this is rare. In the Fontan *et al*. study,

only half of divided tablet's segments were actually kept by nurses and administered [29]. To our knowledge, concerning home administration, no quantified data are available in the literature. When treatment cost is covered by health care insurance, the patient's main reasons for dividing tablets are to achieve the prescribed dose, ease swallowing and reduce dose, without economic considerations [36]. From our experience, we assume that patients with long term treatment are more inclined to keep tablet segments than patients with short term treatments. Finally, considering that every tablet's segment would be administered may have led to an overestimated cost saving associated with solid form use in children.

Some recent solid oral forms (e.g. powders, chewable, melt or oro-dispersible dosage forms) may provide another interesting alternative to liquid formulations in children, providing appropriate dosage and avoiding splitting tablets. However, few have been licensed for children under 4 years old, and must be provided 'off-label'. Furthermore, in spite of their practical advantages, they are much more costly than conventional solid drugs and, consequently, there are very few available on the market [1]. An evaluation of cost effectiveness regarding compliance improvement and comparing with conventional formulations is needed. More generally, the development of new paediatric medicines is complex, time consuming and costly. Insofar as cost may be a long term obstacle to widespread adoption of these new paediatric drug formulations, the immediate effective solution would be the use of already available alternatives, the most obvious being the solid oral form. Further work is required to identify the limits of oral solid forms use in paediatrics, in order to propose appropriate changes. From our results, the absolute necessity to facilitate solid oral form use in paediatrics is to reduce tablet size, making them more suitable for younger children and to facilitate swallowing learning for children. Developing solid dosage forms adapted to paediatric doses (e.g. mini-tablets) or securing splitting tablets (e.g. highly divisible tablets, scored tablets with drug-free basal compartment) would also help provide more suitable solid forms in children [37]. Awareness of pharmaceutical companies to this critical issue is an essential prerequisite for change. Community and paediatric hospital pharmacists should also consider the size parameter in drug selection. Another particularly attractive solution is the implementation of pill swallowing training in paediatric hospitals, in order to improve children's ability to swallow orally administered solids, especially for children with chronic illnesses requiring long term medication [38–46]. Numerous research teams have worked on this focus and methods for this behavioural change technique are now well defined. In Czyzewski *et al.*'s study, the largest capsule size was 19.4 mm, showing that pill swallowing training is effective even for large sized solid oral forms [38]. Given the cost savings that could be obtained when substituting liquid formulations with solid form in only 1 week in a single hospital, it is of major interest to evaluate the cost effectiveness of pill swallowing training implementation in a paediatric hospital for children who require long term medication. To conclude, expected practical and clinical advantages of oral solid form use in children have to be carefully considered against challenges related to children's ability to swallow and risks arising from splitting tablets. A larger long term multicentre study would help to investigate further solid forms suitability in children, consider the different therapeutic classes, treatment duration, required solid form manipulations and represent more accurately the diversity of prescribed drugs in paediatrics.

Competing Interests

All authors have completed the Unified Competing Interest form at http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare no support from any organization for the submitted work, no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work or activities that could appear to have influenced the submitted work.

REFERENCES

1 Salunke S, Hempenstall J, Kendall R, Roger B, Mroz C, Nunn T, Tuleu C. European Paediatric Formulation Initiative's (EuPFI) 2nd conference commentary – Formulating better medicines for children. Int J Pharm 2011; 419: 235–9.

2 European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population, 2006; EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.

3 Walsh J, Mills S. Conference report: formulating better medicines for children: 4th European Paediatric Formulation Initiative conference. Ther Deliv 2013; 4: 21–5.

4 Cram A, Breitkreutz J, Desset-Brethes S, Nunn T, Tuleu C, European Paediatric Formulation I. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. Int J Pharm 2009; 365: 1–3.

5 Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. Pediatrics 1999; 104: 607–9.

6 Schirm E, Tobi H, de Vries TW, Choonara I, De Jong-van den Berg LT. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. Acta Paediatr 2003; 92: 1486–9.

7 World Health Organization. Report of the Informal Expert Meeting on Dosage Forms of Medicines for Children. Geneva: WHO Headquarters, 2009.

8 Yeung VW, Wong IC. When do children convert from liquid antiretroviral to solid formulations? Pharm World Sci 2005; 27: 399–402.

9 Yin HS, Mendelsohn AL, Wolf MS, Parker RM, Fierman A, van Schaick L, Bazan IS, Kline MD, Dreyer BP. Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. Arch Pediatr Adolesc Med 2010; 164: 181–6.

10 Bailey SC, Pandit AU, Yin S, Federman A, Davis TC, Parker RM, Wolf MS. Predictors of misunderstanding pediatric liquid medication instructions. Fam Med 2009; 41: 715–21.

11 Schillie SF, Shehab N, Thomas KE, Budnitz DS. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. Am J Prev Med 2009; 37: 181–7.

12 European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013; EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2.

13 French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM). Management of Medication Errors Associated with the Use of Delivery Devices for Orally Ingested Liquid Drugs. Available at http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/202d871e1bdcead7004ad0d7b07e2f4d.pdf (last accessed 2 August 2014).

14 Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 674–6.

15 Ansah EK, Gyapong JO, Agyepong IA, Evans DB. Improving adherence to malaria treatment for children: the use of pre-packed chloroquine tablets *vs*. chloroquine syrup. Trop Med Int Health 2001; 6: 496–504.

16 Bagenda A, Barlow-Mosha L, Bagenda D, Sakwa R, Fowler MG, Musoke PM. Adherence to tablet and liquid formulations of antiretroviral medication for paediatric HIV treatment at an urban clinic in Uganda. Ann Trop Paediatr 2011; 31: 235–45.

17 Garvie PA, Lensing S, Rai SN. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. Pediatrics 2007; 119: e893–9.

18 Spomer N, Klingmann V, Stoltenberg I, Lerch C, Meissner T, Breitkreutz J. Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. Arch Dis Child 2012; 97: 283–6.

19 Thomson SA, Tuleu C, Wong IC, Keady S, Pitt KG, Sutcliffe AG. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. Pediatrics 2009; 123: e235–8.

20 Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations – getting to the heart of the problem. Int J Pharm 2005; 300: 56–66.

21 Sam T, Ernest TB, Walsh J, Williams JL, European Paediatric Formulation I. A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms – an application for paediatric dosage form selection. Int J Pharm 2012; 435: 115–23.

22 Walsh KE, Mazor KM, Stille CJ, Torres I, Wagner JL, Moretti J, Chysna K, Stine CD, Usmani GN, Gurwitz JH. Medication errors in the homes of children with chronic conditions. Arch Dis Child 2011; 96: 581–6.

23 European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2011; EMA/CHMP/QWP/180157/2011.

24 Van Riet-Nales DA, de Neef BJ, Schobben AF, Ferreira JA, Egberts TC, Rademaker CM. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. Arch Dis Child 2013; 98: 725–31.

25 Ameen VZ, Pobiner BF, Giguere GC, Carter EG. Ranitidine (Zantac) syrup versus ranitidine effervescent tablets (Zantac) EFFERdose) in children: a single-center taste preference study. Paediatr Drugs 2006; 8: 265–70.

26 Chappuy H, Patteau G, Treluyer JM, Cheron G. Medications dosage and adherence. Arch Pediatr 2009; 16: 968–9.

27 Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. Clin Ther 1984; 6: 592–9.

28 Ernest TB, Craig J, Nunn A, Salunke S, Tuleu C, Breitkreutz J, Alex R, Hempenstall J. Preparation of medicines for children – a hierarchy of classification. Int J Pharm 2012; 435: 124–30.

29 Fontan JE, Mille F, Brion F, Aubin F, Ballereau F, Benoit G, Brunet ML, Braguier D, Combeau D, Dugast P, Gerout AC, May I, Meunier P, Naveau-Ploux C, Proust V, Samdjee F, Schlatter J, Thebault A, Vie M, Groupe Pediatrie de la Societe Francaise de Pharmacie C. [Drug administration to paediatric inpatient]. Arch Pediatr 2004; 11: 1173–84.

30 Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE, Nunn AJ, Turner MA. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. BMC Pediatr 2013; 13: 81.

31 Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 1065–73.

32 McDevitt JT, Gurst AH, Chen Y. Accuracy of tablet splitting. Pharmacotherapy 1998; 18: 193–7.

33 Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. Eur J Pharm Biopharm 2002; 53: 139–45.

34 Habib MA, Soofi SB, Bhutta ZA. Effect of zinc in tablet and suspension formulations in the treatment of acute diarrhoea among young children in an emergency setting of earthquake affected region of Pakistan. J Coll Physicians Surg Pak 2010; 20: 837–8.

35 Shah RB, Collier JS, Sayeed VA, Bryant A, Habib MJ, Khan MA. Tablet splitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium. AAPS PharmSciTech 2010; 11: 1359–67.

36 Rodenhuis N, De Smet PA, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. Eur J Pharm Sci 2004; 21: 305–8.

37 Wening K, Breitkreutz J. Oral drug delivery in personalized medicine: unmet needs and novel approaches. Int J Pharm 2011; 404: 1–9.

38 Czyzewski DI, Runyan RD, Lopez MA, Calles NR. Teaching and maintaining pill-swallowing in HIV-infected children. AIDS Read 2000; 10: 88–95.

39 Cruz-Arrieta E. Pill-swallowing training: a brief pediatric oncology report. Prim Psychiatry 2008; 15: 49–53.

40 Wright L, Woodcock JM, Scott R. Conditioning children when refusal of oral medication is life threatening. Pediatrics 1969; 44: 969–72.

41 Dahlquist LM, Blount RL. Teaching a six-year-old girl to swallow pills. J Behav Ther Exp Psychiatry 1984; 15: 171–3.

42 Blount RL, Dahlquist LM, Baer RA, Wuori D. A brief, effective method for teaching children to swallow pills. Behav Ther 1984; 15: 381–7.

43 Walco GA. A behavioral treatment for difficulty in swallowing pills. J Behav Ther Exp Psychiatry 1986; 17: 127–8.

44 Pelco LE, Kissel RC, Parrish JM, Miltenberger RG. Behavioral management of oral medication administration difficulties among children: a review of literature with case illustrations. J Dev Behav Pediatr 1987; 8: 90–6.

45 Babbitt RL, Parrish JM, Brierley PE, Kohr MA. Teaching developmentally disabled children with chronic illness to swallow prescribed capsules. J Dev Behav Pediatr 1991; 12: 229–35.

46 Sallows GO. Behavioral treatment of swallowing difficulty. J Behav Ther Exp Psychiatry 1980; 11: 45–7.

2.5. Évaluation de l'acceptabilité des formes orales solides administrées chez l'enfant de moins de 6 ans par les infirmières de l'HFME (Article 4, Article original, publié)

⇨ ***Article 4 : Oral dosage form administration practice in children under 6 years of age: A survey study of paediatric nurses. Walch AC, Henin E, Berthiller J, Dode X, Abel B, Kassai B, Lajoinie A & EREMI Group. International Journal of Pharmaceutics. 2016 Sep; 25;511(2):855-63***

Une première analyse des médicaments administrés par voie orale chez l'enfant de moins de 6 ans (*i.e.* âge limite pour l'autorisation des formes solides dans les Résumés des Caractéristiques des Produits RCP) hospitalisé à l'HFME sur une durée de 6 mois montrait que près de 15 % de ces médicaments étaient des formes solides, incluant des préparations magistrales sous forme de gélules et des formes solides commercialisées. Afin d'évaluer leur acceptabilité en pratique courante, les infirmières pédiatriques ont été interviewées au moyen d'un questionnaire portant sur les médicaments les plus souvent administrés sous forme orale solide dans leur service (Annexes 1). De plus, elles étaient questionnées sur les manipulations effectuées lors de l'administration des formes solides.

L'originalité de ce travail est d'avoir recueilli l'avis des infirmières pédiatriques, directement responsables de l'administration des médicaments, afin d'apporter une nouvelle perspective à l'évaluation de l'acceptabilité des formes solides en pédiatrie, jusqu'ici focalisée sur les enfants, les parents et les pédiatres [8, 11, 27].

Les 59 infirmières participantes ont estimé à plus de 7 ans l'âge auquel les enfants pouvaient avaler les médicaments sous forme solide les plus souvent prescrits dans leur service, soit un âge supérieur à celui mentionné dans les RCP. Seulement un tiers d'entre elles considèrent que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ces médicaments. Le principal motif d'échec de l'administration des formes solides mentionné par les infirmières était le refus de l'enfant de prendre le médicament. L'ensemble des infirmières a déclaré écraser

les comprimés lorsque l'enfant n'est pas capable de l'avaler, et plus de deux tiers l'écrase systématiquement pour faciliter l'administration.

Des analyses exploratoires suggèrent que le type de formulation (*e.g.* comprimé conventionnel, orodispersible, gélule) et le fait d'avaler directement ou non (*e.g.* comprimés orodispersible) influencent l'âge auquel les enfants sont capables d'avaler une forme solide : les gélules et les comprimés à avaler directement seraient moins bien acceptés par les plus jeunes enfants. A l'inverse, les comprimés orodispersibles seraient mieux acceptés par de plus jeunes enfants. Ce dernier résultat contredit les observations de Venables *et al.*, qui listaient la prednisolone en comprimés orodispersibles parmi les médicaments les moins bien acceptés par les enfants au Royaume-Uni [11]. Par ailleurs, la taille des comprimés n'a pas été identifiée parmi les facteurs influençant l'âge auquel les enfants acceptent les formes orales étudiées. Toutefois, aucun des comprimés n'avait une taille inférieure à 5mm, et plus de 80 % avait une taille entre 5 et 10 mm.

Les résultats de cette étude, basée sur l'expérience des infirmières en pédiatrie, ne sont pas en faveur de l'acceptabilité des formes orales solides disponibles sur le marché et prescrites en milieu hospitalier chez l'enfant en âge préscolaire. Outre le rejet du médicament par l'enfant, la peur d'une fausse route était la seconde raison pour expliquer l'échec de l'administration des formes orales solides prescrites, évoquée par deux tiers des infirmières. Ce dernier point est en faveur de la mise en place de consultations pour apprendre aux enfants à avaler des comprimés. Celles-ci ont montré leurs bénéfices dans d'autre pays européens, chez les enfants atteints de maladies chroniques pour qui l'utilisation de formes solides présente des avantages majeurs en termes d'impact sur le mode de vie, d'observance, d'excipients (notamment la réduction de consommation de sucres), et économiques [7, 31-34].

ARTICLE 4 : ORAL DOSAGE FORM ADMINISTRATION PRACTICE IN CHILDREN UNDER 6 YEARS OF AGE: A SURVEY STUDY OF PAEDIATRIC NURSES

Les infirmières des services pédiatriques de l'HFME interviewées dans le cadre de cette étude ont estimé à plus de 7 ans l'âge auquel les enfants pouvaient avaler les médicaments sous formes solides les plus souvent prescrits dans leur service. Seulement un tiers considère que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ces médicaments.

Alors que le type de formulation semble influencer l'âge auquel les enfants sont capables d'avaler une forme solide, une influence de la taille de la forme solide n'a pas été retrouvée.

Deux tiers des infirmières ont évoqué la peur d'une fausse route pour expliquer l'échec de l'administration des formes orales solides prescrites. Ce dernier point est en faveur de la mise en place de consultation pour apprendre aux enfants à avaler des comprimés, celles-ci ayant montré leurs bénéfices dans d'autres pays européens chez les enfants atteints de maladies chroniques.

International Journal of Pharmaceutics 511 (2016) 855–863

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm

Personalised Medicines

Oral dosage form administration practice in children under 6 years of age: A survey study of paediatric nurses

A.C. Walch[a,*], E. Henin[a,b], J. Berthiller[a], X. Dode[c], B. Abel[a], B. Kassai[a,b], A. Lajoinie[a,b], EREMI Group[a]

[a] Clinical Investigation Centre CIC-INSERM 1407, EPICIME, Department of Clinical Pharmacology, Hospices Civils de Lyon, France
[b] UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive LBBE, Equipe Evaluation et Modélisation des Effets Thérapeutiques EMET, University Claude Bernard Lyon 1, France
[c] Department of Pharmacy, Hospices Civils de Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 7 April 2016
Received in revised form 20 July 2016
Accepted 29 July 2016
Available online 2 August 2016

Keywords:
Oral drug administration
Paediatric
Formulation appropriateness
Acceptability
Drug formulation
Nurses administration practices

ABSTRACT

The purpose of this study was to interview paediatric nurses on administration issues using extemporaneous capsules and marketed capsules and tablets in children younger than 6 years old, based on most frequently administered drugs in six participating wards. The 59 responding nurses estimated respectively at 7.7 ± 1.7 and 7.3 ± 1.8 years the age from which children would properly swallow extemporaneous capsules and marketed solids, with 33% and 37% of nurses considering that children under 6 would not get their prescribed treatment using these dosage forms. Refusal of the child to take the solid was the first reason to explain administration failure (85% of nurses for extemporaneous capsules, 89% for marketed solids). Although type of formulation and requirement of chewing were factors influencing the age at which children would take solid from nurses' experience, size of conventional tablets was not among these factors. All respondents use to crush tablets in children unable to swallow whole solids; 37% of nurses systematically split the tablets to ease the swallowing in children able to swallow. Only 11 nurses had an information tool at their disposal to guide manipulation of solids, with 7 of them using it in their daily practice. Providing specific-ward questionnaires, this study gives factual information on administration practices, perceptions and issues faced by paediatric nurses.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The development of oral drug formulations that are suitable for children is one of the major issues for research in paediatric pharmacology and pharmaceutical industry (Standing and Tuleu, 2005; Cram et al., 2009; Salunke et al., 2011). There are numerous challenges for the formulation of medicines into appropriate dosage forms for the paediatric population; one of the most important relates to easy and accurate measurement of the dose. Liquid drug formulations are the most used oral dosage form among paediatrics as they allow accurate measurement of the dose per kg, and are considered the most appropriate for children unable to swallow tablets or capsules (European Medicines Agency, 2013). However, they present major disadvantages such as important volumes of liquids to be swallowed, low stability, poor taste and difficulties in taste masking (Arulanantham and Genel, 1978; Cram et al., 2009; Salunke et al., 2012, 2013). Oral liquid medicine multiple preparation steps as well as multi-dose packaging and various strengths are risk factors for administration errors in children (ANSM 2013; Lajoinie et al., 2015). More so, they are not convenient for children going to school, or that have chronic diseases that need long term treatments. The alternative to liquid formulations is the conventional solid oral dosage form, such as tablets or capsules. These present the advantages of greater stability, easy dose selection (single dose formulation), improved transportability and ease of storage with lesser use of preservative compared to liquids (Lajoinie et al., 2014). Solid forms also allow the development of modified-release formulations, minimizing administration frequency (Nunn et al., 2005; Buck and Health, 2013). Significant limitations may explain the low use of oral solid dosage forms in paediatrics, the most important being the swallowing difficulties in children (Buck and Health, 2013). The

* Corresponding author at: Centre d'Investigation Clinique Hospices Civils de Lyon, Bâtiment Les Tilleuls, Hôpital Femme Mère Enfant, 59 boulevard Pinel, 69003 Lyon, France.
E-mail address: ac.walch@gmail.com (A.C. Walch).

http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.07.076
0378-5173/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

age at which children are able to safely swallow solids is highly controversial between healthcare professionals and caregivers, regulatory authorities and paediatric pharmacologists. While drug summary of products characteristics (SmCP) do not state the use of conventional solid oral dosage forms under the age of six, the European Medicines Agency (EMA) suggests that children with long-term illness should be encouraged to take their oral medicine as solid dosage forms from the young age of 3 years old (European Medicines Agency, 2006). Recently, randomized controlled trials increased evidence that appropriately sized solid dosage forms (*i.e.*, mini-tablets up to 4 mm in diameter) are well accepted by the children and the caregivers, and preferred to sweet liquid formulations (Spomer et al., 2012; Klingmann et al., 2013, 2015; Van Riet-Nales et al., 2013). Another presumed limit would be the lack of dosing flexibility compared to liquid formulations (Lajoinie et al., 2014). Indeed, in current practice, the lack of dosing flexibility of commercialized solid drugs leads to the manipulation of the dosage form to achieve the prescribed dose (Richey et al., 2013). Solid drugs are thus frequently administered off-license in paediatrics (Standing and Tuleu, 2005).

The purpose of this survey study was to interview paediatric nurses on administration issues using solid dosage forms in children younger than 6 years old. The survey focused on (i) extemporaneous capsules (*i.e.* drugs or combination of drugs prepared or compounded in hospital and community pharmacies, according to a prescription), (ii) marketed capsules and tablets and (iii) on information support available to assist nurses when manipulating solids. The questionnaire was adapted to each participating paediatric unit, based on the most administered oral drugs in children younger than 6 years old in each ward. Our aim was to provide relevant information on the administration issues faced by paediatric nurses for solid dosage forms actually administered in their daily practices. Our perspectives were to identify their concerns and difficulties to discuss ways to improve of their administration practices.

2. Material and methods

2.1. Step 1: designing of the questionnaire

Six paediatric wards participated to the study: Endocrinology & General Paediatrics, Neurology & Epileptology, Cardiology, Nephrology & Rheumatology, Pulmonology and Hepatogastro-enterology. Data on the drugs' administration in children hospitalized in the Mother & Child Hospital (HFME, Lyon, France) were provided by the EREMI study (French Medicine Agency funding; Clinical Centre of Paediatric Investigations of HFME) (Lajoinie et al., 2016). This study included patients aged under 15 years old, hospitalised at the Hospices Civils de Lyon for at least 3days.

For the present study, we targeted oral drugs administered in children under 6 years old over the 6-month period preceding the dissemination of the questionnaire (September 1st, 2013–March 1st, 2014). A total of 3983 oral medicine courses – including liquids and solids – were administered in 811 children under 6 years old during this period. Finally, 186 medicine courses of extemporaneous capsules and 406 medicine courses of marketed capsules and tablets (Table 1) were administered in 256 children, corresponding to a total of 2394 and 3032 administrations. Twenty-two children (8.6%) were newborn infants [0–27 days], 136 (53.1%) were infants [28 days-23 months], and 98 (38.3%) were preschool-age children [2–5 years] (European Medicines Agency, 2001). They received a mean number of 2.3 ± 2.1 medicine courses per child, corresponding to 9.2 ± 20.3 administrations, for a mean duration of 5.4 ± 10.3 days; there was no statistical differences between age groups for these variables.

The questionnaire was divided into 3 parts (Appendix A). The first two parts concerned the administration practices of solid oral dosage forms: (1)-*Administration of extemporaneous capsules*, and (2)-*Administration of marketed capsules and tablets*. Part (1) contained a set of generic questions (*i.e.,* common to all participating wards) on the acceptability and the administration practices of extemporaneous capsules, while citing ward-specific examples of the most frequently administered medicines in this form. Acceptability was explained to nurses as the overall ability and willingness of the patient to use a medicine as intended (European Medicines Agency, 2013). Part (2) contained a first set of ward-specific questions regarding the acceptability of marketed capsules and tablets. It provided the same clusters of items for every marketed capsule or tablet that reached at least 2% of the total number of oral marketed solid courses administered in a given ward (Appendix A: questions 2.1–2.3). These marketed solids, listed in Appendix B, were presented in the questionnaire with their name (INN and commercial name), size (mm), formulation (*e.g.,* orodispersible tablet, divisible tablet) and a scaled photo of the solid on a graph paper. The second set of Part (2)'s items were generic questions regarding administration issues and manipulations of drugs required to administer marketed tablets. Part (3)- *Information support for the manipulation of oral solid dosage forms* focused on nurses' knowledge and opinion on support tools available to assist them when manipulating solid drugs (extemporaneous capsules as well as marketed tablets or capsules).

The survey consisted of closed-ended questions (dichotomous or multiple choice). Numeric variables (children's age) were measured using numeric scales. The questionnaire was pre-tested amongst seven paediatric nurses from another hospital before being distributed in our paediatric hospital.

2.2. Step 2: conduct of the survey study

We presented our study and survey to the paediatric nurse managers in every participating wards. They were responsible for organizing 15–20 min sessions dedicated to the completion of the questionnaire by their nurses, which had to be filled independently and anonymously. We aimed to collect 10 questionnaires per ward, or a total of 60 questionnaires.

Table 1
Number of oral medicine courses (N) in each participating paediatric ward for the 3 studied orally administered formulations (*i.e.*, extemporaneous capsules, marketed tablets and capsules and solution for injection *via* the oral route), also given as the percentage (%) of the total number of oral medicine courses in the ward (total for oral medicine courses).

	Extemporaneous capsules		Marketed tablets and capsules		Others oral dosage forms		Total
	N	%	N	%	N	%	**N**
Cardiology	131	8.3	65	4.1	1386	87.6	**1582**
Endocrinology & General Paediatrics	13	1.8	66	9.2	641	89.0	**720**
Pulmonology	18	3.0	100	16.8	477	80.2	**595**
Neurology & Epileptology	2	0.5	68	14.8	377	84.3	**447**
Nephrology & Rheumatology	18	4.2	81	19.0	328	76.8	**427**
Hepatogastro-enterology	4	1.9	26	12.3	182	85.8	**212**
Total	186	4.7	406	10.2	3391	85.1	**3983**

2.3. Statistics

Results were analysed based on the number of respondent to each item. Answers were taken into account item per item, relying on the number of respondents for each of them. Results of ward-specific questions concerning the marketed capsules and tablets (Appendix A: questions 2.1–2.3) were expressed based on the number of studied marketed drug.

Descriptive statistics were reported as mean with standard deviation for normally distributed numeric variables and median with interquartile range (IQR) for non-normally distributed numeric variables, or as percentages. Graphical representation and Kolmogorov-Smirnov were used to assess the normal distribution of continuous variables ($p < 0.05$) prior to select parametric (ANOVA, student test) or non-parametric (Kruskal-Wallis, Man-Whitney) statistical tests. The tests were bilateral and the level of significance was set to 5%. Analysis were performed using the software Statistical Package for Social Sciences version-22.0 (SPSS™; Chicago, IL, USA).

3. Results

3.1. Participating nurses

A total of 59 questionnaires were collected: 10 in Endocrinology & General Paediatrics, 5 in Neurology & Epileptology, 19 in Cardiology, 5 in Nephrology & Rheumatology, 10 in Pulmonology and 10 in Hepatogastro-enterology. The typical respondent was a hospital-based nurse with less than 10-year experience working as a staff or charge nurse.

3.2. Part (1)-administration of extemporaneous capsules

The size of extemporaneous capsules used in our paediatric hospital was the smallest size available on the French marked, *i.e.* 11.1 mm long (size 5), or, exceptionally, 14.3 mm (size 4) depending on the required quantity of powder per capsule. According to the 58 responding nurses ($n_{missing} = 1$), the mean age for children being able of swallowing extemporaneous capsules was 7.7 ± 1.7 years old (Appendix A). Refusal of the children to take the capsules was the most frequently given reason to explain administration failures in younger children, according to 85% (50/59) of surveyed nurses. Fear of accidental aspiration turned out to be the second reason, according to 59% (35/59) of nurses. Finally, child vomiting or regurgitation was the third reason to explain administration failure of the extemporaneous capsules, according to 25% (15/59) of respondents.

To deal with extemporaneous capsule administration failures, 98% (58/59) of the nurses declared they use to open the capsules to disperse the content in foodstuffs prior to the administration; tap water was the main diluent for all surveyed nurses (59/59). Seven of them also used syrup, and few of them used applesauce (n = 4), yogurt (n = 3), fruit juice (n = 3) or milk (n = 1).

Of the 59 surveyed nurses, 33% (19/57, $n_{missing} = 2$) declared that children under 6 years old do not properly get their prescribed treatment (*i.e.* right dose and/or right timing) using extemporaneous capsules.

3.3. Part (2)-administration of marketed capsules and tablets

Of the 59 responding nurses, the mean age for children being able to swallow marketed capsules or whole tablets was 7.3 ± 1.8 years old (Appendix A). Under this age, refusal of the child to take the solid dosage form was the main reason to explain administration failure, for 89% (248/278) of the studied marketed formulations. Fear of aspiration turned out to be the second reason for failing to administer the solid, described for 57% (159/278) of drugs. Finally, regurgitation would explain administration failure of the medicine for 26% (72/278) of drugs.

For 37% of the most commonly administered commercial solid formulations (100/273, $n_{missing} = 5$), surveyed nurses declared that children under 6 years old do not properly get their prescribed treatment.

When administration of the whole solid failed, all of the respondents (58/58, $n_{missing} = 1$) use to crush the tablets before administering the treatment; 28% (16/58, $n_{missing} = 1$) also use to split the tablet in halves or quarters. In children able to swallow solid forms, 37% (21/57, $n_{missing} = 2$) of nurses reported they still systematically split the pills before administering the treatment, to ease the swallowing for 67% (14/21) of surveyed nurses, and/or to achieve the required dose for 86% (18/21) of nurses. Options for splitting the tablets were: (i) manually for 86% (49/57, $n_{missing} = 2$)

Table 2
Analysis of solid dosage form's subgroups that would that influence the median age at which children are able of swallowing marketed capsules or tablets *(N: number of answers).*

	N	Median age (IQR)	Multiple comparison[a]	Pairwise comparisons[b]
Subgroups for types of formulation				
Orodispersible tablets	**65**	**7.0 (4)**	**p = 0.003**	• orodispersible/conventional tablets: p = 0.006
Conventional tablets	**173**	**7.0 (2)**		• orodispersible/capsules: p = 0.001
Chewable tablets	**10**	**7.5 (3)**		• conventional tablets/capsules: p = 0.017
Gelatine capsules[c]	**5**	**8.0 (3)**		• other comparisons: NS[*]
Capsules	**39**	**8.0 (4)**		
Orodispersible tablets	**65**	**7.0 (4)**		
Subgroups for oral dosage forms that require chewing				
Solids that require chewing[d]	**75**	**7.0 (3)**	**p = 0.001**	–
Solids to be directly swallowed	**217**	**8.0 (3)**		
Subgroups for size of conventional tablets				
Small (<5 mm)	**0**	–	**NS[*]**	–
Medium (5–10 mm)	**145**	**8.0 (3)**		
Large (10–15 mm)	**25**	**7.0 (1)**		
Very large (>15 mm)	**5**	**8.0 (3)**		

[a] Kruskal-Wallis test.
[b] Man-Whitney test, performed in case of significant difference for the multiple comparisons.
[c] Also called "softgels" or "soft gelatine capsules" (*e.g.* Neoral® soft gelatine capsules).
[d] *i.e.* chewable and orodispersible tablets.
[*] NS: Non significant (p > 0.05).

of nurses, or (ii) using a knife, scissors, or tablet-splitters for 23% (15/57, $n_{missing} = 2$). It was noticed that tablet-splitters were not always available in the wards.

We assessed the influence of two parameters on the age at which children would be able to swallow capsules or tablets: (i) the type of oral formulation (*e.g.* orodispersible, conventional capsules and tablets) and, (ii) for conventional tablets, their size relying on the EMA classification: small (<5 mm), medium (5–10 mm), large (10–15 mm) and very large (>15 mm) (European Medicines Agency, 2013; Table 2). It is to be noticed that the studied tablets' sizes administered throughout our study were all over 6 mm, as can be seen in Appendix B. The type of formulation, as well as the requirement of chewing or not, had an impact on the age at which children would be able to swallow (Table 2; Fig. 1). The Influence of the tablet size on the age at which children would be able to swallow conventional marketed tablets was shown on Fig. 2. From nurses' experience, the size was not associated with the age at which children were able to swallow tablets (Kruskal-Wallis, $p = 0.337$).

3.4. Part (3)-information support for the manipulation of oral solid dosage forms

Regarding the availability of information support for guidance in the manipulation of solid oral formulations, only 19% (11/58, $n_{missing} = 1$) of nurses declared to have an information tool at their disposal. The most used information support was to question directly the hospital pharmacy unit for 45% (5/11) of respondents that had access to any information tool. A French Electronic Medicine Compendium (VIDAL®), which records drugs' SmPCs, was significantly mentioned by nurses (n = 5) actually using an information support. When enquiring if any information support was currently used in their daily practice, 64% (7/11) said they did not. The information support used was not adapted to their needs for 45% (5/11) of the surveyed nurses.

4. Discussion

This survey study focused on issues faced by paediatric nurses when administering oral formulations to children under 6 years old in our children hospital: (i) extemporaneous capsules, and (ii) marketed capsules and tablets, and on available information at their disposal in their daily practice. Surveyed nurses belonged to six different paediatric units of one of the biggest French children hospital.

The first aim of the study was to investigate the acceptability and administration issues of solid dosage forms (extemporaneous capsules and marketed capsules or tablets) from nurses' experience. Surveyed nurses consider that children would not be able to swallow solid dosage forms under the age of 7 years old, the main reason being the child refusal of the drug. This age is older than the one usually licensed in solid drug SmPCs (6 years old), and much older than the age of 3 years old recommended by the EMA for children with long-term treatment (European Medicines Agency, 2013). Over a half of surveyed nurses also declared to fear the risk of aspiration and choking when administering solids in children younger than 7 years old. In a literature review of accidental

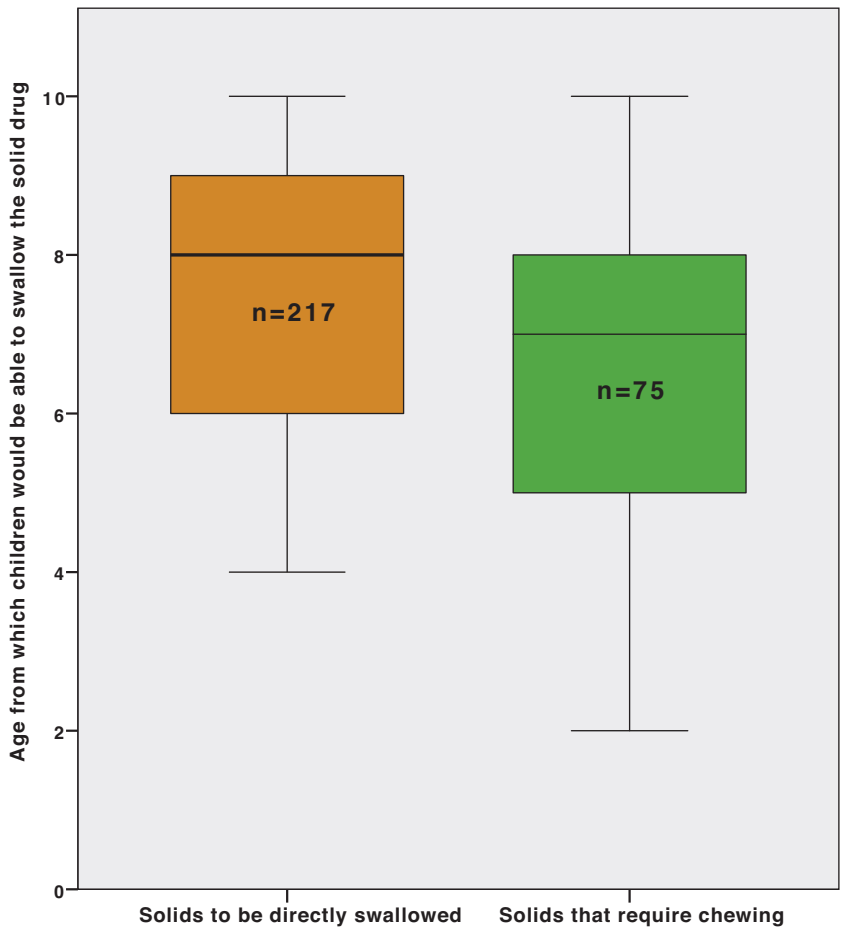


Fig. 1. Influence of the oral formulation on the age at which children would be able to swallow the solid drug.

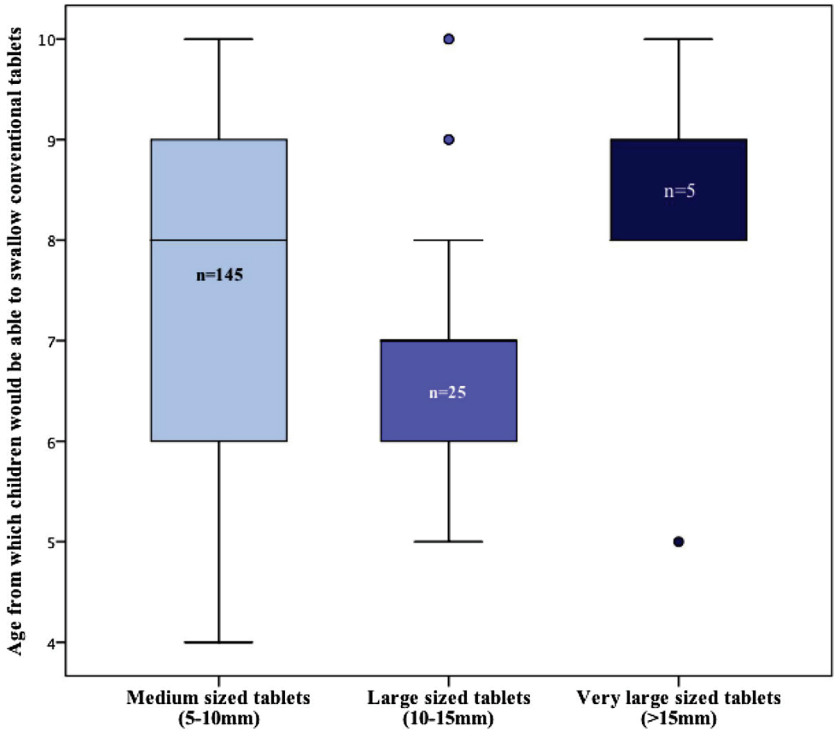


Fig. 2. Influence of the tablet size on the age at which children would be able to swallow conventional marketed tablets.

aspiration in children, Michele et al. concluded that only 2 of 34 identified large case series mentioned tablets aspiration (Michele et al., 2002). The first reported a "medicine tablet" with no specification on the type of tablet or patient's age. The second included 2 deaths – among 41 inhalation cases – that were due to "medication such as pills". As a result, authors concluded that tablets do not appear to be a major cause of aspiration injury in children. Moreover, no case of inhalation has been reported in the few recent trials assessing the acceptability of mini-tablets in children (Spomer et al., 2012; Van Riet-Nales et al., 2013), except for two children, who have coughed after the administration of a mini-tablet (Klingmann et al., 2013).

Regarding factors influencing the age at which children would be able to swallow solids from nurses' opinion, our study suggests that orodispersible tablets would be accepted by younger children than dosage forms having to be directly swallowed (*i.e.* tablets, capsules). However, from a recent study, orodispersible tablets of prednisolone would be among the most poorly accepted dosage forms in outpatient children (Venables et al., 2015). Besides the lack of knowledge concerning the safety of administration of orodispersible tablet in children (European Medicines Agency, 2013), more investigations are required to assess their acceptability in children.

Another reason that would limit the use of marketed solid dosage forms in children would be the lack of appropriate doses regarding paediatric dosages. According to our survey, one third of nurses systematically split the tablets in children able to swallow solids to fulfill the prescribed dose. Venables et al., based on face-to-face interviews with 221 caregivers and 57 outpatient children, concluded that 26% of medicine manipulations were performed in order to administer a specific dose, whilst 79% were performed to facilitate medicine administration (Venables et al., 2015). In our study, all administered marketed solids in children were medium or large sized solids, and would explain that nurses use to split tablets even in children able to swallow solids.

The second aim of this survey study was to investigate nurses' manipulation practices of drugs: 98% of surveyed nurses use to disperse the content of the extemporaneous capsules in beverages or food prior to the administration. More so, all our responding nurses (58/58, $n_{missing} = 1$) were used to crush the tablets before administering the treatment in children unable to swallow the whole solid, and 28% of nurses also use to split the tablet into smaller pieces. Fontan et al., observing 181 administrations of capsules performed by nurses in children aged of 12.6 ± 17 months- 67% of observations concerning extemporaneous capsules- recorded that they were opened in 90% of cases (Fontan et al., 2004). In addition, Fontan et al. have shown that, among 126 observations of tablet administration, tablets were crushed in 74% of observations, and split in 47% (Fontan et al., 2004). The same manipulations were thus reported in other studies in the literature, although the paediatric age groups were older in this present study. In our study, as in Fontan's study, the preferred option for splitting the tablets was manually; less than half sometimes used a knife, scissors, or tablet-splitters (Fontan et al., 2004). Van Riet-Nales investigated three techniques for paracetamol tablet subdivision: hand-breaking, tablet-splitter, kitchen knife: either hand-breaking or splitting devices had very poor accuracy and precision regarding the dose of the obtained split tablet (Van Riet-Nales et al., 2014).

When asking about availability of local documentation and any reference sources used by nurses prior to undertaking manipulation of drugs (*e.g.*, splitting tablet, opening capsules, selecting foodstuffs to mix with), it appeared that most of nurses manipulate solid dosage forms on daily basis without information support to validate their practices. A key barrier to good practice would be that nurses did not understand the scope of such manipulations, as they were not explained the potential risks. From Akram et al. no nursing degree programmes in Scottish Universities provided awareness of basic pharmaceutical chemistry of formulation (Akram and Mullen, 2012). In addition, the 30 surveyed nurses

in this study seemed not aware of stability and pharmacokinetics problems that would result from mixing drugs with foodstuffs (Manrique et al., 2014). Most of surveyed nurses consulting information supports preferred to phone the hospital pharmacy or to consult internet. Specific information tools (*e.g.* paper document or poster listing contra-indicated mix) were not readily available within our paediatric units. The successful implementation of paediatric administration practices requires the provision of adequate educational resources and manipulation protocols that recognise the diversity of the paediatric population. Besides the involvement of regulatory authorities and paediatric researchers to create guidance for the manipulation of drugs, manufacturer may consider providing easy to find information (package label, information leaflet, SmCP) on the suitability of tablets for crushing and mixing with foodstuffs (Wright et al., 2006).

5. Conclusion

This is the first survey of paediatric nurses that investigated current administration issues for solid oral drug in children under the age of 6 years old, based on drugs actually administered in one of the biggest French children hospital. The current manipulation of these formulations by nurses so that young children were able to swallow is strongly highlighted. This study also reveals the nurses' concerns regarding the risk of choking when administering solids to young children. The need of educating nurses to being able to make professional judgments about manipulations and off-label administrations has been raised. The current practices conducted in our hospital need to be supported by relevant resources and shall raise more concerns about safety.

Acknowledgements

Data on drug administration in hospitalized children has been provided by the EREMI study database. EREMI study is funded by the French Medicine Agency ANSM (2012 ANSM Call for Proposal Grant – Analysis of unlicensed drug use).

We like to thank the EREMI research group for its collaborative supports: Corinne Alberti (Clinical Epidemiology, Inserm-U1123, APHP), Kim An Nguyen (Clinical Centre of Investigation, HCL), Alexis Arzimanoglou (Epilepsy, Sleep, Paediatric Neurophysiology, Inserm-U1028, CNRS-UMR5292, HCL/UCBL-Lyon1), Yannick Aujard (Neonatology, APHP), Odile Boespflug-Tanguy (Paediatric Neurology and Metabolic Diseases, Inserm-U931, CNRS-UMR6247, APHP), Nadine Bossard (Biostatistics, CNRS UMR5558, HCL/UCBL-Lyon1), Valentine Bréant (Pharmacy Department, HCL), Corrine Carcel (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL), Jean-Claude Carel (Paediatric Endocrinology, Inserm-U1141, APHP), Charlotte Castellan (Clinical Centre of Investigation, HCL), Olivier Claris (Neonatology, EAM4128, HCL/UCBL-Lyon1), Pierre Cochat (Paediatric Nephrology/Rheumatology, IBCP-UMR 5305 CNRS, HCL/UCBL-Lyon1), Georges Deschênes (Paediatric Nephrology, CNRS-UMR7134, APHP), Vincent Des Portes (Paediatric Neurology, CNRS-UMR5230, HCL/UCBL-Lyon1), Sylvie Di Filippo (Cardiology, EA4173, HCL/UCBL-Lyon1), Xavier Dode (Pharmacy Department, HCL) and the CNIHM (Drug Information National Hospital Centre, Thériaque®), Lamia El Amrani (Clinical Center of Investigation, HCL), Pierre Fourneret (Child Psychiatry, CNRS-UMR5304, HCL/UCBL-Lyon1), Laure Guittard (Clinical Centre of Investigation, Medical Informatics, Evaluation, Research EPICIME, HCL) Emilie Henin (CNRS UMR5558, UCBL-Lyon1), Evelyne Jacqz-Aigrain (Paediatric Pharmacology and Pharmacogenetics, Clinical Centre of Investigation, Inserm-U1426, APHP), Etienne Javouhey (Paediatric Intensive Care Unit, UMRESTTE, HCL/UCBL-Lyon1), Behrouz Kassai (Clinical Centre of Investigation, HCL), Alain Lachaux (Paediatric Hepatogastro-Enterology, Inserm-U1111, CNRS UMR5308, HCL/UCBL-Lyon1), Salma Malik (Clinical Centre of Investigation, HCL), Catherine Michel (Computer and Information System Management, HCL), Yanis Minouni (Clinical Centre of Investigation, HCL), Marie-Christine Mouren-Siméoni (Child Psychiatry, APHP), Marc Nicolino (Paediatric Endocrinology and Metabolic Diseases, Inserm-U1060, HCL/UCBL-Lyon1), Nathalie Paret (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL), Benjamin Riche (CNRS UMR5558, HCL/UCBL-Lyon1), Aurélie Portefaix (Clinical Centre of Investigation, HCL), Corinne Pulce (Toxicovigilance and Poison Control Centre, HCL), Jean-Marc Sapori (Toxicovigilance and Poison Control Centre, HCL), Anne-Marie Schott (Medical Informatics, Evaluation, Research EPICIME, Inserm-U1033, HCL/UCBL-Lyon1), Thierry Vial (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL).

Appendix A. List of items proposed in the questionnaires and results.

[a]Only participating nurses that replied to the item were comprised into the results.

[b]Out of the 278 studied marketed capsules or tablets represented in Appendix B.

Appendix B. Description of the most frequently administered oral solid drugs in children under 6 years old in each participating paediatric ward. Drugs are named as their International Non-proprietary Name (INN) and given with their commercial name, formulation and size. The number of medicine course for each drug (N) is given as a percentage (%) of the total number of medicine courses of marketed oral solid dosage forms in the ward.

Abbreviations: chew.: chewable; divis.: divisible; orosdisp.: orodispersible; yo: years old.

[a]without any age or weight specification.

Drug (INN)	Commercial Name	Formulation	Mention of license for use in children in the SmPC	Size (mm)	Number of courses	% of marketed solid courses in the unit	
Endocrinology & General Paediatrics							
Prednisolone	Solupred 5, 20 mg	orodisp. tablet	"children of more than 10 kg"	8	18	27.3	(18/66)
Diazoxide	Proglicem 25 mg	capsule	newborn and children	17	5	7.6	(5/66)
Fludrocortisone	Flucortac 0.01 mg	divis. tablet	children over 2 yo	8	5	7.6	(5/66)
Phloroglucinol	Phloroglucinol 80 mg	orodisp. tablet	children[a]	10	2	3.0	(2/66)
Folic Acid	Speciafoldine 5 mg	coated tablet	none	6	2	3.0	(2/66)
Vitamin B12	Beflavine 10 mg	tablet	none	8	2	3.0	(2/66)
				Total	34	51.5	(34/66)

Neurology & Epileptology							
Topiramate	Epitomax 15, 25 mg	capsule	children over 2 yo	19	8	11.8	(8/68)
Prednisolone	Solupred 5, 20 mg	orodisp. tablet	children[a]	8	6	8.9	(6/68)
Vitamine B6	Becilan 250 mg	tablet	none	11	4	5.9	(4/68)
Hydrocortisone	Hydrocortisone 10 mg	divis. tablet	children[a]	8	3	4.4	(3/68)
Lamotrigine	Lamictal 5 mg	orodisp/chew. tablet	children[a]	8	3	4.4	(3/68)
Calcium Folinate	Lederfoline 5 mg	tablet	children[a]	6	2	2.9	(2/68)
Carbamazepine	Tegretol 200 mg	coated divis. tablet	children[a]	12	2	2.9	(2/68)
				Total	28	41.2	(28/68)
Nephrology & Rheumatology							
Prednisolone	Solupred 5, 20 mg	orodisp. tablet	children[a]	8	11	13.6	(11/81)
Prednisone	Prednisone 5, 20 mg	div. orodisp. tablet	none	7	6	7.4	(6/81)
Amlodipine	Amlodipine 5 mg	capsule	none	15	4	4.9	(4/81)
Ciclosporine	Neoral 5, 50, 100 mg	capsule	children[a]	22	3	3.7	(3/81)
Losartan	Losartan 50 mg	divis. tablet	none	13	2	2.5	(2/81)
				Total	28	32.1	(26/81)
Pulmonology							
Prednisolone	Solupred 5, 20 mg	orodisp. tablet	children[a]	8	51	51.0	(51/100)
Montelukast	Singulair 4, 5 mg	chew. tablet	children over 2 yo	8	11	11.0	(11/100)
Isoniazide	Rimifon 50,100,150 mg	tablet	children[a]	6	7	7.0	(7/100)
Spironolactone	Aldactone 25 mg	divis. tablet	children[a]	9	4	4.0	(4/100)
Prednisone	Prednisone 5 mg, 20 mg	divis. orodisp. tablet	none	7	3	3.0	(3/100)
Pyrazinamide	Pirilene 500 mg	divis. tablet	none	12	2	2.0	(2/100)
				Total	78	78.0	(78/118)
Hepatogastro-enterology							
Pantoprazole	Eupantol 20 mg	enteric coated tablet	none	10	6	23.8	(6/26)
Prednisone	Prednisone 5 mg, 20 mg	divis. tablet	children[a]	7	2	7.7	(2/26)
Prednisone	Cortancyl 1 mg	tablet	none	6	2	7.7	(2/26)
Phloroglucinol	Phloroglucinol 80 mg	orodisp. tablet	children[a]	10	1	3.8	(1/26)
Lansoprazole	Ogastoro 15 mg	orodisp. tablet	none	10	1	3.8	(1/26)
Azathioprine	Imurel 25 mg, 50 mg	film-coated tablet	children[a]	6	1	3.8	(1/26)
				Total	13	50.0	(13/26)
Cardiology							
Spironolactone	Aldactone 25 mg	divis. tablet	children[a]	9	29	44.6	(29/65)
Chlorazepam	Tranxene 5 mg	capsule	none	17	5	2.6	(5/65)
				Total	34	52.3	(34/65)

1	Administration of extemporaneous capsules[a]	% and number of responses		
1.1.	From your experience, from what age a child is capable of swallowing his capsules?	7.7 ± 1.7 years		
1.2.	From your experience, below this age, the child is not capable of swallowing his capsules, because of:	• Child refusal	85%	(50/59)
		• Inhalation injuries	59%	(35/59)
		• Child vomiting	25%	(15/59)
		• Other (nurse's fear, solid size)	24%	(14/59)
1.3.	If the child is not capable of swallowing his capsules, what do you do?	• Open the capsules	98%	(58/59)
		• Other	0%	(0/59)
	1.3.1. If you open the capsule, what do you mix it with? (open question)	• Water	100%	(59/59)
		• Syrup	12%	(7/59)
		• Apple Sauce	7%	(4/59)
		• Fruit juice	5%	(3/59)
		• Yogurt	5%	(3/59)
1.4.	In general, do you think that children below 6 years of age get their treatment properly (right dose at the right time) with extemporaneous capsules?	• Yes	67%	(38/57)
		• No	33%	(19/57)

2	Administration of marketed capsules and tablets[b]	% and number of responses		
2.1.	From your experience, from what age a child is capable of swallowing marketed capsules or tablets?	7.3 ± 1.8 years		
2.2.	Below this age, the child is not capable of swallowing capsules or tablets because:	• Child refusal	89%	(248/278)
		• Child vomiting	26%	(72/278)
		• Inhalation injuries	57%	(159/278)
		• Other	0%	(0/278)
2.3.	Do you think children under the age of 6 get their treatment properly with their capsules or tablets?	• Yes	63%	(173/273)
		• No	37%	(100/273)
2.4.	Regarding the administration of the marketed tablets[a],			
	2.4.1. If the child is **not capable** of swallowing his tablets, in order to administer the prescribed dose, you:	• Crush the tablet	100%	(58/58)
		• Split the tablet	28%	(16/58)
		• Other	0%	(0/58)
	2.4.1.1. If you crush the tablet, what do you mix it with? (open question)	• Water	98%	(57/58)
		• Fruit Juice	3%	(2/58)
		• Apple Sauce	3%	(2/58)
		• Milk	2%	(1/58)
		• Syrup	2%	(1/58)
	2.4.2. If the child **is capable** of swallowing his tablets, most of the time, you give the tablet:	• Whole	63%	(36/57)
		• Split	37%	(21/57)
	2.4.2.1. If splitting, it is because:	• The prescribed dose requires to split tablet	86%	(18/21)
		• The tablet is too big so the child can swallow it all	67%	14/21)
		• Other	0%	(0/21)
	2.4.3. How do you split the tablet:	• Manually	86%	(49/57)
		• W/a knife or tablet-splitter	23%	(15/57)
		• Other	0%	(0/57)

3	Information support for the manipulation of oral solid dosage forms[a]	% and number of responses		
3.1.	Do you have at your disposal any information support helping you when manipulating oral drugs, regarding the validity or safety of these manipulations?	• Yes	19%	(**11**/58)
		• No	81%	(47/58)
	3.1.1 If you have at your disposal any support tool for manipulation of oral drugs, these documents are:	• Documents specifically written for your needs	18%	(2/**11**)
		• Online documents, Internet	54%	(6/**11**)
		• Pharmacy unit	45%	(5/**11**)
		• Other	0%	(0/**11**)
	3.1.2. Do you often use these tools when you manipulate oral drugs?	• Yes	36%	(4/**11**)
		• No	64%	(7/**11**)
	3.1.3. Is this tool adapted to your needs?	• Yes	36%	(4/**11**)
		• No	45%	(5/**11**)

References

ANSM, 2013. Management of Medication Errors Associated with the Use of Delivery Devices for Orally Ingested Liquid Drugs – the French Drug AgencyANSM. . (Poster diffusé sur la site de l'ANSM) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/202d871e1bdcead7004ad0d7b07e2f4d.pdf.

Akram, G., Mullen, A.B., 2012. Paediatric nurses' knowledge and practice of mixing medication into foodstuff. Int. J. Pharm. Pract. 20 (3), 191–198.

Arulanantham, K., Genel, M., 1978. Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. J. Pediatr. 93 (3), 515–516.

Buck, M., Health, C., 2013. Alternative forms of oral drug delivery for pediatric patients. Pediatr. Pharmacol. 19 (3) .

Cram, A., Breitkreutz, J., Desset-Brethes, S., Nunn, T., Tuleu, C., I. European Paediatric Formulation, 2009. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. Int. J. Pharm. 365 (1–2), 1–3.

European Medicines Agency and Committee for Proprietary Medicinal Products, 2001. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population—ICH. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population, (Topic E 11 EMEA/CPMP/ICH/2711/99).
European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005).
European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products, 2013. Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2).
Fontan, J.E., Mille, F., Brion, F., Aubin, F., Ballereau, F., Benoit, G., Brunet, M.L., Braguier, D., Combeau, D., Dugast, P., Gerout, A.C., May, I., Meunier, P., Naveau-Ploux, C., Proust, V., Samdjee, F., Schlatter, J., Thebault, A., Vie, M., C. Groupe Pediatrie de la Societe Francaise de Pharmacie, 2004. Drug administration to paediatric inpatient. Arch. Pediatr. 11 (10), 1173–1184.
Klingmann, V., Spomer, N., Lerch, C., Stoltenberg, I., Fromke, C., Bosse, H.M., Breitkreutz, J., Meissner, T., 2013. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. J. Pediatr. 163 (6), 1728–1732 (e1721).
Klingmann, V., Seitz, A., Meissner, T., Breitkreutz, J., Möltner, A., Bosse, H.M., 2015. Acceptability of uncoated mini-tablets in neonates – a randomized controlled trial. J. Pediatr. 167, 893–896.
Lajoinie, A., Henin, E., Kassai, B., Terry, D., 2014. Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation. Br. J. Clin. Pharmacol. 78 (5), 1080–1089.
Lajoinie, A., Valla, F.V., Kassai, B., EREMI Group, 2015. Risk of medication error administering ciprofloxacin oral suspension in children. Eur. J. Clin. Pharmacol. 71 (6), 769–770.
Lajoinie, A., Henin, E., Nguyen, K.A., Malik, S., Mimouni, Y., Sapori, J.M., Breant, V., Cochat, P., Kassai, B., 2016. Oral drug dosage forms administered to hospitalized children: analysis of 117,665 oral administrations in a French paediatric hospital over a 1-year period. Int. J. Pharm. 500 (1–2), 336–344.
Manrique, Y.J., Lee, D.J., Islam, F., Nissen, L.M., Cichero, J.A., Stokes, J.R., Steadman, K. J., 2014. Crushed tablets: does the administration of food vehicles and thickened fluids to aid medication swallowing alter drug release? J. Pharm. Pharm. Sci. 17 (2), 207–219.
Michele, T.M., Knorr, B., Vadas, E.B., Reiss, T.F., 2002. Safety of chewable tablets for children. J. Asthma 39 (5), 391–403.
Nunn, T., Williams, J., 2005. Formulation of medicines for children. Br. J. Clin. Pharmacol. 59 (6), 674–676.
Richey, R.H., Shah, U.U., Peak, M., Craig, J.V., Ford, J.L., Barker, C.E., Nunn, A.J., Turner, M.A., 2013. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. BMC Pediatr. 13 (81) .
Salunke, S., Hempenstall, J., Kendall, R., Roger, B., Mroz, C., Nunn, T., Tuleu, C., 2011. European paediatric formulation initiative's (EuPFI) 2nd conference commentary–formulating better medicines for children. Int. J. Pharm. 419 (1–2), 235–239.
Salunke, S., Giacoia, G., Tuleu, C., 2012. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1—a need assessment study. Int. J. Pharm. 435 (2), 101–111.
Salunke, S., Brandys, B., Giacoia, G., Tuleu, C., 2013. The STEP (Safety and toxicity of excipients for paediatrics) database: part 2—the pilot version. Int. J. Pharm. 457 (1), 310–322.
Spomer, N., Klingmann, V., Stoltenberg, I., Lerch, C., Meissner, T., Breitkreutz, J., 2012. Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. Arch. Dis. Child. 97 (3), 283–286.
Standing, J.F., Tuleu, C., 2005. Paediatric formulations–getting to the heart of the problem. Int. J. Pharm. 300 (1–2), 56––66.
Van Riet-Nales, D.A., De Neef, B.J., Schobben, A.F., Ferreira, J.A., Egberts, T.C., Rademaker, C.M., 2013. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. Arch. Dis. Child. 98 (9), 725–731.
Van Riet-Nales, D.A., Doeve, M.E., Nicia, A.E., Teerenstra, S., Notenboom, K., Hekster, Y.A., van den Bemt, B.J., 2014. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. Int. J. Pharm. 466 (1–2), 44–51.
Venables, R., Batchelor, H., Hodson, J., Stirling, H., Marriott, J., 2015. Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population. Int. J. Pharm. 480 (1–2), 55–62.
Wright, A.L., Stern, D.A., Kauffmann, F., Martinez, F.D., 2006. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tucson children's respiratory study. Pediatr. Pulmonol. 41.

2.6. Comparaison de l'influence des formes orales liquides et solides sur l'acceptabilité et l'observance des médicaments en pédiatrie (Article 5, Protocole Cochrane, accepté)

⇨ ***Article 5 : Assessing the effects of solid versus liquid dosage forms of oral medications on adherence and acceptability in children. Lajoinie A, Janiaud P, Henin E, Gleize JC, Berlion C, Nony P, Gueyffier F, Cornu C, Maucort-Boulch D, Kassai B. Cochrane Database of Systematic Reviews.***

L'analyse de la littérature a confirmé le manque de données sur l'acceptabilité des formes pharmaceutiques orales en pédiatrie et leurs avantages et inconvénients en pratique courante chez l'enfant. De plus, les études réalisées en milieu hospitalier dans le cadre de cette thèse ont apporté de nouvelles données discordantes par rapport aux résultats d'acceptabilité évalués par les patients ou les parents, les cliniciens ou encore les soignants.

Toutefois, quelques études de bonne qualité ayant évalué l'acceptabilité et / ou l'observance des formes orales en pédiatrie ont été identifiées au cours de la revue de la littérature. Dans ce contexte, une méta-analyse des essais randomisés contrôlés est la méthode indiquée pour recueillir de manière systématique les preuves disponibles et augmenter la puissance des résultats par rapport aux rares études individuelles. Un protocole de méta-analyse a été développé en collaboration avec la Cochrane (Cochrane Consumers and Communication Group) pour comparer l'influence des formes orales solides et liquides sur l'acceptabilité et l'observance du médicament chez l'enfant.

Un travail préliminaire à cette revue systématique a été réalisé dans le cadre de l'encadrement d'étudiants en Master 2 EUDIPHARM. Les résultats ont été présentés lors du congrès de la Société Française de Pédiatrie (SFP) à Tours en 2015 (*Archives de Pédiatrie 2015, 22(5), S1, p 370*). Les essais cliniques randomisés inclus devaient comparer l'acceptabilité et / ou l'observance de médicaments administrés sous formes orales chez l'enfant ; les médicaments comparés devaient contenir le même principe actif ou un placebo. Les étapes de sélection et d'extraction des données ont été réalisées par deux observateurs indépendants. Parmi les 1 576

références identifiées sur les bases MEDLINE, EMBASE et CENTRAL, 105 ont été sélectionnées sur titres et abstracts. Finalement, 13 essais randomisés contrôlés ont été sélectionnés sur la base des articles complets. Selon l'échelle Cochrane pour l'évaluation du risque de biais [35], une étude était à faible risque de biais et 12 à risque modéré (Figure 3).

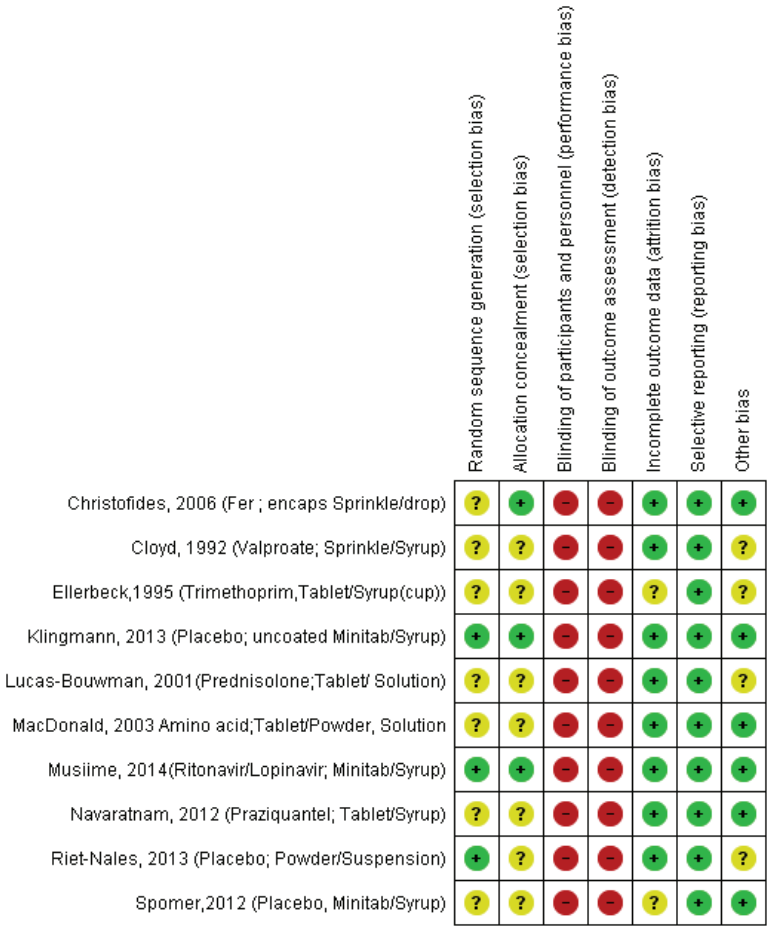


Figure 3 – Évaluation du risque de biais des 13 essais randomisés contrôlés identifiés au cours de l'étude préliminaire au moyen de l'échelle Cochrane

Les formes orales solides incluaient les formes solides à avaler et les formes à disperser. Les résultats de l'observance ne montrent pas de différence significative entre les formes solides et liquides ; toutefois, la très forte hétérogénéité des résultats individuels des essais cliniques interdit l'interprétation de ce résultat (I2 = 94 % ; Figure 4) [35]. Les résultats de l'acceptabilité étaient en faveur des formes solides, avec une hétérogénéité moyenne des résultats individuels des essais cliniques (I2 = 59 % ; Figure 5).

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
1.1.1 Tablet / Syrup				
Ellerbeck, 1995(trimethoprim;tablet/syrup(spoon)	0.49	0.3	14.8%	1.63 [0.91, 2.94]
Ellerbeck,1995 (trimethoprim; tablet/syrup(cup))	-0.9	0.35	14.5%	0.41 [0.20, 0.81]
Navaratnam, 2012 (praziquantel; tablet/syrup)	-0.33	0.18	15.3%	0.72 [0.51, 1.02]
Subtotal (95% CI)			**44.6%**	**0.79 [0.40, 1.56]**
Heterogeneity: Tau² = 0.28; Chi² = 9.73, df = 2 (P = 0.008); I² = 79%				
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)				
1.1.2 Sprinkle/Drop				
Christofides, 2006 (fer; encaps.sprinkle/drop)	3.05	0.46	13.8%	21.12 [8.57, 52.02]
Christofides, 2006 (fer; micronized sprinkle/drop)	3.37	0.6	12.8%	29.08 [8.97, 94.25]
Subtotal (95% CI)			**26.6%**	**23.77 [11.62, 48.62]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.18, df = 1 (P = 0.67); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 8.68 (P < 0.00001)				
1.1.3 Powder/Syrup				
Ellerbeck, 1995 (trimethoprim; powder/syrup(spoon)	1.31	0.34	14.6%	3.71 [1.90, 7.22]
Ellerbeck,1995 (trimethoprim; powder/syrup(cup))	-0.09	0.38	14.3%	0.91 [0.43, 1.92]
Subtotal (95% CI)			**28.9%**	**1.86 [0.47, 7.33]**
Heterogeneity: Tau² = 0.85; Chi² = 7.54, df = 1 (P = 0.006); I² = 87%				
Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.38)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**2.51 [0.94, 6.73]**
Heterogeneity: Tau² = 1.62; Chi² = 96.20, df = 6 (P < 0.00001); I² = 94%				
Test for overall effect: Z = 1.83 (P = 0.07)				
Test for subgroup differences: Chi² = 46.75, df = 2 (P < 0.00001), I² = 95.7%				

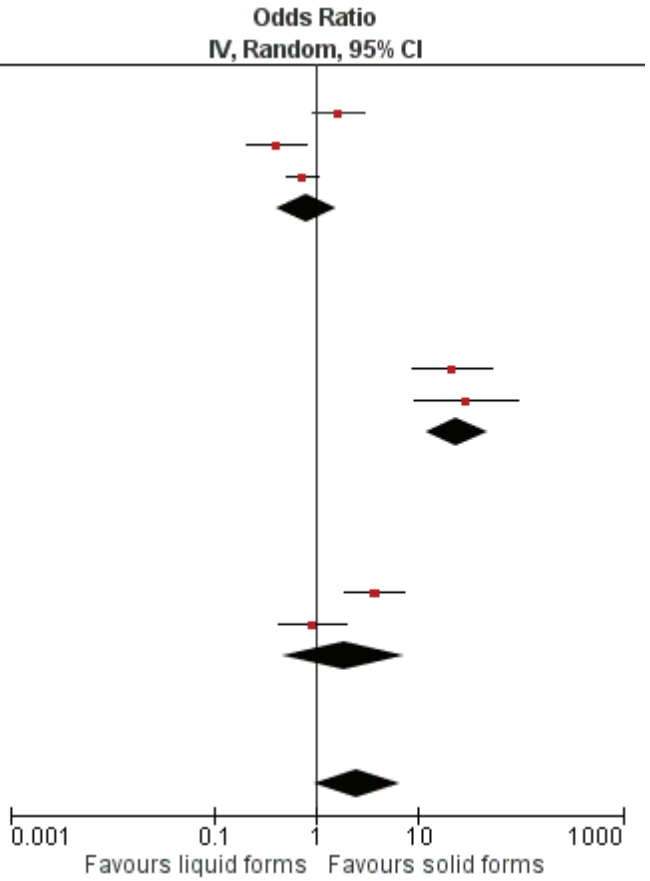


Figure 4 – Forest plot de l'observance des formes liquides versus formes solides dans le cadre de l'étude préliminaire

Study or Subgroup	log[Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
1.2.1 Acceptability				
Lucas-Bouwman, 2001(prednisolone;tablet/ solution)	2.31	0.5	12.6%	10.07 [3.78, 26.84]
MacDonald, 2003(amino ac.; tablet/powder,solution)	1.67	0.62	10.3%	5.31 [1.58, 17.91]
Musiime, 2014 (ritonavir/lopinavir; minitab/syrup)	-0.44	0.67	9.5%	0.64 [0.17, 2.39]
Riet Nales, 2013 (placebo; powder/syrup)	0.36	0.4	14.9%	1.43 [0.65, 3.14]
Riet Nales, 2013 (placebo; tablet /syrup)	0.82	0.44	14.0%	2.27 [0.96, 5.38]
Riet Nales, 2013 (placebo; tablet/suspension)	1.02	0.46	13.5%	2.77 [1.13, 6.83]
Riet-Nales, 2013 (placebo; powder/suspension)	0.46	0.41	14.6%	1.58 [0.71, 3.54]
Spomer, 2012 (placebo, minitab/syrup)	1.35	0.61	10.5%	3.86 [1.17, 12.75]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**2.56 [1.49, 4.38]**
Heterogeneity: Tau² = 0.35; Chi² = 17.11, df = 7 (P = 0.02); I² = 59%				
Test for overall effect: Z = 3.41 (P = 0.0007)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**2.56 [1.49, 4.38]**
Heterogeneity: Tau² = 0.35; Chi² = 17.11, df = 7 (P = 0.02); I² = 59%				
Test for overall effect: Z = 3.41 (P = 0.0007)				
Test for subgroup differences: Not applicable				

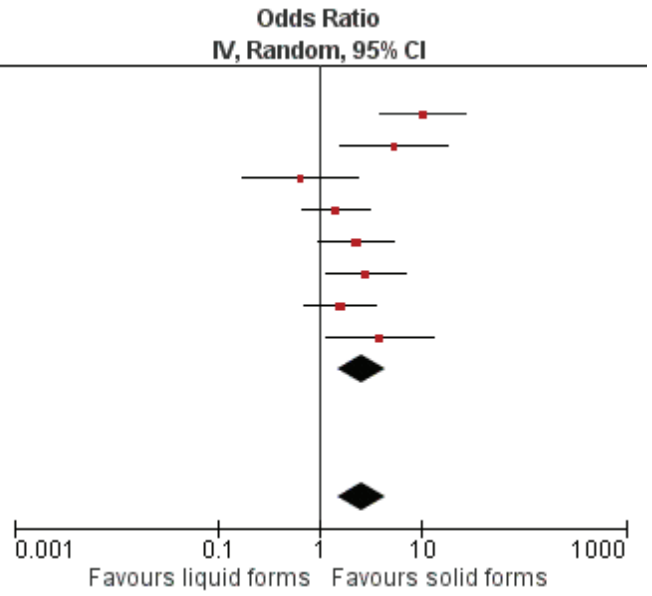


Figure 5 – Forest plot de l'acceptabilité des formes liquides versus formes solides dans le cadre de l'étude préliminaire

Ce travail préliminaire a permis d'évaluer les difficultés méthodologiques spécifiques à notre question de recherche et de mieux définir les modalités du protocole Cochrane, en particulier les critères de sélection des essais et les critères de jugements secondaires d'intérêt. Par ailleurs, les résultats ont permis de mettre en évidence une forte hétérogénéité entre les études pour l'évaluation de l'observance. En ligne avec la classification proposée à l'issue de la première revue non systématique de la littérature (*cf.* § 2.2), et suite aux échanges avec la Cochrane, il a été décidé de classer les formes solides à disperser (*e.g.* poudres, comprimés effervescents, granules) parmi les formes liquides afin de réduire l'hétérogénéité observée et de faciliter l'interprétation des résultats du point de vue de la sécurité de l'administration. Toutefois, les analyses en sous-groupes permettront d'évaluer cette catégorie de formes orales indépendamment. Enfin, une amélioration de la stratégie de recherche systématique sur les bases bibliographiques utilisées a été proposée par les référents Cochrane.

ARTICLE 5 : ASSESSING THE EFFECTS OF SOLID VERSUS LIQUID DOSAGE FORMS OF ORAL MEDICATIONS ON ADHERENCE AND ACCEPTABILITY IN CHILDREN

Du fait du manque de données et de la discordance des résultats de la littérature concernant l'acceptabilité des formes pharmaceutiques orales chez l'enfant, une méta-analyse des essais randomisés contrôlés est nécessaire pour recueillir de manière systématique les preuves disponibles et augmenter la puissance des résultats par rapport aux rares études individuelles. Un protocole de méta-analyse a été développé en collaboration avec la Cochrane (Cochrane Consumers and Communication Group). Un travail préliminaire de recherche systématique et de méta-analyse a permis d'évaluer les difficultés méthodologiques spécifiques à notre question de recherche et de mieux définir les modalités du protocole Cochrane.

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Exploring the effects of solid versus liquid dosage forms of oral medications on adherence and acceptability in children (Protocol)

Lajoinie A, Janiaud P, Henin E, Gleize JC, Berlion C, Rajon K, Nguyen KA, Nony P, Gueyffier F, Maucort-Boulch D, Kassaï Koupaï B

Lajoinie A, Janiaud P, Henin E, Gleize JC, Berlion C, Rajon K, Nguyen KA, Nony P, Gueyffier F, Maucort-Boulch D, Kassaï Koupaï B. Exploring the effects of solid versus liquid dosage forms of oral medications on adherence and acceptability in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CDXXXXXX.
DOI: 10.1002/14651858.CDXXXXXX.

www.cochranelibrary.com

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

TABLE OF CONTENTS

HEADER 1
ABSTRACT 1
BACKGROUND 1
OBJECTIVES 3
METHODS 3
ACKNOWLEDGEMENTS 7
REFERENCES 7
APPENDICES 9
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS 10
DECLARATIONS OF INTEREST 11
SOURCES OF SUPPORT 11
NOTES 12

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

[Intervention Protocol]

Exploring the effects of solid versus liquid dosage forms of oral medications on adherence and acceptability in children

Audrey Lajoinie[1], Perrine Janiaud[2], Emilie Henin[2], Jean-Cédric Gleize[2], Clémentine Berlion[2], Ke[illegible] Bajo[illegible][2], Kim An Nguyen[3], Patrice Nony[4], Francois Gueyffier[5], Delphine Maucort-Boulch[6], Behrouz Kassaï Koupaï[1]

[1]Clinical Investigation Centre CIC-INSERM 1407, EPICIME/Laboratoire de Biométri[illegible] et B[illegible]gie Evolutive, UMR-CNRS 5558, Hospices Civils de Lyon/University of Lyon 1, Lyon, France. [2]Laboratoire de Biométr[illegible] et Biologie Evolutive, UMR-CNRS 5558, University of Lyon 1, Lyon, France. [3]Clinical Investigation Centre CIC-INSER[illegible] EPICIME, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. [4]Hopital Neurocardiologique, Lyon, France. [5]UMR5558, CNRS et Université [illegible]laude Bernard - Service de Pharmacologie Clinique et Essais Thérapeutiques, Hopital Cardio-Vasculaire et Pneumologiq[illegible]e Louis Prad[illegible], Lyon, France. [6]Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Université Claude Bernard Lyon 1, Pierre Bénite, France

Contact address: Audrey Lajoinie, Clinical Investigation Centre CIC-INSERM 1407, EPICIME/Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, UMR-CNRS 5558, Hospices Civils de Lyon/University of Lyon [illegible] 59, Boulevard Pinel, Lyon, Rhône-Alpes, 69003, France. audrey.lajoinie@gmail.com. audrey.lajoinie@chu-lyon.fr.

Editorial group: Cochrane Consumers and Communication Group.
Publication status and date: New, published in Issue 8, 201[illegible].

Citation: Lajoinie A, Janiaud P, Henin E, Gleize JC, Berl[illegible] C, [illegible] K, Nguyen KA, Nony P, Gueyffier F, Maucort-Boulch D, Kassaï Koupaï B. Exploring the effects of solid versus liquid [illegible]sage [illegible]rms of oral medications on adherence and acceptability in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Ar[illegible] No.: CDXXXXXX. DOI: 10.1002/14651858.CDXXXXXX.

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboratio[illegible] [illegible]lished by John Wiley & Sons, Ltd.

For Preview Only

ABSTRACT

This is the protocol for a revi[illegible] and [illegible]ere is no abstract. The objectives are as follows:

To assess the influence of solid versus [illegible]uid dosage forms of oral medication on adherence and acceptability in children, acceptability being one of the most crucial factors influencing their treatment adherence for oral administration.

Secondary objectives inclu[illegible] assessment of components of the medication risk/benefit balance influenced by the drug dosage form, such as clinical efficac[illegible]d safe[illegible] treatment costs and adverse events related to oral administration.

BACKGROUND

Description of the condition

Adherence can be defined as "the extent to which a person's behaviour corresponds with agreed recommendations from a healthcare provider" (WHO 2003). Medication adherence refers to the patient taking the prescribed medication, according to the prescribed dosage with the prescribed schedule for the prescribed treatment duration. In the paediatric population, child's refusal to take a medicine (i.e. medicine acceptability) is one of the most common reasons for non-adherence in paediatrics (Al-Shammari 1995; Sunakawa 1995). For oral medications, adherence challenges due to swallowing difficulties and low tolerance to unacceptable dosage forms are of high concern in children (EMA 2006). Those features specific to the paediatric population can explain their poor adherence to medicines, compared to the adults, with an average adherence of only 50% (Matsui 1997).

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

The main identified formulation-related factors influencing oral medication acceptability in children are medication palatability, medication appearance (colour, shape), required dose (volume of liquid or number of tablets to be swallowed) and dosing frequency (Cram 2009; Salunke 2011; EMA 2013; Venables 2015). Medication palatability, defined as "the overall appreciation of an (often oral) medicinal product in relation to its smell, taste, aftertaste and texture (i.e. feeling in the mouth)", is a main element of oral medicine acceptability in children (Davies 2008; Cram 2009; EMA 2013). Palatability of an oral medicine is determined by the characteristics of both the active substance and the excipients (Walsh 2014).

Besides formulation-related factors, patient-related factors are also to be considered when assessing medication adherence and acceptability, i.e. the child's age, illness (short/long-term disease) and number of treatments, socioeconomic status, parental/carer factors and family system (Venables 2015; Ivanovska 2013; Matsui 2007). Notably, the child's age is one of the most important issues in selecting appropriate oral dosage form (EMA 2006; Salunke 2011; Venables 2015; Batchelor 2015; Nunn 2005). In this context, the European Medicines Agency (EMA) defined six children age groups best reflecting biological changes, developmental level, dependence on caregivers and school attendance, acceptance of flavour/textures, and ability to accept and handle different dosage forms: (i) preterm newborn infants, (ii) newborn infants (0-27 days), (iii) infants and toddlers (1-23 months), (iv) pre-school children (2-5 years), (v) school children (6-11 years) and (vi) adolescents (12 - 16 or 18 years; EMA 2006).

Description of the intervention

The oral route is the most commonly used and the preferred route for administration of medicines to paediatric patients (WHO 2012; EMA 2006; Lajoinie 2014). It is convenient and allows easy and safe administration compared to the intervenous route; it also offers the advantage of various dosage forms that would be suitable for the wide age range of the paediatric population (EMA 2006). To date, research on developing age-appropriate formulations mainly focuses on oral solid dosage forms that would be easily swallowed and accepted by children (EMA 2006; EMA 2013; Batchelor 2015; Cram 2009; Lopez 2015; Nunn 2005).

Considering both acceptability and safety issues of oral administration in children, two main types of dosage forms can be distinguished: (1) the liquids, including oral liquid dosage forms (syrups, suspensions, oral drops) and solid dosage forms for reconstitution in semi-solid food or beverages (effervescent and dispersible preparations, powders, granules or sprinkles), and (2) the solids, corresponding to oral solid single-unit dosage forms (tablets, capsules, orodispersibles and chewable preparations) (EMA 2013; Batchelor 2015). For the solids, size is of particular importance to ensure dosage form acceptability in children as it fundamentally determines the ability of children to swallow it (EMA 2013; Venables 2015).

Lastly, political, regulatory and economic features are also main elements to consider as they influence medication costs and access to the different dosage forms at the national level (Ivanovska 2013).

How the intervention might work

According to paediatric experts' recommendations, an appropriate formulation for children allows minimal dosage and frequency; has minimal impact on lifestyle; contains non-toxic excipients; has convenient, easy and reliable administration; and is easily produced and commercially viable (WHO 2009; Salunke 2011; EMA 2013).

Historically, liquid formulations are considered to be the most appropriate oral dosage forms for children, as they are easy to swallow for younger children and provide great dosing flexibility. However, in the long-term, volumes to be swallowed and frequency of administration can lead to reduced acceptability of liquids in children impacting medication adherence (Matsui 1997). Liquid oral medication's low stability (i.e. chemical low stability and risk of microbiological contamination after opening) and difficulties in taste masking are responsible of the use of large amounts of excipients (e.g. glycols, alcohols) and sweeteners (Bigeard 2000; Standing 2005). Their low transportability and storage difficulties (package size, conservation in the fridge, short expiry date) are practical and safety problems for caregivers and school-age children, especially with a long-term disease (Mattar 1975). Multiple preparation steps such as, reconstitution, dose calculation, volume measurement, and multi-dose packaging are high risk factors for medicine errors in children (Mattar 1975; Wong 2004; Schillie 2009; EMA 2013). Liquids oral dosage forms are expensive, due to the difficulties in developing liquid formulations (e.g. taste masking and ensuring active substance stability) and to the limited size of the paediatric market (Lajoinie 2014).

Conventional solid single-unit oral dosage forms, on the other hand, offer the advantages of greater pharmaceutical stability, dosing accuracy, improved transportability, ease of storage and lower cost compared to liquids (Standing 2005; Lajoinie 2014). The WHO's report of the informal expert meeting on dosage forms of medicines for children (WHO 2009) states that suitable solid dosage form should be preferred to liquids for oral medicines requiring precise dose measurement. Solid oral dosage forms also allow the development of modified-release formulations, minimising administration frequency. They would indirectly improve medication adherence (Salunke 2011). The EMA highlights the interest of using solid oral dosage forms in young children with long-term illness, recommending those children to be trained to swallow pills from a relatively early age of three (Walco 1986; Babbitt 1991; EMA 2006; Garvie 2007). These advantages are lost, however, if tablets are crushed. This can lead to preparation errors, loss of stability or modification of the drug pharmacokinetic

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

parameters. Recently, studies have shown that very young children are able to safely swallow appropriately sized tablets, named as mini-tablets (Thomson 2009; Spomer 2012; Van Riet-Nales 2013). In the absence of more consistent evidence, solid forms remain unpopular in paediatric practice mainly due to fear of choking.

Why it is important to do this review

One of the most important issues in the selection of an appropriate oral medicine in children is the acceptability of the dosage form. Acceptability impacts on children's adherence to oral medicines, and, consequently, on the safety and efficacy of a medicinal product (EMA 2013). Thanks to regulatory agency incentives and development of new oral medication formulations (i.e. minitablets, microgranules), the number of studies assessing the acceptability of oral dosage forms in children, is growing. However, in the absence of sufficient consistent evidence, disagreement persists between regulatory authorities, paediatricians and parents concerning the most appropriate oral dosage form for paediatric use depending on children's age and illness (Salunke 2011). There is a growing recognition of the urgent need for research to address the lack of data on appropriate paediatric oral medication formulations and to address the very poor adherence in ambulatory paediatric settings (Cram 2009; Salunke 2011). This systematic review would help to identify oral dosage forms that would provide the best acceptability and adherence in children, depending, for examples, on the administered active drug, children's age group or disease duration.

OBJECTIVES

To assess the influence of solid versus liquid dosage forms of oral medication on adherence and acceptability in children, acceptability being one of the most crucial factors influencing their treatment adherence for oral administration.

Secondary objectives include assessment of components of the medication risk/benefit balance influenced by the drug dosage form, such as clinical efficacy and safety, treatment costs and adverse events related to oral administration.

METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

We will include all published randomised controlled trials (RCTs) comparing medication adherence or acceptability in children receiving different oral formulations (solid versus liquid) containing the same active substance or be both drug free. Medication adherence and acceptability could be compared in children acting as their own control (cross-over trials) or between parallel groups of children.

Types of participants

We will include children aged from 0 to 18 years old. Healthy volunteers or children with a clinical indication for therapy will be included. Studies including both children and adults will be considered for the review, as we will search for outcome results for the paediatric population, and as adherence and acceptability is reported by parents/carers for younger children . In studies where children specific outcomes would not be available after having contacted the authors, those will be eligible for inclusion if the majority of participants fall into the paediatric age group (< 25% of participants aged over 18 years).

Types of interventions

Medication adherence or acceptability will be compared in children receiving any kind of solid single-unit oral dosage forms (tablet, capsule, orodispersible, chewable) versus children receiving any kind of liquid oral dosage forms or solid for reconstitution (syrups, suspensions, oral drops, sprinkle, granules, effervescent and dispersible preparations). The oral dosage forms could contain an active drug or be drug free. There will be no restriction on the dose duration or co-intervention (e.g. pill-swallowing training).
We will exclude RCTs where children or caregivers were recommended to crush tablets or open capsules in order to disperse drug into food or beverages prior to administration, as they are no longer solid oral dosage forms. We will not exclude RCTs where tablets were split, as they remain solids.

Types of outcome measures

Reporting of outcomes will not determine eligibility of studies for this review.

Primary outcomes

- Adherence to medication,commonly measured by the amount of medication consumed over a given period;
- Medication acceptability,defined as the overall ability of the patient to use medicine as intended (EMA 2013); and
- Adverse events related to oral administration (i.e. vomiting, inhalation, hypoxia, choking).

Adherence outcome will be considered whether or not co-interventions were used (e.g. pill-swallowing training), and how ad-

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

herence was defined and measured in each RCT. Adherence is expected to be reported in RCTs with more than one outcome (e.g. pill count, self-reported). Thus, outcomes will be categorized for each included RCT from the most objective measurement to the less: (i) direct electronic monitoring will be considered as the gold standard, ahead of secondary count measures, (ii) pill count, (iii) self-recorded adherence (diaries), and (iv) pharmacy dispensing records (Farmer 1999). if multiple adherence measurement would be available in an RCT, the most objective one will be preferably considered for the meta-analysis based on this categorization. Two authors will independently assign the adherence outcomes reported in each included RCT to the previously defined outcome categories and resolve any differences in categorisation, if they occur, by the involvement of a third author.

Medication acceptability is reported by children or caregivers (parents or health care professionals), as it is one of the most crucial factor influencing treatment adherence in children for oral administration. Medication acceptability can be assessed after a single administration or after whole treatment duration, using a visual analogue scale or other scales.

Since younger children are unable to report themselves medication adherence and to express medication acceptability or palatability, caregivers are requested to assess the child medication acceptability based on his behaviour. Where both the caregiver and the child have reported adherence, the outcome that was reported by the parents/carers will be considered for the review, which is expected to be the most precise. Where both the caregiver and the child have assessed medication acceptability or palatability, the outcome that was reported by the child will be considered for the review as the child's view is considered as the most relevant.

Secondary outcomes

- Medication palatability (the overall appreciation of a medicinal product in relation to its smell, taste, aftertaste and texture) reported by children or caregivers;
- Children preference for one of the randomised oral dosage form;
- Caregiver preference for one of the randomised oral dosage form;
- Clinical or biological outcomes for treatment beneficial or adverse effects with oral dosage forms containing active drugs; and
-
- Economic outcomes: differences between medication formulation treatment costs/cost saving investigations.

We will prepare a 'Summary of findings' table to present the results of meta-analysis, based on the methods described in chapter 11 of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Schünemann 2011). We will present the results of meta-analysis for the major comparisons of the review, for each of the two major primary outcomes, and for medication palatability, children preference, caregiver preference, adverse events related to oral administration, and economic outcomes.

Search methods for identification of studies

Electronic searches

We will search the following electronic databases from their start date:

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, *The Cochrane Library,* latest issue);
- MEDLINE (OvidSP);
- EMBASE (OvidSP);
- PsycINFO (OvidSP); and
- CINAHL.

We present the strategy for MEDLINE (OvidSP) in Appendix 1. We will tailor strategies to other databases and report them in the review.

There will be no language nor date restrictions.

Searching other resources

We will search grey literature sources, such as reports and conference proceedings.

We will search the reference lists of all included studies.

We will handsearch the following journals: International Journal of Pharmaceutics (from 1978), AAPS (American Association of Pharmaceutical Scientists) Journal (from 1999), Journal of Pediatrics (from 1980), Pediatrics (from 1980), and the Journal of Behavioral Medicine (from 1978).

We will contact experts in the field and authors of included studies for advice as to other relevant studies. We will search reference lists of relevant studies and seek expert advice about to other potentially relevant studies, such as the European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI) and Global Research in Paediatrics (GRIP).

We will also search online trial registers including the WHO portal for clinicaltrials.gov for ongoing and recently completed studies.

Data collection and analysis

Selection of studies

Two authors will independently screen all titles and abstracts identified to determine which meet all the inclusion criteria, following a pre-defined protocol to ensure consistency of the exclusion process. We will retrieve in full text any papers identified as potentially relevant by at least one author (over-inclusion of selected references) (Higgins 2011a). Two review authors will independently

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

screen full text articles for inclusion or exclusion, with discrepancies resolved by discussion and by consulting a third author if necessary to reach consensus. All potentially relevant papers excluded from the review at this stage will be listed as excluded studies, with reasons provided in the 'Characteristics of excluded studies' table. We will also provide citation details and any available information about ongoing studies. Duplicates will be collated and details reported, so that each study (rather than each report) is the unit of interest in the review. We will report the screening and selection process in an adapted PRISMA flow chart (Liberati 2009).

Data extraction and management

Two review authors will extract data independently from included studies. Any discrepancies will be resolved through consultation with a third author when necessary. We will develop a data extraction form using the Cochrane Consumers and Communication Group Data Extraction Template (http://cccrg.cochrane.org/author-resources). Data to be extracted will include the following items: article information (authors, title, year of publication), outcomes, study design, comparison groups (dosage form, active substance or placebo, treatment duration, co-interventions), participants (age range, inclusion/exclusion criteria, clinical condition, country, method for recruitment), aim of the study. All extracted data will be entered into RevMan (RevMan 2014) by one review author, and will be checked for accuracy against the data extraction sheets by a second review author working independently.

Assessment of risk of bias in included studies

We will assess and report the methodological risk of bias of included studies in accordance with the Cochrane Handbook (Higgins 2011) and the guidelines of the Cochrane Consumers and Communication Group (Ryan 2013). The latter recommends the explicit reporting of the following individual elements for RCTs: random sequence generation; allocation sequence concealment; blinding (participants, personnel); blinding (outcome assessment); completeness of outcome data, selective outcome reporting. We will judge each item as being at a high, low or unclear risk of bias as set out in the criteria provided by Higgins 2011. We will provide a quote from the study report and a justification for our judgement for each item in the risk of bias table.

Studies deemed to be at the highest risk of bias will be excluded before sensitivity analysis is conducted if they are scored as at high or unclear risk of bias for either the sequence generation or allocation concealment domains, based on growing empirical evidence that these factors are particularly important potential sources of bias (Higgins 2011). The nature of the intervention does not allow the blinding of participants, caregivers or investigators to the allocated dosage form. The risk of bias for blinding domain will be high for all included RCTs. Concerning the blinding of outcome assessment, adherence measures using electronic monitoring devices will be classify as low risk of bias, while other measure methods will be considered as high risk. All acceptability and preference measures are unblinded and subjective; they will be classified as high risk of bias.

Since a period effect has been shown in the cross-over study conducted by Van Riet-Nales*et al.* (cf. Unit of analysis issues; Van Riet-Nales 2013), the analysis of cross-over RCTs will systematically be based on only the first period of the study (Higgins 2011). The decision to systematically use the first period would limit biases due to make the decision of the basis of the carry-over test result (Higgins 2011). Thus, included cross-over RCTs will not be considered to be at risk of bias.

In all cases, the authors will independently assess the risk of bias of included studies. Any disagreements will be resolved by discussion to reach consensus. We will contact study authors for additional information about the included studies, or for clarification of the study methods if needed. We will incorporate the results of the risk of bias assessment into the review through standard tables, and systematic narrative description and commentary about each of the elements, leading to an overall assessment of the risk of bias of included studies and a judgment about the internal validity of the review's results.

Level of risk of bias will not determine eligibility for inclusion of studies for this review. However, sensitivity analysis will be considered based on sequence generation or allocation concealment domains.

Measures of treatment effect

For RCTs comparing solid versus liquid oral dosage forms of a same pharmacological agent or placebo, if sufficient trials are available and similar enough, meta-analysis of primary and secondary outcomes will be performed.

For dichotomous outcomes, we will analyse data based on the number of events and the number of people assessed in the intervention and comparison groups. We will use these to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). For continuous measures, we will analyse data based on the mean, standard deviation (SD) and number of people assessed for both the intervention and comparison groups to calculate mean differences (MD) and 95% CI. If MD is reported without data from each individual group, we will report the summarised MD (effect size) for each trial. If continuous outcomes are not measured on the same scale, we will calculate the standardised mean differences (SMD) and 95% CI. We will perform statistical analysis using the software provided by the Cochrane Collaboration, Review Manager 5.3, following recommendations for data analysis set out in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews Interventions.*

As there are numerous different ways to measure medication adherence, all adherence expressions (dichotomous and continuous data) will be considered and pooled together re-expressing standardised mean differences as OR using Chinn's formula (Chinn

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

2000).

Unit of analysis issues

In a cross-over RCT, where children were administered four different oral placebo dosage forms - minitablet (4 mm), powder, suspension and syrup - following a randomised order, authors found a significant period effect on dosage form acceptability (Van Riet-Nales 2013). Formulations administered earlier tended to have higher scores compared to oral formulations tested secondly for the same child. On the basis of this example, we will include only data from the first period after randomisation of crossover RCTs, similarly to a parallel group design.

Dealing with missing data

We will attempt to contact study authors to obtain missing data (participant, outcome, or summary data). For participant data, we will, where possible, conduct analysis on an intention-to-treat basis; otherwise data will be analysed as reported. We will report on the levels of loss to follow-up and assess this as a source of potential bias.

If we are not able to collect missing data, review authors will describe the proportion of missing observations. We do not plan to undertake any imputation for missing outcome data.

For studies that may have missing summary data, we will calculate these summary data where possible. As an example, if the standard deviation (SD) misses, review authors will calculate SD from standard error (SE), confidence interval (CIs) or P value.

Assessment of heterogeneity

For studies that are considered similar enough (based on consideration of participants, interventions and study designs) to allow pooling of data using meta-analysis, we will assess the degree of heterogeneity through a visual inspection of forest plots and the Chi² test of heterogeneity. Heterogeneity will be quantified using the I² statistic. An I² value of 50% or more will be considered to represent substantial heterogeneity (Higgins 2011a).

If substantial clinical, methodological or statistical heterogeneity is detected across the included studies we will not report pooled results from meta-analysis but will instead use a narrative approach to data synthesis. We will attempt to explore possible clinical or methodological reasons for this variation by grouping studies that are similar in terms of population (paediatric age group, clinical condition), intervention (dosage form, active substance) or methodological features to explore differences in intervention effects.

Assessment of reporting biases

We will assess reporting bias qualitatively based on the characteristics of the included studies (e.g. if only small studies that indicate positive findings are identified for inclusion), and if information that we obtain from contacting experts and authors or studies suggests that there are relevant unpublished studies.

If we identify sufficient studies (at least 10) for inclusion in the review we will construct a funnel plot to investigate small study effects, which may indicate the presence of publication bias. We will formally test for funnel plot asymmetry, with the choice of test made based on advice in Higgins 2011, and bearing in mind that there may be several reasons for funnel plot asymmetry when interpreting the results.

Data synthesis

We will decide whether to meta-analyse data based on whether the interventions in the included trials are similar enough in terms of participants, settings, intervention, comparison and outcome measures to draw meaningful conclusions from a statistically pooled result.

Due to the anticipated variability in the interventions (e.g. placebo or active medication dosage forms, treatment duration) and participants (e.g. wide age ranges of children, healthy volunteers or children with clinical indication for therapy, short-term or long-term disease, baseline level of adherence) of included studies, we will use random-effects meta-analyses (Borenstein 2010).

If we are unable to pool the data statistically using meta-analysis we will conduct a narrative synthesis of results. We will present the major results for comparison of solid versus liquid dosage forms, organised by outcomes. Depending on the assembled research, we may also explore the possibility of organising the data by children age groups. We will explore the main comparisons of the review.

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

If a sufficient number of RCTs are identified, we will perform subgroup analyses looking at effects on medication acceptability and adherence in children:

- Paediatric age groups defined by the EMA (EMA 2006):
  - Infants and toddlers (one month to 23 months);
  - Children (two to 11 years); and
  - Adolescents (12to 18 years)
- Tested formulationappropriateness depending on children's age:
  - For solid forms: based on solid diameterconsidered as acceptable depending on children's age from EMA's draft of Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use (EMA 2011) (0 to 5 mm: small, 5 to 10 mm: medium, 10 to 15 mm: large; >15 mm: very large),
  - For liquid forms: based on the volume of liquid to be swallowed considered as acceptable from EMA's recommendations (EMA 2013) (< 5 mL per dose for children

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

younger than five years old and < 10 mL per dose for children over five years);

- Solid dosage form diameter: 0 to 5 mm: small, 5 to 10 mm: medium, 10 to 15 mm: large; > 15 mm: very large;
- Study conducted in developing or developed countries;
- Long-term or short-term disease;
- Long-term (more than 10 days) or short-term treatments;
- Dose administration supervision: parental or non-parental (e.g. investigator, nurses);
- Nature of compared oral dosage forms: i.e. drug containing or drug free (placebo) oral dosage forms;
- Use ofco-interventions (e.g. pill-swallowing training);and
- Children physiologicalability toswallow: i.e. children with swallowing difficulties due to neurologic and muscular disorders (e.g. myasthenia, muscular dystrophy, multiple sclerosis) or any cause of dysphagia (e.g. severe psychiatric disorders, neurodevelopmental disorders) or children withoutanymedical cause for dysphagia.

Sensitivity analysis

If a sufficient number of RCTs are identified, we will perform sensitivity analysis depending on:

- Level of risk of bias based on sequence generation or allocation concealment domains; (i) RCTs with high or unclear risk of bias will be excluded from a first analysis; (ii) RCTs with unclear risk of bias for the allocation concealment will be excluded from a second analysis;
- Children's health status; RCTs conducted on healthy volunteers will be excluded from analysis; and
- Adhrence outcome measurement method;only RCTs that useddirect electronic monitoring (i.e. gold standard) will be considered for the analysis.
-
  -
  -

Summary of findings table

Based on the methods described in Chapter 11 of the *Cochrane Handbook* (Schünemann 2011), we will prepare a summary of findings table to present the results of the meta-analysis. For each of the primary outcomes as outlined in the Types of outcome measures section we will present the results of the meta-analysis for the major comparisons of the review. We will provide a source and rationale for each assumed risk cited in the tables, and we will use the GRADE criteria to rank the quality of the evidence by means of GRADEpro software (Schünemann 2011). If meta-analysis is not feasible, we will present the results in a narrative summary of findings table format.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the editors and staff of the Cochrane Consumers and Communication Review Group, particularly Megan Prictor and Sue Cole for their input to this protocol and John Kis-Rigo for his assistance in designing the search strategy.

REFERENCES

Additional references

Al-Shammari 1995
Al-Shammari SA, Khoja T, Al-Yamani MJ. Compliance with short-term antibiotic therapy among patients attending primary health centre in Riyadh, Saudi Arabia. *Journal of the Royal Society of Health* 1995;**115**:231–4.

Babbitt 1991
Babbitt RL, Parrish JM, Brierley PE, Kohr MA. Teaching developmentally disabled children with chronic illness to swallow prescribed capsules. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 1991;**12**:229–35.

Batchelor 2015
Batchelor HK, Marriott JF. Formulations for children: problems and solutions. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2015;**79**:405–18.

Bigeard 2000
Bigeard L. The role of medication and sugars in pediatric dental patients. *Dental Clinics of North America* 2000;**44**: 443–56.

Borenstein 2010
Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Research Synthesis Methods* 2010; **1**:97–111.

Chinn 2000
Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. *Statistics in Medicine* 2000;**19**:3127–31.

Cram 2009
Cram A, Breitkreutz J, Desset-Brethes S, Nunn T, Tuleu C, European Paediatric Formulation Initiative. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 2009;**365**:1–3.

Davies 2008
Davies EH, Tuleu C. Medicines for children: a matter of taste. *Journal of Pediatrics* 2008;**153**:599–604.

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

EMA 2006

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population 2006; EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. www.ema.europa.eu.

EMA 2011

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Draft: Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use 2011; EMA/CHMP/QWP/180157/2011. www.ema.europa.eu.

EMA 2013

European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use 2013; EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2. www.ema.europa.eu.

Farmer 1999

Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics* 1999;**21**:1074-90; discussion 1073.

Garvie 2007

Garvie PA, Lensing S, Rai SN. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. *Pediatrics* 2007;**119**:e893–9.

Higgins 2011

Higgins J P, Altman D G, Gotzsche P C, Juni P, Moher D, Oxman A D, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;**343**: d5928.

Higgins 2011a

Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration 2011.

Ivanovska 2013

Ivanovska V, Mantel-Teeuwisse A, Aulin K, Dijk LVan. Background Paper 7.1 Priority Medicines for Children. WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Policy and Regulation, Utrecht, the Netherlands 2013.

Lajoinie 2014

Lajoinie A, Henin E, Kassai B, Terry D. Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2014;**78**:1080–9.

Lajoinie 2016

Lajoinie A, Henin E, Nguyen KA, Malik S, Mimouni Y, Sapori JM, Bréant V, Cochat P, Kassai B. Oral drug dosage forms administered to hospitalized children: Analysis of 117,665 oral administrations in a French paediatric hospital over a 1-year period. *International journal of pharmaceutics* 2016;**500**(1-2):336–44.

Liberati 2009

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;**6**:e1000100.

Lopez 2015

Lopez FL, Ernest TB, Tuleu C, Gul MO. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. *Expert opinion on drug delivery* 2015;**12**(11):1727–40.

Matsui 1997

Matsui DM. Drug compliance in pediatrics. Clinical and research issues. *Pediatric Clinics of North America* 1997;**44**: 1–14.

Matsui 2007

Matsui D. Current Issues in Pediatric Medication Adherence. *Pediatric Drugs* 2007;**9**(5):283–288.

Mattar 1975

Mattar ME, Markello J, Yaffe SJ. Inadequacies in the pharmacologic management of ambulatory children. *Journal of Pediatrics* 1975;**87**:137–41.

Nunn 2005

Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *British journal of clinical pharmacology* 2005;**59**(6):674-676.

RevMan 2014 [Computer program]

The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

Ryan 2013

Ryan R, Hill S, Prictor M, McKenzie J. Cochrane Consumers and Communication Group. Study Quality Guide. Available from http://cccrg.cochrane.org/author-resources 2013.

Salunke 2011

Salunke S, Hempenstall J, Kendall R, Roger B, Mroz C, Nunn T, et al. European Paediatric Formulation Initiative's (EuPFI) 2nd conference commentary--Formulating better medicines for children. *International Journal of Pharmaceutics* 2011;**419**:235–9.

Salunke 2016

Salunke S, Liu F, Batchelor H, Walsh J, Turner R, Ju TR, Tuleu C, European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI)-Formulating Ideas for Better Medicines for Children. *AAPS PharmSciTech* 2016;[**Epub ahead of print**].

Schillie 2009

Schillie SF, Shehab N, Thomas KE, Budnitz DS. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. *American Journal of Preventive Medicine* 2009;**37**: 181–7.

Schünemann 2011

Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In: Higgins JPT, Green S (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org..

Spomer 2012
Spomer N, Klingmann V, Stoltenberg I, Lerch C, Meissner T, Breitkreutz J. Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. *Archives of Disease in Childhood* 2012;**97**:283–6.

Standing 2005
Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations--getting to the heart of the problem. *International Journal of Pharmaceutics* 2005;**300**:56–66.

Sturkenboom 2008
Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *The BMJ* 2008;**337**.

Sunakawa 1995
Sunakawa K, Akita H, Iwata S, Sato Y, Fujii R. Rational use of oral antibiotics for pediatric infections. *Infection* 1995;**23 Suppl 2**:S74–8.

Thomson 2009
Thomson SA, Tuleu C, Wong IC, Keady S, Pitt KG, Sutcliffe AG. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics* 2009;**123**: e235–8.

Van Riet-Nales 2013
Van Riet-Nales DA, De Neef BJ, Schobben AF, Ferreira JA, Egberts TC, Rademaker CM. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Archives of Disease in Childhood* 2013;**98**:725–31.

Venables 2015
Venables R, Batchelor H, Hodson J, Stirling H, Marriott J. Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population. *International Journal of Pharmaceutics* 2015; **480**(1-2):55–62.

Walco 1986
Walco GA. A behavioral treatment for difficulty in swallowing pills. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 1986;**17**:27–8.

Walsh 2014
Walsh J, Cram A, Woertz K, Breitkreutz J, Winzenburg G, Turner R, et al. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not forget the excipients. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2014;**73**:14–33.

WHO 2003
World Health OrganizationWHO. Adherence to long-term therapies, Evidence for action, 2003. Available from www.who.int 2003.

WHO 2009
World Health OrganizationWHO. Report of the informal expert meeting on dosage forms of medicines for children. WHO Headquarters, Geneva: Switzerland, 2009. Available from www.who.int 2009.

WHO 2012
World Health Organization. Development of Paediatric Medicines: Points to Consider in Formulation. *Geneva, Switzerland: World Health Organization; WHO Technical Report Series, No. 970, Annex 5,* 2012.

Wong 2004
Wong IC, Ghaleb MA, Franklin BD, Barber N. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications: a systematic review. *Drug Safety* 2004;**27**:661–70.

* *Indicates the major publication for the study*

For Preview Only

APPENDICES

Appendix 1. MEDLINE search strategy

1. exp child/
2. exp infant/
3. adolescent/
4. minors/
5. exp pediatrics/
6. (child* or infan* or toddler* or newborn or neonat* or baby or babies or preschool* or pre-school* or boy? or girl? or schoolchild* or adolescen* or pediatric* or paediatric* or youth* or juvenile* or teen*).tw,hw.
7. or/1-6
8. exp tablets/
9. capsules/

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

10. (solid or tablet* or capsule* or encapsul* or caplet* or pill? or minitab* or minicapsule* or pellet* or orodispersible or chewable).ti,ab,kw.
11. or/8-10
12. exp pharmaceutical solutions/
13. suspensions/
14. powders/
15. (liquid or fluid or syrup* or solution* or suspension* or drink* or beverage* or spoon* or sprinkle* or powder* or granule* or dispersible* or drop?).ti,ab,kw.
16. or/12-15
17. 11 and 16
18. (dosage form* and (oral* or compar*)).mp.
19. (oral* and formulation*).ti,ab,kw.
20. or/17-19
21. 7 and 20
22. randomized controlled trial.pt.
23. controlled clinical trial.pt.
24. randomized.ab.
25. placebo.ab.
26. clinical trials as topic.sh.
27. randomly.ab.
28. trial.ti.
29. or/22-28
30. exp animals/ not humans.sh.
31. 29 not 30
32. 21 and 31

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

- Conceiving the review: Audrey Lajoinie, Emilie Henin, Behrouz Kassaï.
- Designing the review: Audrey Lajoinie, Emilie Henin, Kim An Nguyen, Patrice Nony, François Gueyffier, Delphine Maucort-Boulch, Behrouz Kassaï.
- Coordinating the review: Audrey Lajoinie.
- Data collection for the review:
  - Designing search strategies and undertaking searches: Audrey Lajoinie, Clémentine Berlion, Jean-Cedric Gleize, Kevin Rajon.
  - Screening search results, screening retrieved papers against eligibility criteria, appraising quality of papers, extracting data from papers: Audrey Lajoinie, Perrine Janiaud, Emilie Henin, Clémentine Berlion, Jean-Cedric Gleize, Kevin Rajon.
  - Writing to authors of papers for additional information and providing additional data about papers: Clémentine Berlion, Jean-Cedric Gleize, Kevin Rajon.
  - Obtaining and screening data on unpublished studies: Audrey Lajoinie.
- Data management for the review (entering data into RevMan): Audrey Lajoinie, Clémentine Berlion, Jean-Cedric Gleize, Kevin Rajon.
- Analysis of data: Audrey Lajoinie, Clémentine Berlion, Jean-Cedric Gleize, Kevin Rajon, Perrine Janiaud, Delphine Maucort-Boulch.

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

- Interpretation of data

  - Providing a methodological perspective: Audrey Lajoinie, Perrine Janiaud, Emilie Henin, Patrice Nony, Delphine Maucort-Boulch, François Gueyffier, Behrouz Kassaï.

  - Providing a clinical, policy and consumer perspective: Audrey Lajoinie, Patrice Nony, Kim An Nguyen, Emilie Henin, François Gueyffier, Behrouz Kassaï.

- Writing the review (or protocol): Audrey Lajoinie, Perrine Janiaud, Emilie Henin, Patrice Nony, Behrouz Kassaï.

- Draft the final review: Audrey Lajoinie, Perrine Janiaud, Emilie Henin, Patrice Nony, François Gueyffier, Delphine Maucort-Boulch, Behrouz Kassaï.

- Performing previous work that was the foundation of the current review: Audrey Lajoinie, Emilie Henin, Behrouz Kassaï.

- Update the review: Audrey Lajoinie, Kim An Nguyen, Behrouz Kassaï

DECLARATIONS OF INTEREST

- Audrey Lajoinie: None known.

- Perrine Janiaud: Perrine Janiaud is currently receiving a PhD grant from GlaxoSmithKline France as part of an Industrial Agreement of Training through Research through a private and public partnership between GSK and Claude Bernard University, Lyon, France. Her PhD focuses on the extrapolation of the medicine benefit risk ratio from adults to children.

- Emilie Henin: Emilie Hénin was funded by Fondation Synergie Lyon Cancer (2011 to 2012) and La Ligue Nationale Contre le Cancer (2013), for her research activities.

- Jean-Cédric Gleize: None known.

- Clémentine Berlion: To be advised.

- Kevin Rajon: I have completed the ICMJE uniform disclosure and declare: I work for and am employed by Sanofi; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

- Kim An Nguyen: None known.

- Patrice Nony: None known.

- François Gueyffier: None known.

- Delphine Maucort-Boulch: None known.

- Behrouz Kassaï Koupai: None known.

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

SOURCES OF SUPPORT

Internal sources

- Hospices Civils de Lyon, France.
- Claude Bernard/Lyon 1 University, France.

External sources

- No sources of support supplied

NOTES

This protocol is based on standard text and guidance provided by the Cochrane Consumers and Communication Group (CCCG 2014).

For Preview Only

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

2.7. Quelles sont les formes orales administrées chez l'enfant hospitalisé en pratique courante ? État des lieux des formes orales prescrites à l'HFME (Article 6, Article original, publié)

⇨ ***Article 6 : Oral drug dosage forms administered to hospitalized children: analysis of 117,665 oral administrations in a French paediatric hospital over a 1-year period. Lajoinie A, Henin E, Bréant V, Malik S, Mimouni Y, Sapori JM, Nguyen KA, Cochat P, Kassai B & EREMI group. International Journal of Pharmacology. 2016, 500(1-2): 336-44.***

L'étude EREMI[1] a permis de disposer d'une base de données des administrations détaillées réalisées dans les services pédiatriques de l'HFME participant à l'étude depuis septembre 2013. Les données d'administration ont été extraites du Système d'Information Hospitalier (SIH, Easily™) et alimentées par la base de données sur le médicament Thériaque.

L'analyse des administrations réalisées sur une période d'un an avait pour objectif de fournir un état des lieux détaillé des médicaments les plus fréquemment administrés sous forme orale, en fonction du groupe d'âge pédiatrique, du service, de la forme orale du médicament (*i.e.* liquide, solide à reconstituer, solide à avaler) et de sa classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC), en différentiant les formes commercialisées des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) des préparations magistrales. Elle a permis d'identifier d'éventuels problèmes liés à l'utilisation des formes orales en pédiatrie, et de discuter de pistes de réflexion pour de futurs axes de recherche sur l'optimisation du choix des formes orales chez l'enfant.

La plupart des formes solides administrées chez les plus jeunes enfants (nouveau-nés et nourrissons) correspond à des préparations magistrales, *i.e.* des gélules ouvertes et dispersées dans des aliments ou des liquides. Ces médicaments ont fait l'objet de discussions avec les laboratoires spécialisés dans le développement et la commercialisation de formes pharmaceutiques adaptées à l'usage pédiatrique. Par ailleurs, les médicaments appartenant à la classe ATC du système cardiovasculaire arrivent progressivement sur le marché sous formes

liquides, encore dans le cadre d'ATU pour la plupart d'entre eux (*e.g.* propranolol, captopril). Toutefois, ces formes liquides sont disponibles à un prix pouvant aller jusqu'à 76 fois celui de la forme solide correspondante (*e.g.* Hemiangiol®[2]). Dans un contexte de rationalisation des dépenses de santé, l'utilisation de ces formes doit être limitée et le recours aux formes solides reste une option intéressante chez les enfants capables de les avaler, aussi bien du point de vue de l'acceptabilité du médicament que sur le plan économique. À titre d'exemple, le captopril, disponible sous forme liquide dans le cadre d'une ATU, est également commercialisé sous la forme d'un comprimé dosé à 25 mg quadrisécable de 6mm. Cette forme pourrait être mieux adaptée aux enfants capables d'avaler les formes solides dans la mesure où la dose et la taille sont adaptées.

A l'inverse, les médicaments les plus souvent administrés sous forme liquide chez les enfants en âge scolaire et aux adolescents doivent faire l'objet d'études plus approfondies pour déterminer les raisons de ce choix, et / ou les raisons de la mauvaise acceptabilité de la forme solide correspondante. Parmi ces médicaments, ceux indiqués dans des pathologies chroniques - pour lesquels la forme solide semble par conséquent mieux adaptée - sont le mycophénolate mofétil, l'acide valproïque (VPA) et, éventuellement, le furosémide. Si la taille des comprimés de mycophénolate mofétil (18mm) explique leur mauvaise acceptabilité, le furosémide et le VPA sont tous deux disponibles sous des formes orales solides à avaler ou à reconstituer qui semblent acceptables pour la population pédiatrique.

Finalement, en raison de l'importance de l'observance médicamenteuse dans la prise en charge de l'épilepsie, du panel de formes orales commercialisées et de la disponibilité de données PK collectées en routine, le VPA a été sélectionné comme médicament d'intérêt pour étudier la faisabilité de l'évaluation de l'influence de la forme pharmaceutique orale sur la balance bénéfice / risque du médicament en pédiatrie dans le cadre de cette thèse (Partie II).

[2] http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it//fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400927883637&p_site=AMELI

ARTICLE 6 : ORAL DRUG DOSAGE FORMS ADMINISTERED TO HOSPITALIZED CHILDREN

L'analyse des administrations réalisées dans les services pédiatriques de l'HFME a permis d'identifier d'éventuels problèmes liés à l'utilisation des formes orales en pédiatrie, et de discuter de pistes de réflexion pour de futurs axes de recherche sur l'optimisation du choix des formes orales chez l'enfant.

Parmi les médicaments les plus fréquemment administrés sous forme liquide chez les enfants en âge scolaire et les adolescents, et indiqués dans des pathologies chroniques, le VPA a été sélectionné comme médicament d'intérêt pour étudier la faisabilité de l'évaluation de l'influence de la forme pharmaceutique orale sur la balance bénéfice / risque du médicament en pédiatrie (Partie II).

International Journal of Pharmaceutics 500 (2016) 336–344

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm

Oral drug dosage forms administered to hospitalized children: Analysis of 117,665 oral administrations in a French paediatric hospital over a 1-year period.

A. Lajoinie[a,b,*], E. Henin[b], K.A. Nguyen[a], S. Malik[a], Y. Mimouni[a], J.M. Sapori[d], V. Bréant[c], P. Cochat[a,e], B. Kassai[a,b]

[a] Clinical Investigation Centre CIC-INSERM 1407, EPICIME, Department of Clinical Pharmacology, Hospices Civils de Lyon, France
[b] UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, University of Lyon 1, France
[c] Department of Pharmacy, Hospices Civils de Lyon, France
[d] Toxicovigilance and Poison Control Center, Hospices Civils de Lyon, France
[e] Department of Pediatric Nephrology, Hopital Femme Mere Enfant, Hospices Civils de Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 23 November 2015
Received in revised form 18 January 2016
Accepted 19 January 2016
Available online 22 January 2016

Keywords:
Oral drug administration
Paediatric
Formulation appropriateness
Age appropriateness
Drug formulation
Administration practices

ABSTRACT

Selecting the most appropriate dosage form, that ensures safe administration and adherence of medications, is a major issue for children. Marketed drugs, however, have rarely been tested for their use in children. There is a need for more data on drug formulations administered to children to identify unmet needs, and drive future paediatric research. We observed, over a 12-month follow-up, 117,665 oral drug administrations to 1998 hospitalized children. Nine-tenths belonged to five Anatomical Therapeutic Chemical classes: *Alimentary tract & metabolism, Nervous system, Cardiovascular system, Anti-infectives for systemic use* and *Blood & blood forming organs*, one third of drug doses administered to school-age children and adolescents were liquids, and extemporaneous capsules were commonly used in younger children. Our study shows that despite the advantages of solid dosage forms and recent evidence from randomized controlled trials showing their acceptability in infants, they are seldom used in paediatric practice.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

There is a lack of data on the suitability of available oral dosage forms in paediatric inpatients (Standing and Tuleu, 2005; Batchelor et al., 2015). Since the adoption of the Paediatric Regulation (EC) No.1901/2006 and the emergence of regulatory experts' committees and networks (European Medicines Agency's Paediatric Committee (PDCO), European Paediatric Formulation Initiative EuPFI, Global Research in Paediatrics GRIP), research programs emphasize the need for the development and the assessment of child-friendly drug formulations (CHMP and PDCO, 2012). An appropriate dosage form for children has to be safe (e.g., non-toxic excipients), well tolerated, easy to use (i.e., palatable and requiring minimal manipulations), transportable (Cram et al., 2009; Salunke et al., 2011; European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006), and with a dosage adapted to paediatric posology. It has been shown that dosage forms requiring few administrations and respecting the child lifestyle improve acceptability and reduce non-adherence (al-Shammari et al., 1995; Sunakawa et al., 1995; Walsh and Mills, 2013). Medicine taste and smell, volume of liquids or size of solid-forms to be swallowed and dosing frequency, influence also medication adherence in children (Venables et al., 2015a,b; European Medicines Agency and Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006). From the drug research & development perspective, dosage forms should be easy to produced, cost effective and commercially viable (Salunke et al., 2011). Nevertheless, in the absence of experimental evidence, disagreement still persists between regulatory authorities, paediatricians or caregivers concerning the adequate oral dosage forms for paediatric use (Ranmal and Tuleu, 2013).

The experts' committee reflection papers on drug formulation for children highlight the urgent need for extensive data on drug dosage forms administered to children (Nunn and Williams, 2005; Cram et al., 2009; Salunke et al., 2011; World Health Organization,

* Corresponding author at: Centre d'Investigation Clinique Hospices Civils de Lyon/Inserm, EPICIME (Epidémiologie, Pharmacologie, Investigation Clinique et Information médicale, Mère-Enfant), UMR 5558/CNRS, Hôpital Femme Mère Enfant & Université de Lyon, Bâtiment les tilleuls, 59 Boulevard Pinel, 69003 Lyon.
Fax: +33 4 72 35 73 64.
E-mail address: audrey.lajoinie@gmail.com (A. Lajoinie).

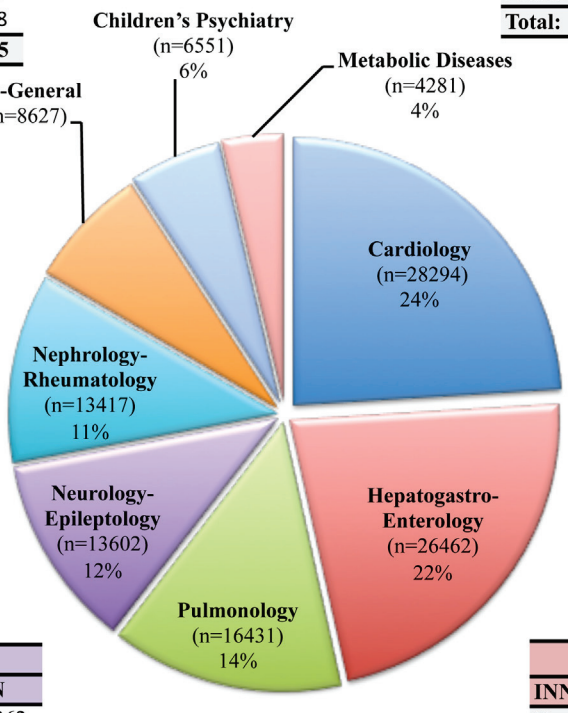
http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.048
0378-5173/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

2009). To date, evidence on administered oral drugs for children stems from administrative databases created for pricing purposes. As a result, they are vulnerable to classification and confounding biases (Larsen et al., 2013). The recent development and refinement of Hospital Information Systems (HIS) makes available an extensive amount of comprehensive data on drugs and dosage forms administered to paediatric inpatients. Using a large French database built from the HIS of our paediatric hospital, we describe drugs orally administered to hospitalized children. The aim of the present study is to describe current administration practices in

Endocrinology-General paediatrics		
INN	%	N
Gaviscon[1]	16.1	1391
Multivit.A,D,E,C	14.1	1216
Paracetamol	8.7	750
Esomeprazole	8.3	718
Clav/Amox	5.8	501
Potassium	4.7	407
Amoxicillin	2.9	250
Ferrous fumarate	2.9	247
Valproate	2.1	177
Phosphorus	1.9	168
Total:	**67.5**	**5825**

Children's Psychiatry		
INN	%	N
Cyamemazine	27.9	1831
Prazepam	12.0	784
Phosphorus	10.3	675
Hydroxyzine	7.9	520
Risperidone	5.6	365
Multivitamins	4.3	284
Aripiprazole	4.2	278
Alprazolam	3.4	226
Sertraline	3.1	203
Paracetamol	2.5	161
Total:	**81.3**	**5327**

Metabolic Diseases		
INN	%	N
L-carnitine	22.9	979
Paracetamol	7.5	319
Multivit.A,D,E,C	5.7	246
Metronidazole	4.6	196
Vitamin B2	4.0	170
Levetiracetam	3.4	145
Spironolactone	3.1	133
Baclofene	3.1	131
Esomeprazole	2.8	121
Nitisinone	2.7	116
Total:	**59.7**	**2556**



Nephro-Rheumatology		
INN	%	N
Amphotericin.B	7.6	1013
Calcium carb	6.1	822
Sodium bicar	5.9	794
Sevelamer	5.0	666
Vitamin D3	4.3	575
Mycoph.Mof	4.1	549
Paracetamol	3.8	505
Tacrolimus	3.7	490
Esomeprazole	3.3	446
Phosphorus	3.3	437
Total:	**46.9**	**6297**

Cardiology		
INN	%	N
Furosemide	21.7	6136
Paracetamol	8.8	2495
Multivit.A,D,E,C	8.8	2477
Captopril	6.9	1941
Acetylsalic acid	4.3	1229
Ferrous fumarate	4.2	1187
Spironolactone	4.0	1132
Bumetanide	3.9	1109
Propranolol	3.5	1003
Sildenafil	3.5	982
Total:	**69.6**	**19691**

Neuro-Epileptology		
INN	%	N
Valproate	9.3	1262
Clonazepam	9.1	1235
Levetiracetam	6.5	890
Vigabatrin	5.6	768
Esomeprazole	5.2	703
Paracetamol	4.9	667
Multivit.A,D,E,C	4.2	568
Clav/Amox	4.0	548
Carbamazepine	4.0	545
Gaviscon[1]	3.4	458
Total:	**56.2**	**7644**

Pulmonology		
INN	%	N
Pancreatin	12.5	2052
Multivit.A,D,E,C	6.9	1129
Esomeprazole	6.6	1082
Prednisolone	4.6	748
Clav/Amox	4.5	745
Amoxicillin	4.4	729
Furosemide	3.5	574
Gaviscon[1]	3.3	535
Paracetamol	2.6	422
Ferrous fumarate	2.3	378
Total:	**51.1**	**8394**

Hepatogastro-Enterology		
INN	%	N
Ursodeoxych	14.9	3941
Spironolactone	7.8	2053
Phosphorus	5.6	1478
Furosemide	4.3	1126
Rifampicin	3.9	1025
Esomeprazole	3.5	916
Propranolol	2.9	766
Magnesium	2.4	637
Levetiracetam	2.4	627
Amphotericin B	2.3	603
Total:	**49.8**	**13172**

Fig. 1. Distribution of oral drug dose administrations across the paediatric departments with the 10 most frequently orally administered drugs per department.

paediatrics, and provide comprehensive data on oral dosage forms administered in children.

2. Methods

2.1. Data sources (EREMI study) and study population

This observational study has been conducted for a 1-year period (September 1st, 2013–August 31st, 2014) within the Mother & Child Hospital in Lyon, France. Information on oral drug administered in hospitalized children has been provided by the EREMI study database. EREMI is a prospective cohort study assessing the relationship between adverse drug reactions and unlicensed/off-label drug use in hospitalized children (French Medicine Agency funding; Clinical Centre of Investigations of HFME). EREMI database is designed to automatically and prospectively collect data on drugs administered to children from 0 to 15 years old, hospitalized for at least 3 days in our paediatric hospital, and receiving at least one drug during their hospital stay. For all children included, our HIS provides administration data on every given drug and children's anthropomorphic data at every drug administration time (i.e. age, weight, height). Labile blood products, drugs in trial and electrolytic infusion solutions are not included in the EREMI study.

All data from EREMI study are coded using untraceable anonymized numbers to protect individual confidentiality of children. Approval for this observational study was obtained from the National Commission on Computer Technology and Freedom (CNIL, Ref. MMS/MTE/AR1411279) and the Advisory Committee for Data Processing in Health Research (CCTIRS, Ref. 13.546).

2.2. Data selection and management

In the present study, orally administered drugs within eight paediatric wards involved in the EREMI study were analysed: cardiology, neurology/epileptology, pulmonology, hepatogastroenterology, endocrinology/general paediatrics, metabolic diseases, nephrology/rheumatology and psychiatry. Data from neonatology and paediatric resuscitation wards were not compiled in this study, as oral drug administration represents a very specific problem in this medical speciality, and a French study has already extensively described oral administrations in a paediatric resuscitation unit (Fontan et al., 2004).

Data on orally administered drugs – extracted from the EREMI database – included: (i) drug marketed name, (ii) International Non-proprietary Name INN, (iii) drug Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) class, (iv) route of administration, (v) drug dosage form and (vi) total number of administrations. In this study, orally administered drugs comprised all medications given via the enteral route, including through a nasogastric tube.

Following the recommendation of the EMA (European Medicines Agency and Committee for Proprietary Medicinal Products, 2001), children's ages were stratified into relevant paediatric age groups: term newborn infants [0–27 days], hereafter called newborns, infants [28 days–23 months], children [2–11 years] and adolescents [12–15 years]., The age range group of Children

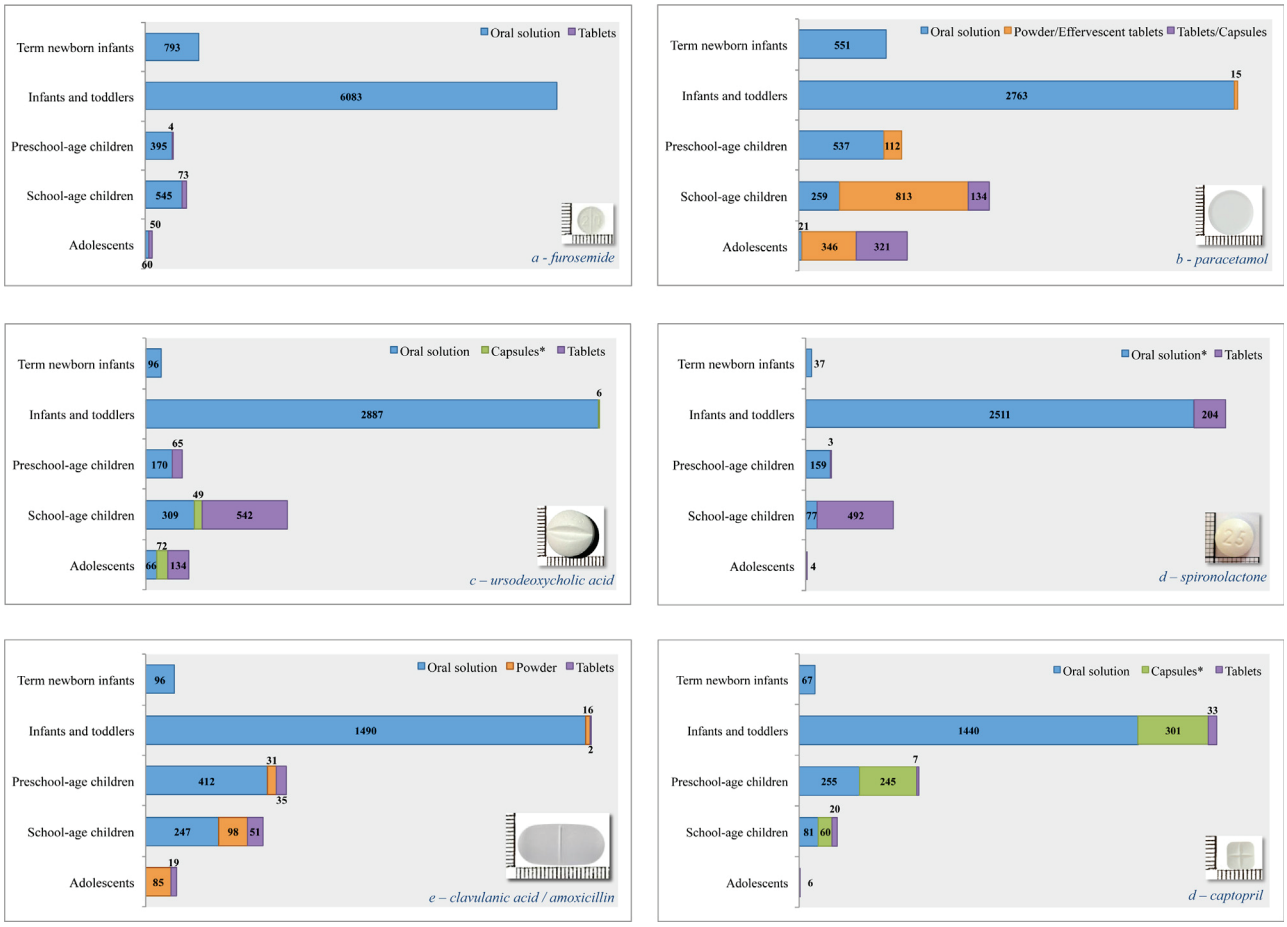


Fig. 2. Distribution of oral drug dose administrations across the paediatric age groups for the six most commonly administered drugs available as different oral dosage forms.

was also divided into two subgroups (European Medicines Agency and Committee for Proprietary Medicinal Products, 2013): preschool-age children [2–5 years] and school-age children [6–11 years].

2.3. Statistics

The unit of measure used to describe oral drug administrations in hospitalized children was the drug administration, taking into account the total number of administrations (i.e. the number of drug doses administered; e.g. a child receiving 3 drug doses per day for 5 days would count for 15 administrations) of each given drug for each hospitalized child. Descriptive statistics were reported as numbers and percentages. Administrations were stratified for age groups, ATC class, paediatric ward and subsets of dosage forms. Calculations and analyses were performed using the software Statistical Package for Social Sciences version-22.0 (SPSS™; Chicago, IL, USA).

3. Results

Over the 1-year study period, in 1998 hospitalized children aged from 0 to 15 years old, a total of 117,665 drug doses were administered via the oral route. They accounted for 57% of all-route drug dose administrations (n = 205,359). The median age of children at the time of oral administrations was 1.9 years (IQR = 8.2, [0–15]). In our database, 5% (6114/117665) of oral drug doses were administered to newborn infants, 46% (53773/117665) to infants, 13% (53773/117665) to preschool-age children, 24% (28780/117665) to school-age children, and 12% (14274/117665) to adolescents.

The distribution of oral drug dose administrations across the paediatric departments is illustrated in Fig. 1, including a list of the 10 most frequently orally administered drugs for each ward. Almost half of drug dose administrations concerned the cardiology and hepato-gastroenterology wards. Drug administrations in pulmonology, neurology/epileptology and nephrology/rheumatology wards were roughly equal. Endocrinology/general paediatrics, psychiatry and metabolic disorders wards administered fewer drugs.

Eighty-nine per cent (105088/117665) of orally administered drug doses belonged to 5 ATC 1st level classes: [1] Alimentary tract & metabolism (36%; 41944/117665), [2] Nervous system (21%; 24643/117665), [3] Cardiovascular system (17%; 20467/117665), [4] Anti-infectives for systemic use (10%; 11308/117665) and [5] Blood & blood forming organs (6%; 7086/117665). The remaining 11% (12577/117665) of orally administered drug doses were gathered in the "Others ATC classes" (e.g. Antineoplastic & immunomodulating agents, Respiratory system, Systemic hormonal preparations, Musculo-skeletal system).

3.1. The 10 most frequently orally administered drugs in the whole group of hospitalized children

Considering all paediatric age groups, 352 different drugs were orally administered to the 1998 inpatients. The 10 most common were: [1] furosemide (n = 8003; 6.8% of the total number of oral drug dose administrations), [2] multivitamins A, D, E, C (n = 6057; 5.1%), [3] paracetamol (n = 5872; 5.0%), [4] esomeprazole (n = 4408; 3.7%), [5] ursodeoxycholic acid (n = 4396; 3.7%), [6] spironolactone (n = 3487; 3.0%), [7] Gaviscon® (i.e. sodium alginate and potassium hydrogencarbonate; n = 3281; 2.8%), [8] phosphorus (n = 3139; 2.7%), [9] clavulanic acid/amoxicillin (n = 2582; 2.2%) and [10] captopril (n = 2515; 2.1%). Six of these 10 drugs are commercially available in different oral dosage forms as shown in Fig. 2 (furosemide, paracetamol, ursodeoxycholic acid, spironolactone, clavulanic acid/amoxicillin and captopril). Liquid formulations were the most frequently administered oral dosage form to children less than 6 years of age (i.e. newborns, infants and preschool-age children) with 99.9% (7271/7275) for furosemide, 96.8% (3851/3978) for paracetamol, 97.8% (3153/3224) for ursodeoxycholic acid, 92.9% (2707/2914) for spironolactone, 95.7% (1998/2082) for clavulanic acid/amoxicillin and 75.0% (1762/2348) for captopril being administered as liquids (Fig. 2). Liquid formulations of these drugs were still widely used in school-age children: 88.2% (545/618) for furosemide, 21.5% (259/1206) for paracetamol, 34.3% (309/900) for ursodeoxycholic acid, 13.5% (77/569) for spironolactone, 62.4% (247/396) for clavulanic acid/amoxicillin and 50.3% (81/161) for captopril. In adolescents, liquid formulations represented 54.5% (60/110) of furosemide, 3.1% (21/688) of paracetamol, and 24.3% (66/272) of ursodeoxycholic acid oral administrations.

3.2. Description of administered oral dosage forms

Oral dosage forms were classified into 3 subsets: (i) "liquid dosage forms" (e.g. solution, suspension, oral drops), (ii) "solids for reconstitution" or dissolution that have to be dispersed in liquids or food (e.g. granules, powder, effervescent tablet), and (iii) "solid dosage forms" (e.g. conventional tablet, capsule, orodispersible tablet, chewable tablets) (Batchelor and Marriott, 2015). Liquid dosage forms accounted for 57.9% (68094/117665) of orally administered drug doses, solids for reconstitution for 14.5% (16967/117665), and solid dosage forms for 27.6% (32604/117665). The distribution of oral administrations across the 3 subsets of oral dosage forms for the 5 paediatric age groups and the 5 most commonly administered ATC 1st level classes are presented in Fig. 3 and Fig. 4.

3.2.1. Liquid dosage forms

As seen in Fig. 3, 76.6% (4681/6114) of oral administrations were performed using liquid dosage forms in newborns, 73.0% (39262/53773) in infants and 50.3% (7407/14724) in preschool-age children. Liquids still represented 42.6% (12256/28780) of oral administrations in school-age children and 31.4% (4488/14274) in adolescents. The 10 most frequently administered drugs (as

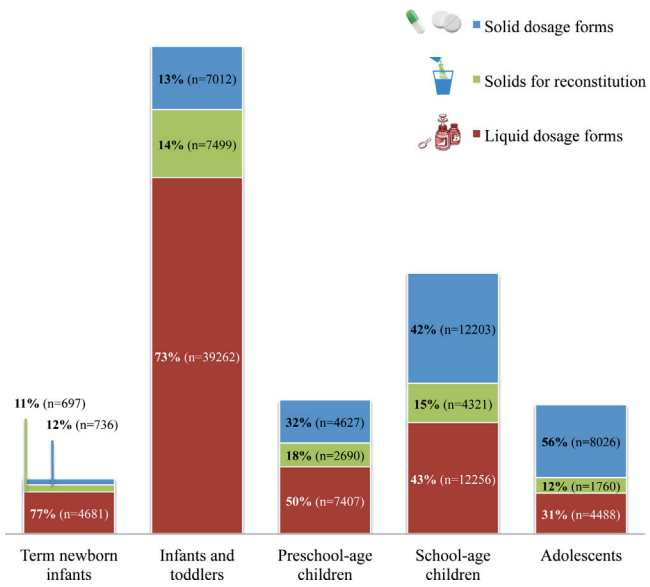


Fig. 3. Distribution of oral drug dose administrations across the 3 subsets of oral dosage forms for the 5 paediatric age groups.

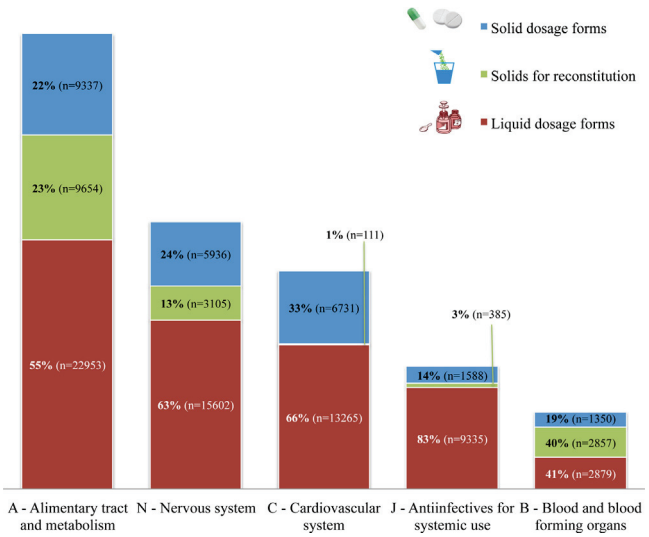


Fig. 4. Distribution of oral drug dose administrations across the 3 subsets of oral dosage forms for the 5 most commonly administered ATC classes.

International Non-Proprietary Name INN) as liquids are listed for the 5 paediatric age groups in Table 1.

Liquids were the preferred oral dosage forms for each of the 5 most frequently administered ATC classes (Fig. 4). Anti-infectives for systemic use represented 83% (9335/11308) of liquid administrations. The Alimentary tract & metabolism was the main ATC class administered as liquid in newborns (54.9%; 2570/4681) and infants (35.6%; 13961/39262) with multivitamins A, D, E, C, ursodeoxycholic acid and Gaviscon® as the most frequent administered drugs; the Nervous system was the main ATC class administered as liquid for preschool-age children (25.3%; 1877/7407), school-age children (31.0%; 3799/12256) and adolescents (58.1%; 2606/4488) with cyamemazine, paracetamol, clonazepam, valproate and hydroxyzine as the most frequent administered drugs.

Four different formulations of liquid dosage forms were used: oral solution, suspension, oral drop and solution for injection administered via the oral route.

3.2.1.1. Oral solutions. Oral solutions, which include syrups, represented 49.4% (33623/68094) of liquid administrations for the whole population. They were commonly administered to newborns (74.2%; 3471/4681), infants (56.3%; 22105/39262) and preschool-age children (45.5%; 3371/7407); 30.5% (3736/12256) of administered liquids in school-age children and 20.9% (940/4488) in adolescents were solutions. The most frequently administered oral solutions belonged to the Alimentary tract & metabolism (multivitamins A, D, E, C, polyvitamins, L-carnitine, magnesium), the Cardiovascular system (furosemide, captopril, spironolactone) and the Nervous system (paracetamol, levetiracetam, valproate, prazepam, risperidone) (Table 1).

3.2.1.2. Suspensions. Suspensions represented 31.1% (21194/68094) of liquids and were commonly administered to infants (32.4%; 12719/39262 of liquid administration), preschool (36.9%; 2735/7407) and school-age children (34.3%; 4208/12256). The Anti-infectives for systemic use (clavulanic acid/amoxicillin, amphotericin B) and the Alimentary tract & metabolism (ursodeoxycholic acid, Gaviscon®, trimebutine) were the main ATC classes administered as suspension in children (Table 1). Among the "Others ATC classes", the suspension of mycophenolate mofetil (Antineoplastic & immunomodulating agent class) was commonly administered to preschool-age, school-age children and adolescents.

3.2.1.3. Oral drops. Oral drops represented 14.8% (10065/68094) of liquid administrations, increasing from 1.7% (79/4681) in newborns to 66.0% (2962/4488) in adolescents. Oral drops were frequently administered liquids for children of preschool-age

Table 1
The 10 most frequently orally administered drugs as liquids in each of the paediatric age groups.

Term newborn infants ($N_{tot\ for\ liquids}$ = 4681)			Infants and toddlers ($N_{tot\ for\ liquids}$ = 39,262)			Preschool-age children ($N_{tot\ for\ liquids}$ = 7407)			School-age children ($N_{tot\ for\ liquids}$ = 12,256)			Adolescents ($N_{tot\ for\ liquids}$ = 4488)		
INN, Dosage form	(%)	N	INN, Dosage form	%	N	INN, Dosage form	%	N	INN, Dosage form	%	N	INN, Dosage form	%	N
Multivit. A, D, E, C Sol	30.1	1408	**Furosemide, sol**	15.5	6083	Paracetamol, sol	7.2	537	Phosphorus, drp	9.1	1111	Cyamemazine, drp	29.9	1342
Furosemide, sol	16.9	793	Multivit. A, D, E, C Sol	10.8	4250	Captopril, sol[c]	6.5	479	Clonazepam, drp	5.7	697	Phosphorus, drp	14.9	668
Paracetamol, sol	11.8	551	Ursodeoxych, susp	7.4	2887	Clav/Amox, susp	5.6	412	Magnesium, sol	5.5	671	Prazepam, sol	10.4	468
Gaviscon[a], susp	9.4	442	Paracetamol, sol	7.0	2763	**Furosemide, sol**	5.3	395	Ampho. B, susp	5.4	656	Risperidone, sol	3.7	164
L-Carnitine, sol	7.5	353	Spironolactone, sol[b]	6.4	2511	Phosphorus, drp	5.0	371	Hydroxyzine, sol	4.7	579	Magnesium, sol	3.0	134
Ursodeoxych, Susp	2.1	96	Gaviscon[1], Susp	5.4	2105	Ampho. B, susp	4.7	351	**Furosemide, sol**	4.4	545	Polyvitamine, sol	3.0	133
Clav/Amox, susp	2.1	96	Clav/Amox, Susp	3.8	1490	Magnesium, sol	4.2	310	Cyamemazine, drp	4.4	537	Ampho. B, susp	2.7	122
Trimebutine, susp	1.5	70	Captopril, sol[c]	3.7	1440	Clonazepam, drp	4.0	299	Mycoph.Mof, susp	3.8	462	Clonazepam, drp	2.7	119
Captopril, sol[b]	1.4	67	Levetiracetam, sol	3.0	1197	Valproate, sol	4.0	296	Sodium phosph, inj	3.6	445	Valproate, sol	2.1	96
Sodium chlor, inj	1.3	61	Sodium chlor, Inj	4.2	1632	Mycoph.Mof, Susp	3.9	291	Amitriptyline, drp	3.2	397	Mycoph.Mof, susp	2.0	91
Total:	84.1	3937	Total:	67.1	26358	Total:	50.5	3741	Total:	49.8	6100	Total:	74.4	3337

Drugs are named as their International Non-proprietary Name (INN) and given with the commonest administered type of dosage form in the paediatric age group. The number of drug dose administrations for each drug (*N*) is given per paediatric age group as a percentage (%) of the total number of administrations of liquid dosage forms in the age group ($N_{totforliquids}$).
Abbreviations: Drp: Oral drop solution; Inj: Solution for injection; Sol: Oral solution; Susp: Oral suspension; Syr: Syrup. Ampho. B: amphotericin B; Clav/Amox: clavulanic acid/amoxicillin; Mycoph.Mof: mycophenolate mofetil; Multivit. A, D, E, C: multivitimins A, D, E, C; Sodium chlor: sodium chloride; Sodium Phosph: sodium phosphate, Trimeth./Sulfam: trimethoprim/sulfamethoxazole; Ursodeoxych: ursodeoxycholic acid.
[a] Gaviscon: sodium alginate, potassium hydrogen carbonate.
[b] Extemporaneous preparation.
[c] Temporary authorization for use (TAU).

(14.6%; 1078/7407) and school-age (28.5%; 3499/12256). They belonged to the Nervous system (clonazepam, cyamemazine, and amitriptyline) and the Alimentary tract & metabolism (phosphorus) ATC classes (Table 1).

3.2.1.4. Solutions for injections. Solutions for injections represented 4.7% (3212/68094) of orally administered liquids. They accounted for 3.8% (176/4681) of liquid administrations in newborns, 5.1% (1991/39262) in infants, 3.0% (223/7407) in preschool-age children, and 6.6% (813/12256) in school-age children. They were unusually used in adolescents (0.2%; 9/4488). Sodium chloride and sodium phosphate for injection were among the most frequently administered oral liquids for newborns followed by infants and school-age children (Table 1).

3.2.2. Solids for reconstitution

The proportion of administration of solids for reconstitution varied from 11.4% (697/6114) in newborns to 18.2% (2690/14724) in preschool-age children (Fig. 3). Two different formulations of solids for reconstitution or dissolution were used: powder or granules and effervescent tablets. While 96.2% (16319/16967) of solids for reconstitution were powders or granules, effervescent tablets were seldom used, particularly in children under 6 years of age where only 15 administrations were performed using this dosage form. Drugs administered as effervescent tablets were paracetamol (±codeine), calcium and magnesium. The most frequently administered powders or granules belonged to the Alimentary tract & metabolism (esomeprazole, potassium chloride, racecadotril, pancreatin, diosmectite) and the Nervous system (acetylsalicylic acid, paracetamol, sodium valproate) ATC classes (Fig. 4, Table 2). The Blood & blood forming organ class was commonly used ATC class as solid for reconstitution in newborns and infants due to administrations of ferrous fumarate powder. Regarding "Others ATC classes", the powder of tacrolimus (Antineoplastic & immunomodulating agent class) was among the most frequently administered solids for reconstitution in preschool and school-age children (Table 2).

3.2.3. Solid dosage forms

The proportion of solid dosage form administrations increased with age from 12.0% (736/6114) in newborns to 56.3% (8026/14274) in adolescents (Fig. 3); a significant part belonged to the Alimentary tract & metabolism class (Fig. 4). Administration rate of Nervous system class solid dosage forms was the highest in adolescents, with 31.9% (2560/8026) of solid dosage forms administered in this age group belonging to the Nervous system class. For drugs of the Cardiovascular system class this rate was particularly high for newborns (69.7%; 513/736) and infants (53.2%; 3728/7012) (Table 3). Administrations of Systemic hormonal preparations ATC class (hydrocortisone, prednisolone, fludrocortisone, prednisone) explain the high rate of the "Others ATC classes". The 10 most frequently administered drugs as solid dosage forms are listed for the 5 paediatric age groups in Table 3.

Four different formulations of solid dosage forms were used: capsules, conventional tablets, orodispersible tablets, and gelatine capsules.

3.2.3.1. Capsules. Capsules represented 49.6% (16175/32604) of administered solids for the whole population. They were the most commonly administered solid dosage form to newborns (91.5%; 673/736) and infants (72.4%; 5079/7012). They were also commonly used for preschool-age children (43.9%; 2030/4627), school-age children (46.2%; 5640/12203) and adolescents (34.3%; 2753/8026). Capsules of propranolol, hydrocortisone, amlodipine, amiodarone, bumetanide, calcium carbonate, sodium benzoate were mainly prepared extemporaneously by the central pharmacy (Table 3). They accounted for 81.8% (575/703) of solid administrations in newborns and 58.9% (4129/7012) in infants. Cardiovascular system class was commonly administered as capsule (33.5%; 6731/20107) compared to the other ATC classes, most of them being extemporaneous capsules (Table 3).

3.2.3.2. Tablets. Tablets represented 42.8% (13957/32604) of administered solids; they reached a significant part of solid dosage form administrations in infants (21.4%; 1500/7012), preschool-age children (45.1%; 2087/4627), school-age children (46.9%; 5728/12203) and adolescents (57.1%; 4583/8026). Administered tablets mainly belonged to the Alimentary tract & metabolism (biotine, vitamin b2, ursodeoxycholic acid, pantoprazole) and the Nervous system (hydroxyzine, alprazolam, cyamemazine, sertraline) ATC classes (Table 3). The latter concerned only adolescents. For "Others ATC classes", tablets of fludrocortisone and prednisone (Systemic hormonal preparations class) were among the most frequently administered solids to newborns, preschool and school-age children. Tablets of mycophenolate mofetil (Antineoplastic & immunomodulating agent class) were among the most frequently administered solids in adolescents.

3.2.3.3. Orodispersible tablets and gelatine capsules. Orodispersible tablets and gelatine capsules accounted respectively for 5.9% (1936/32604) and 1.6% (536/32604) of solid dosage form administrations. They were mainly administered to children over 2 years of age. Prednisolone orodispersible tablets (Systemic hormonal preparations class) were among the most frequently orally administered drugs as solids in infants, preschool

Table 2
The 5 most frequently orally administered drugs as solids for reconstitution in each of the paediatric age groups.

Term newborn infants ($N_{tot\ for\ solids\ for\ reconstitution}$ = 697)			Infants and toddlers ($N_{tot\ for\ solids\ for\ reconstitution}$ = 7499)			Preschool-age children ($N_{tot\ for\ solids\ for\ reconstitution}$ = 2690)			School-age children ($N_{tot\ for\ solids\ for\ reconstitution}$ = 4321)			Adolescents ($N_{tot\ for\ solids\ for\ reconstitution}$ = 1760)		
INN, Dosage form	%	*N*	INN, Dosage form	%	*N*	INN, Dosage form	%	*N*	INN, Dosage form	%	*N*	INN, Dosage form	%	*N*
Acetylsalic, pdr	30.0	209	**Esomepraz, grn**	38.9	2914	**Esomepraz, grn**	22.1	595	Paracetamol, pdr	19.7	852	Paracetamol, pdr	20.5	360
Ferrous, pdr	28.8	201	Ferrous, pdr	22.9	1715	Racecadotril, pdr	8.3	224	**Esomepraz, grn**	13.6	589	Pancreatin, grn	15.6	274
Esomepraz, grn	21.5	150	**Acetylsalic, pdr**	13.2	992	Ferrous, pdr	8.3	222	**Acetylsalic, pdr**	10.7	463	**Acetylsalic, pdr**	10.5	184
Sevelamer, pdr	4.9	34	Racecadotril, pdr	3.9	296	Tacrolimus, grn	7.6	205	Macrogol, Pdr	15.3	661	**Esomepraz, grn**	9.1	160
Potassium, pdr	4.3	30	Diosmectite,pdr	3.2	238	Valproate, grn	7.1	192	Tacrolimus, grn	6.0	260	Sodium chloride, pdr	6.4	112
Total:	89.5	624	Total:	82.1	6155	Total:	53.5	1438	Total:	65.4	2825	Total:	61.9	1090

Drugs are named as their International Non-proprietary Name (INN) and given with the commonest administered type of dosage form in the paediatric age group. The number of drug dose administrations for each drug (*N*) is given per paediatric age group as a percentage (%) of the total number of administrations of solid to be dispersed in the age group ($N_{totforsolidstobedispersed}$).
Abbreviations: Grn: Granule; Pdr: Powder. Acetylsalic: acetylsalicylic acid; Esomepraz: esomeprazole; Ferrous: ferrous fumarate; Potassium: potassium chloride.

Table 3
The 10 most frequently orally administered drugs as solid dosage forms to be swallowed in each of the paediatric age groups.

Term newborn infants ($N_{tot\ for\ solids\ to\ be\ swallowed}$ = 736)			Infants and toddlers ($N_{tot\ for\ solids\ to\ be\ swallowed}$ = 7012)			Preschool-age children ($N_{tot\ for\ solids\ to\ be\ swallowed}$ = 4627)			School-age children ($N_{tot\ for\ solids\ to\ be\ swallowed}$ = 12203)			Adolescents ($N_{tot\ for\ solids\ to\ be\ swallowed}$ = 8026)		
INN, dosage form	%	*N*	INN, dosage form	%	*N*	INN, dosage form	%	*N*	INN, dosage form	%	*N*	INN, dosage form	%	*N*
Propranolol, caps[a]	54.9	404	Propranolol, caps[a]	19.1	1336	Sodium bicar, caps	9.7	448	Tacrolimus, caps	6.0	729	Hydroxyzine, Tab	6.2	494
Hydrocort, caps[a]	7.7	57	Bumetanide, caps[a]	15.4	1078	Prednisolone, orod	6.4	296	Ursodeoxych, tab	4.8	591	Paracetamol, caps	3.8	307
Amlodipine, caps[a]	6.1	45	**Amlodipine, caps**[a]	7.0	491	Sevelamer, tab	6.3	290	Omeprazole, caps	4.1	502	Aripiprazole, tab/ orod	3.0	244
Sodium chlor, caps	5.3	39	Prednisolone, Orod	5.0	354	Sodium chlor, caps	5.4	249	Spironolactone, tab	4.0	492	Ursodeoxych, tab	2.6	206
Sodium citr, caps	5.0	37	Captopril, caps[a]	4.8	334	Topiramate, caps	3.2	148	Baclofen, tab	3.6	444	Potassium, caps	2.4	194
Amiodarone, caps[a]	3.7	27	Sodium benz, caps[a]	3.5	244	Biotine, tab	3.2	148	Prednisolone, orod	2.7	332	Pantoprazole, tab	2.3	181
Bumetanide, caps[a]	3.5	26	Lactobac, caps	2.9	206	**Amlodipine, caps**	2.9	134	Prednisone, tab	2.3	286	Alprazolam, tab	2.2	180
Fludrocort, tab	3.4	25	Spironolactone, tab	2.9	204	Vitamin b2, tab	2.9	132	**Amlodipine, caps**	2.3	278	Cyamemazine, tab	2.2	179
Lactobac, caps	3.1	23	Calcium, caps[a]	2.7	192	Diazoxide, caps	2.4	110	Sodium bicar, caps	2.2	273	Sertraline, tab	2.2	177
Calcium, caps[a]	2.2	16	Clobazam, caps	2.7	187	Prednisone, tab	2.0	93	Morphine, caps	2.2	270	Mycoph.Mof, tab	2.1	170
Total:	95.0	699	Total:	66.0	4626	Total:	44.3	2048	Total:	34.4	4197	Total:	29.1	2332

Drugs are named as their International Non-proprietary Name (INN) and given with the commonest administered type of dosage form in the paediatric age group. The number of drug dose administrations for each drug (N) is given per paediatric age group as a percentage (%) of the total number of administrations of solids to be swallowed in the age group (Ntot for solids to be swallowed).
Abbreviations: Caps: Capsule; Tab: Tablet; Orod: Orodispersible tablet. Calcium: calcium carbonate; Fludrocort: fludrocortisone; Hydrocort: hydrocortisone; Lactobac: lactobacillus; Mycoph.Mof: mycophenolate mofetil; Potassium: Potassium chloride; Sodium bicar: sodium bicarbonate; Sodium benz: sodium benzoate; Sodium chlor: sodium chloride; Sodium citr: sodium citrate.
[a] Extemporaneous preparation.

and school-age children (Table 3). Drugs administered as gelatine capsules were the cyclosporine or vitamins (alfacalcidol, tocopherol, calcitriol).

4. Discussion

In this paper, using the Hospital Health Information System, we described how oral drug formulations are used in paediatric inpatients. As we anticipated, orally administered drugs in newborns, infants and preschool-age children were mainly liquid dosage forms. Surprisingly, over a third of oral drug doses administered in school-age children and adolescents were also liquids. EMA guidelines encourage children with chronic diseases to take their oral medication as solid dosage forms from the age of 3 (European Medicines Agency and Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2005). Compared to liquids, conventional solid dosage forms present the advantages of greater stability, improved transportability, ease of storage, lower administration frequency for modified-released forms, better adherence, and less administration errors (Nunn and Williams, 2005; Ansah et al., 2001; Dajani, 1996; Matsui, 1997; Mattar et al., 1975; Salunke et al., 2011; Lajoinie et al., 2015). Their use seems more compatible with the school-age children and adolescent life-style (Bailey et al., 2009; Yin et al., 2010). The results of published randomized studies suggest that appropriately sized tablets (minitablets, i.e. less than 5 mm diameter) can also be swallowed by very young children, including children as young as 6 months of age, and would be preferred by children and parents to the liquid formulation (Thomson et al., 2009; Spomer et al., 2012; van Riet-Nales et al., 2013, 2015). Treatment costs for health insurances and patients are also among key concerns for medicine agencies and paediatric committees. In a previous study conducted in the Birmingham Children's Hospital (UK), we showed that if prescribed liquids were substituted by acceptable solid dosage forms, the saving cost would be of £5 K in a single week (Lajoinie et al., 2014).

A limitation of our study is the lack of information concerning the acceptability of oral dosage forms that were administered to the children. We showed that prednisolone orodispersible tablets were widely used in our hospital, suggesting the good acceptability of this dosage form (Nunn and Williams, 2005; Slavkova and Breitkreutz, 2015). However, a recent study (Venables et al., 2015a), suggests that prednisolone dispersible tablet is among the most poorly accepted drugs in outpatient children, probably because of its bad tasting. Beside chid's acceptability, numerous factors influence paediatrician's choices between different available oral formulations. Medical education, experience and knowledge, public or private health care employer, drug cost and its reimbursment influence physician's choices (Schumock et al., 2004; Buusman et al., 2007; Theodorou et al., 2009). Parent's or caregiver's socio-economic status and educational level also strongly influence the choice of the drug intended for their child (Bauchner et al., 2001; Mangione-Smith et al., 1999).

Another limitation of our study was the lack of information on nurses' administration practice such as crushing tablets or opening capsules. For newborns and infants, only 2 tablets – fludrocortisone and spironolactone – were listed among the 10 commonly administered solid dosage forms (Table 3), both tablets were crushable according to their Summary of Products Characteristics (SCP). Extemporaneous capsules could also be impacted by drug manipulations. They are prescribed when available commercialized tablets cannot satisfy the children dosage, or when the child cannot swallow solids so that extemporaneous capsules are opened to be dispersed in foodstuffs (Richey et al., 2013). From an intermediate 4-month analysis of our database (Lajoinie et al., 2014), Personnal communication in Arch. Pediatr. 21(5, S1), 699), extemporaneous capsules accounted for 12% of the total number of orally administered solids for the whole children population. Among the 10 most frequently administered drugs described in this study, ursodeoxycholic acid and captopril were extemporaneous capsules (Fig. 2); oral solutions for both drugs have recently been provided a Temporary Authorization for Use (TAU) in adults and children. PEDIAD trial (Fontan et al., 2004), that described 1946 drug dose administrations in 14 paediatric hospitals, showed that capsules were opened in 90% of cases; in 17% of capsule

administrations, only a fraction of the capsule powder was administered. Tablets were cut in 50% of observed administrations, and, more remarkably, 74% of administered tablets were crushed before being dispersed into liquids or food. The very young age of children included in the PEDIAD study (13 ± 17 months of age) suggests that dosage form manipulations were more common than in our population. To verify this assumption, our research team is investigating manipulation practice of solid dosage forms (e.g. cutting and crushing tablets, opening capsules, mixing drugs with foodstuffs) in children, analysing paediatric nurse's administration practices for the most commonly administered solid dosage forms.

5. Conclusion

Despite the advantages of solid dosage forms and recent evidence from randomized controlled trials showing their good acceptability in infants, this study confirms that they are seldom used in paediatric practice. Liquid formulations remain commonly administered for a wide range of diseases, and to children over 6 years of age. We identified the need for more research on oral solid dosage form acceptability compared to liquid dosage forms in children, and on their influence on treatment adherence and efficacy. Orally administered drugs indicated for serious illness and requiring long-term administration, such as valproate or mycophenolate mofetil already marketed in various oral dosage forms, should be studied as a priority and serve as model for further drug development. Finally the extemporaneous capsules, particularly for cardiology drugs (e.g. amlodipine, amiodarone, propranolol, spironolactone), deserve additional research through the Paediatric-use marketing authorisations (PUMAs) plans.

Acknowledgements

Data on drug administration in hospitalized children has been provided by the EREMI study database. EREMI study is funded by the French Medicine Agency ANSM (2012 ANSM Call for Proposal Grant—Analysis of unlicensed drug use).

We like to thank the EREMI research group for its collaborative supports: Corinne Alberti (Clinical Epidemiology, Inserm-U1123, APHP), Kim An Nguyen (Clinical Centre of Investigation, HCL), Alexis Arzimanoglou (Epilepsy, Sleep, Paediatric Neurophysiology, Inserm-U1028, CNRS-UMR5292, HCL/UCBL-Lyon1), Yannick Aujard (Neonatology, APHP), Odile Boespflug-Tanguy (Paediatric Neurology and Metabolic Diseases, Inserm-U931, CNRS-UMR6247, APHP), Nadine Bossard (Biostatistics, CNRS UMR5558, HCL/UCBL-Lyon1), Valentine Bréant (Pharmacy Department, HCL), Corrine Carcel (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL), Jean-Claude Carel (Paediatric Endocrinology, Inserm-U1141, APHP), Charlotte Castellan (Clinical Centre of Investigation, HCL), Olivier Claris (Neonatology, EAM4128, HCL/UCBL-Lyon1), Pierre Cochat (Paediatric Nephrology/Rheumatology, IBCP-UMR 5305CNRS, HCL/UCBL-Lyon1), Georges Deschênes (Paediatric Nephrology, CNRS-UMR7134, APHP), Vincent Des Portes (Paediatric Neurology, CNRS-UMR5230, HCL/UCBL-Lyon1), Sylvie Di Filippo (Cardiology, EA4173, HCL/UCBL-Lyon1), Xavier Dode (Pharmacy Department, HCL) and the CNIHM (Drug Information National Hospital Centre, Thériaque®), Lamia El Amrani (Clinical Center of Investigation, HCL), Pierre Fourneret (Child Psychiatry, CNRS-UMR5304, HCL/UCBL-Lyon1), Laure Guittard (Clinical Centre of Investigation, Medical Informatics, Evaluation, Research EPICIME, HCL) Emilie Henin (CNRS UMR5558, UCBL-Lyon1), Evelyne Jacqz-Aigrain (Paediatric Pharmacology and Pharmacogenetics, Clinical Centre of Investigation, Inserm-U1426, APHP), Etienne Javouhey (Paediatric Intensive Care Unit, UMRESTTE, HCL/UCBL-Lyon1), Behrouz Kassai (Clinical Centre of Investigation, HCL), Alain Lachaux (Paediatric Hepatogastro-Enterology, Inserm-U1111, CNRS UMR5308, HCL/UCBL-Lyon1), Salma Malik (Clinical Centre of Investigation, HCL), Catherine Michel (Computer and Information System Management, HCL), Yanis Minouni (Clinical Centre of Investigation, HCL), Marie-Christine Mouren-Siméoni (Child Psychiatry, APHP), Marc Nicolino (Paediatric Endocrinology and Metabolic Diseases, Inserm-U1060, HCL/UCBL-Lyon1), Nathalie Paret (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL), Benjamin Riche (CNRS UMR5558, HCL/UCBL-Lyon1), Aurélie Portefaix (Clinical Centre of Investigation, HCL), Corinne Pulce (Toxicovigilance and Poison Control Centre, HCL), Jean-Marc Sapori (Toxicovigilance and Poison Control Centre, HCL), Anne-Marie Schott (Medical Informatics, Evaluation, Research EPICIME, Inserm-U1033, HCL/UCBL-Lyon1), Thierry Vial (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL).

References

al-Shammari, S.A., Khoja, T., al-Yamani, M.J., 1995. Compliance with short-term antibiotic therapy among patients attending primary health centres in Riyadh, Saudi Arabia. J. R. Soc. Health 115 (4), 231–234.
Ansah, E.K., Gyapong, J.O., Agyepong, I.A., Evans, D.B., 2001. Improving adherence to malaria treatment for children: the use of pre-packed chloroquine tablets vs. chloroquine syrup. Trop. Med. Int. Health 6 (7), 496–504.
Bailey, S.C., Pandit, A.U., Yin, S., Federman, A., Davis, T.C., Parke r, R.M., Wolf, M.S., 2009. Predictors of misunderstanding pediatric liquid medication instructions. Fam. Med. 41 (10), 715–721.
Batchelor, H., Salunke, S., Tuleu, C., European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI), 2015. Formulating better medicines for children-reflections. Int. J. Pharm. 1–2, 301–303 492,.
Batchelor, H.K., Marriott, J.F., 2015. Formulations for children: problems and solutions. Br. J. Clin. Pharmacol. 79 (3), 405–418.
Bauchner, H., Simpson, L., Chessare, J., 2001. Changing physician behaviour. Arch. Dis. Child 84 (6), 459–462.
Buusman, A., Andersen, M., Merrild, C., Elverdam, B., 2007. Factors influencing GPs' choice between drugs in a therapeutic drug group. A qualitative study. Scand. J. Prim. Health Care 25 (4), 208–213.
Cram, A., Breitkreutz, J., Desset-Brethes, S., Nunn, T., Tuleu, C., European paediatric formulation initiative (EuPFI), 2009. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. Int. J. Pharm. 365 (1-2), 1–3.
Dajani, A.S., 1996. Adherence to physicians' instructions as a factor in managing streptococcal pharyngitis. Pediatrics 97 (6), 976–980.
European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and Paediatric Committee (PDCO), 2012. Guideline on the pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev.2.
European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.
European Medicines Agency and Committee for Proprietary Medicinal Products, 2001. European Medicines Agency and Committee for Proprietary Medicinal Products, Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population, Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population—ICH Topic E 11 EMEA/CPMP/ICH/2711/99.
Fontan, J.E., Mille, F., Brion, F., Aubin, F., Ballereau, F., Benoit, G., et al., 2004. Drug administration to paediatric inpatient. Arch. Pediatr. 11 (10), 1173–1184.
Lajoinie, A., Henin, E., Kassai, B., Terry, D., 2014. Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation. Br. J. Clin. Pharmacol. 78 (5), 1080–1089.
Lajoinie, A., Valla, F.V., Kassai, B., EREMI Group, 2015. Risk of medication error administering ciprofloxacin oral suspension in children. Eur. J. Clin. Pharmacol. 71 (6), 769–770.
Larsen, M.D., Cars, T., Hallas, J., 2013. A minireview of the use of hospital-based databases in observational inpatient studies of drugs. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 112 (1), 13––18.
Mangione-Smith, R., McGlynn, E.A., Elliott, M.N., Krogstad, P., Brook, R.H., 1999. The relationship between perceived parental expectations and pediatrician antimicrobial prescribing behavior. Pediatrics 103 (4), 711––718.
Matsui, D.M., 1997. Drug compliance in pediatrics. Clinical and research issues. Pediatr. Clin. N. Am. 4 (1), 1–14.
Mattar, M.E., Markello, J., Yaffe, S.J., 1975. Inadequacies in the pharmacologic management of ambulatory children. J. Pediatr. 87 (1), 137–141.
Nunn, T., Williams, J., 2005. Formulation of medicines for children. Br. J. Clin. Pharmacol. 59 (6), 674–676.
Ranmal, S., Tuleu, C., 2013. Demonstrating evidence of acceptability: the catch-22 of pediatric formulation development. Clin. Pharmacol. Ther. 94 (5), 582–584.
Richey, R.H., Shah, U.U., Peak, M., Craig, J.V., Ford, J.L., Barker, C.E., et al., 2013. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. BMC Pediatr. 13, 81.
Salunke, S., Hempenstall, J., Kendall, R., Roger, B., Mroz, C., Nunn, T., et al., 2011. European Paediatric formulation initiative's (EuPFI) 2nd conference commentary—formulating better medicines for children. Int. J. Pharm. 419 (1–2), 235–239.

Schumock, G.T., Walton, S.M., Park, H.Y., Nutescu, E.A., Blackburn, J.C., Finley, J.M., et al., 2004. Factors that influence prescribing decisions. Ann. Pharmacother. 38, 557––562.
Slavkova, M., Breitkreutz, J., 2015. Orodispersible drug formulations for children and elderly. Eur. J. Pharm. Sci. 75, 2––9.
Spomer, N., Klingmann, V., Stoltenberg, I., Lerch, C., Meissner, T., Breitkreutz, J., 2012. Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. Arch. Dis. Child. 97 (3), 283–286.
Standing, J.F., Tuleu, C., 2005. Paediatric formulations-getting to the heart of the problem. Int. J. Pharm. 300 (1–2), 56–66.
Sunakawa, K., Akita, H., Iwata, S., Sato, Y., Fujii, R., 1995. Rational use of oral antibiotics for pediatric infections. Infection 23, S74––78.
Theodorou, M., Tsiantou, V., Pavlakis, A., Maniadakis, N., Fragoulakis, V., Pavi, E., et al., 2009. Factors influencing prescribing behaviour of physicians in Greece and Cyprus: results from a questionnaire based survey. BMC Health. Serv. Res. 9, 150.
Thomson, S.A., Tuleu, C., Wong, I.C., Keady, S., Pitt, K.G., Sutcliffe, A.G., 2009. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. Pediatrics 123 (2), e235––238.
van Riet-Nales, D.A., De Neef, B.J., Schobben, A.F., Ferreira, J.A., Egberts, T.C., Rademaker, C.M., 2013. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. Arch. Dis. Child. 98 (9), 725–731.
van Riet-Nales, D.A., Ferreira, J.A., Schobben, A.F., de Neef, B.J., Egberts, T.C., Rademaker, C.M., 2015. Methods of administering oral formulations and child acceptability. Int. J. Pharm. 491 (1–2), 261–267.
Venables, R., Batchelor, H., Hodson, J., Stirling, H., Marriott, J., 2015a. Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population. Int. J. Pharm. 480 (1–2), 55–62.
Venables, R., Stirling, H., Batchelor, H., Marriott, J., 2015b. Problems with oral formulations prescribed to children: a focus group study of healthcare professionals. Int. J. Clin. Pharm. 37 (6), 1057––1067.
Walsh, J., Mills, S., 2013. Conference report: formulating better medicines for children: 4th European Paediatric Formulation Initiative conference. Ther. Deliv. 4 (1), 21–25.
World Health Organization (WHO), 2009. Report of the informal expert meeting on dosage forms of medicines for children. WHO Headquarters, Geneva: Switzerland.
Yin, H.S., Mendelsohn, A.L., Wolf, M.S., Parker, R.M., Fierman, A., van Schaick, L., et al., 2010. Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 164 (2), 181–186.

3. Partie II : Influence de la forme pharmaceutique orale sur la balance bénéfice / risque du médicament chez l'enfant - Étude de faisabilité appliquée à l'acide valproïque -

3.1. L'acide valproïque comme médicament d'intérêt pour l'évaluation de l'influence de la forme orale sur le balance bénéfice / risque du médicament en pédiatrie

3.1.1. Les antiépileptiques oraux en pédiatrie : importance de l'optimisation du choix de la forme orale

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes chez l'enfant : en France, plus de 4 000 enfants de moins de 10 ans sont diagnostiqués épileptiques chaque année [23]. Cette maladie chronique nécessite un traitement antiépileptique (AE) par voie orale au long cours ; les enfants atteints d'épilepsie peuvent suivre un traitement AE pendant plusieurs décennies afin de prévenir la survenue de crises d'épilepsie.

Un taux particulièrement élevé de non-observance aux AE est observé chez les enfants atteints d'épilepsie (12 % à 35 %) [36]. Cette mauvaise observance est responsable d'une "pseudo-résistance", et entraine le recours à un traitement de second choix malgré l'absence de résistance

réelle à l'AE prescrit [37, 38]. Dans ce contexte, le choix d'un AE administré par voie orale doit se faire en considérant à la fois principe actif et les préférences des enfants et des parents quant à la forme orale la mieux adaptée. Le choix d'un traitement que l'enfant soit capable d'observer sur le long terme et qui soit adapté à son mode de vie est donc une priorité. En effet, le plus souvent, la satisfaction des enfants vis à vis d'un traitement AE est liée à leur capacité à gérer seul leur traitement (*i.e.* indépendamment des parents ou des responsables de soins), en particulier pour les enfants en âge scolaire et les adolescents [39]. L'impact des prises d'AE sur les activités scolaires et extra-scolaires est également un critère important de satisfaction.

Afin d'optimiser la balance bénéfice / risque des AE et d'améliorer la satisfaction des enfants vis à vis de leur traitement, plusieurs formes orales innovantes ont été développées et commercialisées (*e.g.* lamotrigine en comprimés à croquer dispersible, topiramate en microgranules encapsulées, VPA en microgranules LP). Une attention particulière a été portée au développement de formulations à libération modifiée en vue d'améliorer le contrôle des crises d'épilepsie, de réduire les effets indésirables médicamenteux et d'améliorer la qualité de vie des patients en réduisant la fréquence des prises.

3.1.2. L'acide valproïque, l'antiépileptique le plus prescrit en pédiatrie

Le VPA est un AE de seconde génération à large spectre efficace sur tous les types d'épilepsie [40]. Il est le plus largement prescrit dans le monde et l'AE de première intention dans la prise en charge des épilepsies généralisées, incluant les formes tonico-cloniques, les myoclonies et les absences [41, 42]. Son efficacité et sa sécurité au long cours n'ont été que récemment démontrées chez l'enfant lors d'essais cliniques randomisés contrôlés [42, 43]. Tous les groupes d'âges pédiatriques peuvent bénéficier d'un traitement par VPA.

D'après les données issues de l'étude EREMI (cf § 2.7), le VPA est le 17ème médicament le plus administré en pédiatrie et le premier antiépileptique le plus administré. Avec 1816 administrations réalisées sur une année, il représente 2 % des administrations en pédiatrie (1816 / 117665), soit : 1 % des administrations chez les nourrissons et tout-petits, les enfants en âge scolaire et les adolescents et 3 % chez les enfants en âge préscolaire.

Le VPA présente l'avantage d'être commercialisé sous différentes formes orales : solution buvable (Depakine® 200 mg/ml), microgranules LP (Micropakine LP®), comprimés gastrorésistants (Depakine® 200 mg et 500 mg) et comprimés sécables LP (Depakine CHRONO® 500 mg). Si les comprimés semblent trop gros pour être proposés aux plus jeunes enfants (11-18 mm), la solution et les microgranules, disponibles dans plusieurs dosages, semblent bien adaptés [43-45].

Une étude randomisée en cross-over a comparé l'acceptabilité et la tolérance des microgranules et de la solution de VPA chez 12 enfants atteints d'épilepsie [46]. Les microgranules ont été préférées par les parents, principalement en raison de leur facilité d'administration qui permet aux enfants de s'automédiquer et de se responsabiliser vis-à-vis de leur traitement. Les enfants préféraient les microgranules en raison d'une meilleure palatabilité (goût neutre de microgranules). Une étude française récente non randomisée et non contrôlée a évalué l'acceptabilité des microgranules par des enfants épileptiques de plus de 3 ans [44]. Les auteurs concluent que les microgranules sont mieux acceptées que la solution par les parents et les enfants. Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour étudier l'efficacité du VPA, les données suggèrent que le nombre de crises d'épilepsie serait moindre avec les microgranules par rapport à la solution. Aucune étude n'a évalué l'acceptabilité des comprimés en pédiatrie.

3.1.3. Données PK du VPA disponibles en routine

Bien qu'elle ne soit pas monitorée de manière systématique en pratique courante, la concentration plasmatique du VPA peut être dosée en routine. La concentration résiduelle à l'équilibre doit être comprise entre 40 et 100 mg/L pour assurer une balance bénéfice / risque optimale chez l'enfant comme chez l'adulte [40, 43, 47]. En raison d'une forte variabilité inter-individuelle des paramètres PK du VPA, la dose administrée ne permet pas de prédire la concentration plasmatique, justifiant la nécessité de mesurer la concentration plasmatique au cours du traitement. Celle-ci peut également être dosée pour dépister ou confirmer une mauvaise observance [43, 48].

LE VPA COMME MÉDICAMENT D'INTÉRÊT POUR L'ÉVALUATION DE L'INFLUENCE DE LA FORME ORALE SUR LA BALANCE BÉNÉFICE / RISQUE DU MÉDICAMENT CHEZ L'ENFANT

L'épilepsie est une maladie chronique qui nécessite un traitement antiépileptique (AE) par voie orale au long cours. Le taux de non-observance aux AE, particulièrement élevé en pédiatrie (12 % à 35 %), est responsable d'une "pseudo-résistance". Dans ce contexte, le choix d'un AE doit se faire en considérant les préférences des enfants et des parents quant à la forme orale la mieux adaptée.

Le VPA est l'AE le plus utilisé chez l'enfant. Il est disponible dans différentes formes orales, solides et liquides, à libération immédiate ou prolongée. De plus, il est dosé dans le sang en pratique courante.

3.2. Concept d'un modèle PK-PD pour l'évaluation de l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice / risque du VPA

Afin d'évaluer l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice / risque du VPA chez l'enfant, la première étape est la construction d'un modèle PK-PD du VPA permettant de décrire et de quantifier les relations entre les doses de VPA administrées, les concentrations plasmatiques et l'efficacité d'une part, et la toxicité d'autre part (Figure 6). Les données PK et PD ont été recherchées dans la littérature (*cf.* § 3.3.1), et, en raison du manque de données, collectées en vie réelle dans ce travail de thèse (*cf.* § 3.3.2).

La méthodologie présentée permet d'évaluer l'influence des caractéristiques de la forme orale en faisant varier les paramètres d'entrée du modèle, et en considérant les paramètres PK d'absorption propres à chacune des formes orales étudiées (Figure 6). Les caractéristiques des formes orales dont l'influence n'intervient pas sur les paramètres PK-PD du modèle seront considérées directement lors de l'évaluation de la balance bénéfice / risque globale du VPA. L'influence de la forme orale sera donc évaluée au sein du modèle à trois niveaux :

i. au niveau des entrées du modèle, les éléments influencés par la forme orale qui vont modifier la dose de médicament absorbée (*i.e.* qui entrera dans le modèle PK-PD) :
   - la palatabilité
   - la fréquence d'administration
   - la quantité à administrer
   - l'observance
   - les erreurs d'administration
   - les profils d'absorption

ii. dans le modèle PK-PD, les éléments influencés par la forme orale qui vont modifier le comportement PK-PD du médicament :
   - l'efficacité du médicament
   - les effets indésirables du médicament

iii. au niveau des sorties du modèle, les éléments influencés par la forme orale qui vont modifier directement la balance bénéfice / risque du médicament :
   - la toxicité des excipients

- la teneur en sucre
- les contraintes liées aux conditions de stockage
- les coûts liés (i) au médicament, (ii) au temps de personnel soignant pour la préparation de l'administration, (iii) à la prise en charge des évènements indésirables, etc.

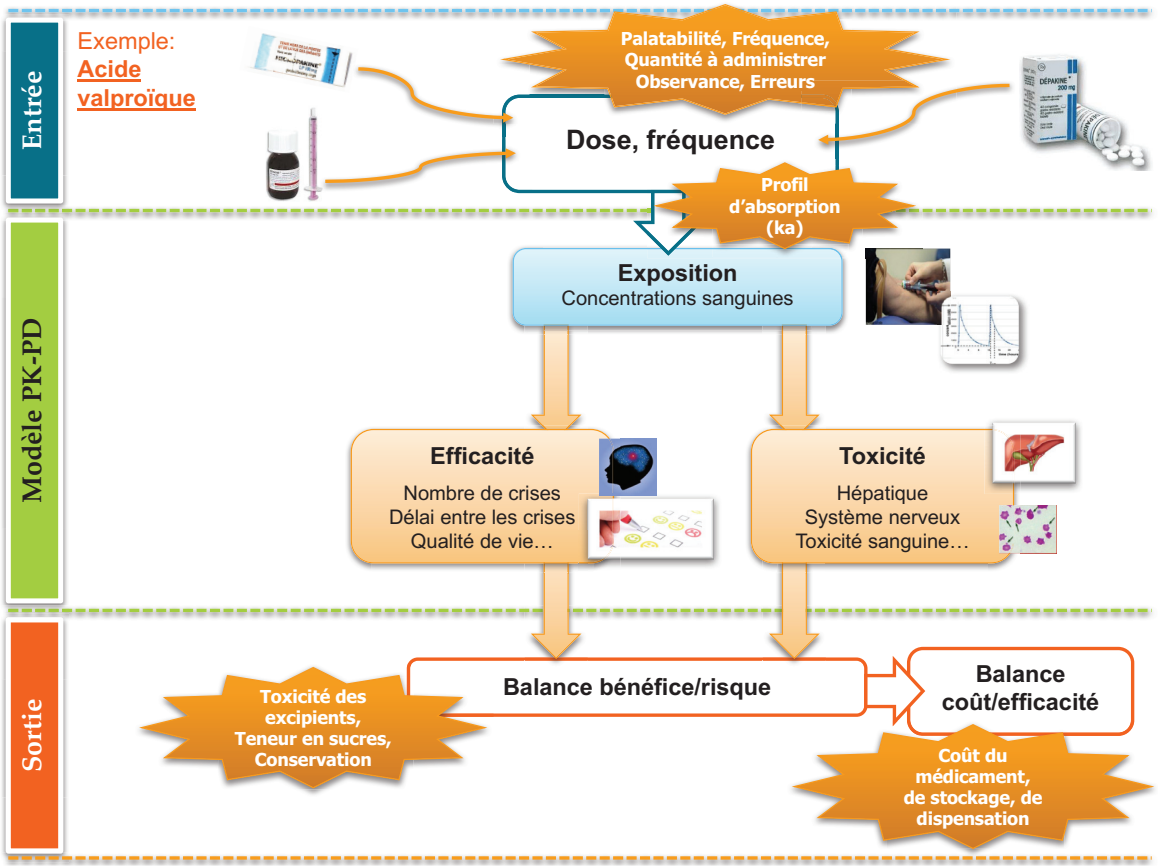


Figure 6 – Structure du modèle et éléments influencés par la forme orale susceptible de modifier la balance bénéfice / risque du VPA

Enfin, une simulation de population permettra de modéliser l'influence de la forme orale pour la population pédiatrique à partir de caractéristiques anthropomorphiques et cliniques (*e.g.* poids, âge, clairance de la créatinine). Les caractéristiques de la population et leurs données PK pourront être issues de la littérature, simulées ou collectées sur une population constituée pour les besoins de la construction du modèle.

CONCEPT D'UN MODÈLE PK-PD POUR L'ÉVALUATION DE L'INFLUENCE DE LA FORME ORALE SUR LA BALANCE BÉNÉFICE / RISQUE DU VPA

La première étape est la construction d'un modèle PK-PD du VPA qui permet d'évaluer l'influence des caractéristiques de la forme orale en faisant varier les paramètres d'entrée du modèle. Les caractéristiques dont l'influence n'intervient pas sur le modèle sont considérées directement lors de l'évaluation de la balance bénéfice / risque. L'impact de la forme orale au sein de la population pédiatrique est modélisé au moyen d'une simulation de population.

3.3. Faisabilité de l'évaluation de l'influence de la forme orale sur la pharmacocinétique du VPA

3.3.1. À partir des modèles PK du VPA développés chez l'enfant disponibles dans la littérature

La recherche de la littérature avait pour objectif d'identifier les études PK du VPA administré par voie orale chez l'enfant rapportant les paramètres d'absorption des différentes formes orales du VPA, nécessaires à la construction du modèle.

Une revue systématique des études PK du VPA chez l'enfant, réalisée par Battino *et al.* en 1995, a été identifiée [49]. Elle concluait que l'ensemble des études PK du VPA en pédiatrie avait été réalisées avec des formes orales. Par conséquent, la biodisponibilité absolue du VPA n'est pas connue chez l'enfant. D'après les rares données disponibles chez l'adulte, la biodisponibilité relative des formes orales serait proche de 100 %. Selon les auteurs, les fluctuations de la concentration plasmatique du VPA chez l'enfant sont très élevées après l'administration de la solution orale du VPA. Le comprimé gastrorésistant, conçu pour protéger l'intestin de l'irritation locale due au VPA, réduit toutefois les fluctuations de la concentration plasmatique et retarde l'absorption. Enfin, les formes LP permettent d'obtenir les concentrations plasmatiques les plus stables, y compris en réduisant le nombre d'administration de 3 à 2 fois par jour.

Neuf études PK ont été identifiées et analysées. À l'exception du modèle de Ding *et al.*, qui intégrait un processus d'élimination non-linéaire dans son modèle [50], la PK du VPA était bien décrite avec des modèles linéaires à un compartiment, avec une cinétique du premier ordre pour l'absorption et l'élimination, à l'exception des études de Desoky *et al.* et Jankovic *et al.* qui n'ont pas modélisé le processus d'absorption (Tableau 1). Seules trois études avaient planifié des temps de prélèvement *a priori* : Chiron *et al.*, Hall *et al.*, et Cloyd *et al.* [51-53]. Les autres études ont été réalisées à partir de données rétrospectives des concentrations de VPA réalisées en routine (taux résiduels ou au pic), et ne fournissent aucune information sur le processus d'absorption du VPA. Seule l'étude de Chiron *et al.*, qui ne concernait que la forme microgranules LP, a fourni des données d'absorption (constante d'absorption ka=0.44 h^{-1}). Les

autres études ne permettent pas de différencier les paramètres d'absorption des différentes formes orales (forme orale administrée non précisée ou données non différentiées).

Tableau 1 - Principales caractéristiques des études pharmacocinétiques du VPA réalisées en pédiatrie.

Article	*Pays*	*Population*	*Forme orale*	*Prélèvements*
Chiron, 2009 [51]	France	81 enfants	microgranules LP	3 prélèvements/12h
Desoki, 2004 [54]	Égypte	81 adultes et enfants	comprimés gastrorésistants ou solution	Taux résiduel
Jiang, 2007 [55]	Chine	417 enfants	ND	Taux résiduel ou pic
Serrano, 1999 [56]	Espagne	255 enfants	ND	Taux résiduel
Botha, 1995 [57]	Afrique	52 enfants	40 % solution, 60 % comprimés	Taux résiduel
Hall, 1985 [52]	Canada	25 enfants	ND	12 prélèvements /24h
Jankovic, 2010 [58]	Serbie	58 enfants	comprimés LP ou solution	Taux résiduel ou pic
Cloyd, 1992 [53]	USA	48 enfants	gélules or solution	6 prélèvements /24h

ND: non determiné

Les études identifiées dans la littérature ne permettent donc pas de disposer des informations nécessaires à la construction du modèle PK pour l'évaluation de l'influence des formes orales du VPA. En effet, à ce jour, les données d'absorption disponibles dans la littérature sont insuffisantes et ne sont pas différenciées pour les différentes formes orales du VPA, à l'exception des microgranules.

3.3.2. À partir des données collectées en routine à l'HFME (Article 7, Article original, soumis).

⇨ ***Article 7 : Using hospital-based information to assess how oral dosage forms influence the valproate pharmacokinetics in children . Lajoinie A, Henin E, Berthiller J, Arzimanoglou A, Kassai B & EREMI Group. British Journal of Clinical Pharmacology. Soumis.***

Les données rétrospectives des concentrations du VPA mesurées chez les enfants hospitalisés ou reçus en consultation à l'HFME ont été extraites dans la cadre de l'étude EREMI d'afin d'étudier la faisabilité d'un modèle PK du VPA et de l'étude de l'influence de la forme orale sur ce modèle. Les caractéristiques des patients (âge, sexe, poids, taille, clairance de la créatinine), les modalités d'administration du VPA (forme orale, dose et fréquence d'administration) et les médicaments concomitants étaient également disponibles dans la base EREMI.

Finalement, 283 enfants avaient une concentration de VPA enregistrée à l'HFME et / ou avaient reçu au moins une administration par voie orale de VPA. Les deux informations étaient disponibles dans la base pour seulement 30 enfants ; les données d'administration seules étaient disponibles pour 124 enfants, et les concentrations résiduelles du VPA seules étaient disponibles pour 129 enfants. Une recherche des données d'administration ou de concentrations plasmatiques dans le SIH a permis d'obtenir une cohorte de 182 enfants avec au moins une concentration de VPA et les modalités d'administration du VPA. Seule la concentration la plus récente de VPA associée à un dosage de la créatinine plasmatique était sélectionnée.

Pour rappel, les recommandations préconisent le dosage du VPA en résiduel [40, 43, 47]. Toutefois, cette condition n'a pas pu être vérifiée pour 44 % des concentrations de VPA disponibles (n = 80) pour lesquelles le délai entre la dernière administration et le moment du prélèvement n'était pas renseigné (date et heure de la dernière prise et / ou date et heure du prélèvement non renseignées). Par ailleurs, 7 patients avaient une concentration dosée dans les premières heures après l'administration du VPA. Pour l'ensemble des dosages, la date et heure de la dernière prise et / ou date et heure du prélèvement étaient imprécis et ne permettaient pas

de connaître le délai exact entre administration et prélèvement. En l'absence de données d'absorption des différentes formes orales du VPA dans la littérature, cette limite majeure interdisait la construction d'un modèle PK adapté aux besoins de notre étude à partir des données de concentrations plasmatiques du VPA collectées en routine.

À partir des données des 175 patients pour lesquels une concentration de VPA était disponible et considérée comme résiduelle, nous avons réalisé une analyse exploratoire de l'influence de la forme orale sur la concentration résiduelle du VPA au moyen d'un modèle de régression linéaire. Les comprimés LP ont été la seule forme orale qui influençait significativement la concentration résiduelle des enfants par rapport à la solution orale, avec toutefois une augmentation relative de 18 mg/L. Les microgranules LP et les comprimés gastrorésistants ne modifiaient pas la concentration résiduelle du VPA par rapport à la solution. Toutefois, la modélisation des valeurs de concentration résiduelle de VPA prédites avec la solution orale a montré qu'elles tendent à diminuer quand l'âge de l'enfant augmente, pour atteindre des valeurs inférieures au seuil minimal recommandé chez les enfants les plus âgés. Ces résultats suggèrent que cette forme ne serait pas optimale pour ces enfants.

Outre les limites communes aux études observationnelles rétrospectives avec une utilisation secondaire de bases de données, notre étude présente des limites majeures. Notamment, nous avons fait l'hypothèse que les concentrations disponibles étaient résiduelles, malgré le manque de données sur les temps d'administration et de prélèvement. Nous avons toutefois considéré que les dosages non résiduels étaient systématiquement renseignés par les infirmières étant donné le caractère inhabituel de cette pratique ; 7 patients avec un dosage au pic ont d'ailleurs été exclus de la cohorte. Par ailleurs, seul un tiers de la variance des concentrations résiduelles du VPA était expliqué par le modèle, suggérant (i) que des variables prédictives essentielles manquaient au modèle, et / ou (ii) qu'étant donné la forte variabilité inter- et intra-individuelle des concentrations plasmatiques du VPA, une (simple) régression linéaire ne permettait pas d'expliquer la totalité de leur variance. Enfin, les comprimés LP étaient administrés chez seulement 11 enfants, en âge scolaire et adolescents, et les comprimés gastrorésistants chez seulement 4 enfants. Seul un essai randomisé contrôlé permettra de s'affranchir des limites rencontrées au cours de cette étude de faisabilité (*cf.* § 3.4.2).

FAISABILITÉ DE L'ÉVALUATION DE L'INFLUENCE DE LA FORME ORALE SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE DU VPA

Ni les données disponibles dans la littérature ni celles recueillies en routine n'ont permis la construction d'un modèle PK du VPA prenant en compte les paramètres d'absorption spécifiques des différentes formes orales pour les besoins de notre étude. Un modèle de régression linéaire construit à partir des données d'administration et des concentrations de VPA collectées en routine n'explique qu'un tiers de la variance des concentrations de VPA chez l'enfant. De plus, les comprimés étaient très rarement administrés, rendant l'interprétation des résultats difficile. Finalement, seul un essai randomisé contrôlé permettra de s'affranchir des limites rencontrées au cours de cette étude de faisabilité.

British Journal of Clinical Pharmacology

Using hospital-based information to assess how oral dosage forms influence the valproate pharmacokinetics in children

- Valproate oral dosage forms in children -

A. Lajoinie[1,2*], J. Berthiller[1], A. Arzimanoglou[3], V. Bréant[4], K.A. Nguyen[1,2], B. Kassai[1,2], E. Henin[2,5] & EREMI Group

[1]Clinical Investigation Centre CIC-INSERM 1407, EPICIME, Department of Pharmacotoxicology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

[2]Univ Lyon, Université Lyon 1, CNRS, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive UMR5558, F-69622 Villeurbanne, France

[3]Department of Clinical Epileptology, of Sleep Disorders and of Functional Neurology in Children, University Hospitals of Lyon (HCL) and Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), INSERM U1028/CNRS UMR 5292, Lyon, France

[4]Department of Pharmacy, Hospices Civils de Lyon, France

[5]Calvagone, Liergues, France

**Submitting author & Corresponding author:*

Dr Audrey **Lajoinie**, PharmD - Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bâtiment les tilleuls, 59 boulevard Pinel 69003 Lyon

Mobile: +33 6 24 46 41 48

Fax number: +33 4 72 35 73 64

audrey.lajoinie@gmail.com

Keywords: Oral dosage form, Children, Formulation appropriateness, Valproic acid, Serum VPA trough level

Word Count: 2,992

Number of tables: 2

Number of figures: 3

British Journal of Clinical Pharmacology

SUMMARY

Aims

Our objective was to test whether the oral dosage forms influence valproate (VPA) steady-state trough level in children.

Methods

We conducted an observational on children under 15 years old with at least one recorded serum VPA trough level. A linear regression was used to test the influence of the oral dosage form on VPA trough level variance while controlling for the effect of confounding factors. A logistic regression also assessed the risk to reach under-dosing VPA trough level.

Results

A total of 175 children were enrolled with a median age of 6.5 year (IQR: 8.0), mean VPA daily dose of 26.5 ± 9.5 mg/kg/day and VPA trough level of 68 ± 26 mg/L. Forty-three per cent (76/175) of children received oral solution, 39% (69/175) microgranules, and 8% (15/175) tablets. ER-tablets increased children VPA trough level compared with oral solution (82 ± 7 *versus* 64 ± 3 mg/L). Microgranules and EC-tablets did not seem to influence VPA trough level. However, in adolescents, VPA trough level estimated by the model fall above the lower recommended therapeutic range of 40 mg/L when administering oral solution.

Conclusions

It is unclear whether the VPA oral dosage forms increase the risk of VPA serum concentration to drop ≤ 40 mg/L. Oral solution for adolescents seems not the best dosage form to reach VPA therapeutic range. A new interventional study should assess the pharmacokinetic-pharmacodynamic model of different oral dosage forms, their acceptability, and how they influence the adherence of children.

British Journal of Clinical Pharmacology

What is already known about this subject:

- Poor adherence to oral AEDs in epileptic children could compromise their efficacy;
- Providing the adequate dosage form to children might improve their adherence to AEDs on the long-term;
- Valproate, the most commonly prescribed AED in children, is available in oral solution, tablets, and microgranules.

What this study adds:

- ER-tablets increased children VPA trough level compared with oral solution;
- Microgranules and EC-tablets did not seem to influence VPA trough level compared with solution;
- In adolescents, VPA trough level estimated by the model fall above the lower recommended therapeutic range of 40 mg/L when administering oral solution.

British Journal of Clinical Pharmacology

INTRODUCTION

With an estimated median prevalence of 5.5 per 1000 in Europe (range : 3.4 to 9.3), children represent 25% of epileptic patients, accounting for more than 10 million patients [1]. Epileptic children, who might receive antiepileptic drugs (AEDs) for decades, seem to adhere from 12% to 35% to oral AEDs, [2]. This could compromise AEDs efficacy and lead to the misinterpretation of clinical response by physicians such as "pseudo-resistance" due to non-adherence. Consequently second line treatment could be administered unnecessarily [3, 4]. In this context, providing the adequate dosage form to children might improve their adherence to AEDs on the long-term [5-7].

Valproate (VPA) is commonly prescribed in children and is the recommended first choice treatment for all childhood epilepsy types [8-11]. Beside its efficacy on all seizure types, VPA is available on the market in oral solution, enteric-coated (EC), extended-release (ER)-tablets, and ER microgranules forms.

Microgranules and ER-tablets are expected to improve VPA tolerability profile and patient's adherence [12]. They would also allow reducing the dose regimen from 3-4 times to 1-2 times a day, avoiding the administration during school hours. Even for thrice daily regimen, their single-dose packaging would be more convenient for school-age children compared with the solution forms. Microgranules present the additional benefit over the tablets to be available in numerous single-unit dose, ranging from 100 to 1,000 mg.

Formulation palatability is limited for the oral solution due to its very unpleasant taste, microgranules for their texture, and tablets for their large size [12, 13], increasing the risk of medicine rejection. In practice, while VPA tablets are expected to be too large to be proposed to younger children (12 to 15 mm diameter), solution and microgranules appear to be more suitable. However, microgranules need to be mixed with foodstuffs and the exact administered amount is not controlled, and oral solutions due to their multidose packaging might introduce error-prone steps [14, 15].

Clinical outcomes have been reported to be related to VPA serum levels [8, 12]. Minimum serum concentration is required to ensure medicine efficacy, while high concentration cause adverse events such as sedation [12]. Because the large inter-individual pharmacokinetics variability of VPA do not allow to predict its serum concentration, trough level monitoring has been implemented in routine practice.

Steady-state serum VPA trough level values in children [16, 17] that would ensure optimal risk/benefit balance are between 40 and 100 mg/L [8, 12, 18] . VPA serum level may also be used in routine practice to detect or to confirm treatment adherence [12, 19].

Despite the large number of published VPA pharmacokinetic studies in children, none has assessed the influence of the oral dosage forms on VPA trough levels in routine practice [20-27]. The objective of our study was to test whether the oral dosage forms influence the VPA steady-state trough level while considering children characteristics and VPA administrations' features.

British Journal of Clinical Pharmacology

METHODS

Study design and patient population

Between the 1st of January, 2013 and 31st of July, 2016, all children under 15 years who had at least one serum VPA trough level measurement were enrolled in our observational study.

Data collection

The following data were collected within the framework of the EREMI study at Mother and Child Hospital Information System (Approvals: National Commission on Computer Technology and Freedom CNIL, Ref. MMS/MTE/AR1411279; Advisory Committee for Data Processing in Health Research CCTIRS, Ref. 13.546, [28, 29]) :

i. VPA trough level related information (concentration, age of the child at sampling time);
ii. children's anthropomorphic characteristics (age, height, weight, sex) and plasma creatinine;
iii. VPA treatment features: dosage form, dose per administration and per day, dosage interval (τ);
iv. co-administered medicines at VPA sampling period.

When more than one VPA trough levels was recorded, the latest value with available plasma creatinine measurement was considered for the present study.

Children's ages at sampling time were assessed as a continuous variable and stratified into the following paediatric age groups [30, 31]: term *newborn infants* [0-27 days], *infants* [28 days-23 months], *preschool-age children* [2-5 years], *school-age children* [6-11 years]. and *adolescents* [12-15 years].

Drugs known to modify VPA blood level, mentioned as contra-indicated, not recommended or to be used with caution in the Summaries of Product Characteristics were also recorded. Drugs decreasing VPA concentration were (i) enzyme-inducing AEDs: phenytoin, phenobarbital and carbamazepine, (ii) mefloquine, and (iii) antibiotics: carbapenem, aztreonam, and rifampicine. Felbamate was recorded as increasing VPA serum level. Since carbamazepine and phenobarbital were co-administered, this information was coded as presence or absence of drug interaction.

We used the Schwartz-Lyon formula [32] to estimate the glomerular filtration rate (eGFR), because it has the best performance for our population.

Statistics

Statistical significance threshold was established at 0.05. We used the Stata® version-13 (StataCorp LP, Texas, USA) to analyse the data.

We described statistics of binary variables as numbers and percentages, and continuous variables with mean and standard deviation (SD) if normally distributed, or as median and interquartile range (IQR) otherwise. We compared categorical data using χ^2 or Fisher's exact, and continuous data with one-way ANOVA, t-test or Mann–Whitney test, as appropriate.

British Journal of Clinical Pharmacology

Influence of oral dosage form on serum VPA trough level

A linear regression model measured the influence of the administered oral dosage form on VPA trough level variance while controlling for the effects of other confounding factors. Beside VPA dosage form, the initial full model included: children's age, weight, height and sex, eGFR, VPA dose, τ, and drug–drug interactions. Starting from this full model, backward elimination procedure yield the most appropriate regression equation. Variables were tested one by one; the final model did not include those whom elimination improved its ability to explain VPA trough level variance, based on the estimate of coefficients of determination (R^2 and $R^2_{Adjusted}$).

Potential outliers were identified graphically through plots of partial regressions and distribution of dfbeta values (*i.e.* difference between the regression coefficient when the *j*th observation is included and excluded from the model, scaled by the estimated coefficient's standard error SE), and studentized residuals.

Model assumptions were verified based on hypothesis tests and/or graphical inspection. Augmented component-plus-residuals plots allowed testing linear relationship between VPA trough level and continuous explanatory variables. Pearson correlation and VIFs (variance inflation factors) tested for multicollinearity between explanatory variables. Normal distribution of residuals was assessed graphically. Homoscedasticity was checked assessing the plot of residuals by VPA trough level estimated by the model, and formally using White's test. Ramsey regression equation specification error test (Ramsay RESET test, *i.e.* regression specification error test for omitted-variable bias) assessed model specification error. Lastly, independence of residuals (*i.e.* the errors associated with one observation are not correlated with the errors of any other observation) was assessed graphically through the plot of residuals by children's identifier.

Sensitivity analysis tested the influence of potential model misspecifications (*e.g.* performing robust regression, maintaining outliers). In addition, multiple imputation method allowed the estimation of missing values, to the exception of VPA oral dosage form, in order to test missing date influence [33, 34]. Multiple imputation is an iterative stochastic method that estimates a set of multiple values for each missing data, reflecting the uncertainty around the true value; regression coefficients and SE obtained from each estimated value is then combined for inference.

Influence of oral dosage form on VPA trough level drop ≤ 40 mg/L

The influence of the administered VPA oral dosage form on the probability to have serum VPA trough level ≤ 40 mg/L have also been tested through the same process, using a logistic regression in which VPA serum level was categorised into two classes: ≤ 40 mg/L or > 40 mg/L.

RESULTS

Patient population and administered VPA oral dosage forms

Among 283 children who received oral VPA during the study period (1st of January, 2013 - 31st of July, 2016), 175 children had at least one serum VPA trough level recorded in our paediatric hospital

(HFME, HCL). Children's characteristics per paediatric age group are detailed in Table 1. Male to female ratio was 1.24 (97/78). Children's median age was 6.5 (IQR: 8.0), with mean weight and height of 23.9 ± 13.9 kg and 113 ± 29 cm. Mean eGFR was 121.1 ± 39.5 mL/min/1.73m^2. Five children had eGFR lower than 60 mL/min/1.73m^2, including the 2 newborn infants, with expected low GFR, and 3 school-age children [35].

Mean VPA daily dose was 26.5 ± 9.5 mg/kg/day, with no difference detected on the oral dosage form (one-way ANOVA: p=0.706). Young paediatric age groups showed a lower dose than adolescents (one-way ANOVA: p=0.001; Table 1). Ninety-two per cent of children (160/175) received VPA twice daily whatever the prescribed oral dosage form (Table 1). The four marketed VPA oral dosage forms were prescribed. However, EC-tablets concerned only 4 children (2 infants, 1 school-age child and 1 adolescent) and ER-tablets only 11 children (3 school-age children and 8 adolescents; Table 1).

Mean VPA trough level was 68 ± 26 mg/L. We did not detect differences between paediatric age groups (one-way ANOVA: p=0.702; Figure 1) or between the administered VPA oral dosage forms (p=0.371; Figure 1). Lastly, 9 children received drugs known to influence VPA blood level. (Table 1).

Influence of oral dosage form on serum VPA trough level

Main results

Children's age [years], weight [kg], sex [Male/Female], eGFR [mL/min/1.73m^2], VPA daily dose [mg/kg/day], drug interaction [Yes/No], and the nature of VPA oral dosage form [Oral solution/EC-tablet/ER-tablet/Microgranules] remained in the final model. Missing data – 19 eGFR and 15 dosage forms - reduced the number of patients to 141. Five outliers were identified (Appendix 1) and removed from the analysis after we conducted a sensitivity analysis (cf. *Sensitivity analysis* section).

The model (F(9,131)=5.52, p<0.0001; Table 2) explained 27.5% of serum VPA trough level variance (R^2=0.275, $R^2_{Adjusted}$=0.225). Children's age, weight, VPA daily dose, drug interaction and the use of ER-tablets influenced the VPA trough level. The administration of ER-tablets increased VPA trough level compared with the oral solution of 18 ± 8 mg/L (82 ± 7 *versus* 64 ± 3 mg/L; Table 2; Figure 2, (a)). Microgranules and EC-tablets did not seem to influence VPA serum level variance compared to the oral solution. VPA trough level reached higher values when ER-tablets were administered compared with oral solution for all age groups (Figure 3). Although VPA trough level decreased for older children for all oral dosage forms, the use of oral solution was associated with VPA trough level estimated by the model close to the minimal lower therapeutic range value of 40 mg/L when children get older (1 year old: 72 ± 4 mg/L; 2 years old: 70 ± 3 mg/L; 6 years old: 60 ± 3; 12 years old: 45 ± 7 mg/L mg/L; 15 years old: 38 ± 9 mg/L; Figure 3).

Regression diagnosis

Relationship between VPA trough levels and continuous explanatory variables linearity was acceptable (Appendix 2). Multicollinearity between variables was adequate (mean VIF=2.22) except for weight and age (Pearson correlation coefficient: 0.86; Appendix 3). As VIFs was 6.32 for age and

British Journal of Clinical Pharmacology

5.00 for weight, they were maintained into the final model. Residuals showed normal distribution (Appendix 4), without a specific trend with VPA level. Plot of residuals by VPA trough level estimated by the model and White's test (p=0.9804) did not exclude homoscedasticity (Appendix 2). The Ramsey REST test suggested the absence of model misspecification (p=0.557). Lastly, the graph of residuals by children's identifier suggest residual's independence (Appendix 2).

Sensitivity analysis

The impact of underlying assumptions was evaluated by a sensitivity analysis. Outputs of a robust regression model (Model A: F(9,136)=4.96, p<0.0001 ; R2=0.247) and of a model maintaining outliers (Model B: F(9,136)=4.72, p<0.0001; R2=0.238, R2Adjusted=0.188) were similar compared to the main model (Appendix 5) while ER-tablets form was not influencing anymore the trough level. When dropping the weight variable (Model C: F(8,132)=5.16, p<0.0001, R2=0.238, R2Adjusted=0.191, mean VIF=1.19), children's age was no more a predictor, but microgranules appears to significantly increase VPA blood level of 7 ± 4 mg/L compared to oral solution (Appendix 5). Lastly, multiple imputation for the 19 missing eGFR values, which were estimated based on children's age, weight and sex (Model F: F(9,142.9)=3.78, p=0.0003; Appendix 5) showed a mean relative increase in variance (RIV) of 2.28% while children's age and weight were not influencing VPA trough level, more than ER-tablets.

Influence of VPA oral dosage form on VPA trough ≤ 40 mg/L

Twenty-five percent (44/175) of children had VPA trough level below the therapeutic range (≤ 40 mg/L). Results of the multivariate logistic regression (Model G: $\chi^2(9)=41.08$, p<0.0001, pseudo-$R^2=0.252$; Table 2) were consistent with the linear regression. Children's age, weight, VPA daily dose, and drug interaction were significant predictors of VPA ≤ 40 mg/L. However, the nature of the administered VPA oral dosage form would not predict the probability to have VPA trough ≤ 40 mg/L in children (Figure 2, (b)).

British Journal of Clinical Pharmacology

British Journal of Clinical Pharmacology

DISCUSSION

We conducted an observational study in epileptic children under 15 years old with at least one serum VPA trough level measurement to see whether the administered oral dosage forms influence VPA steady-state trough level. A total of 175 children were identified among the different paediatric age groups, except for newborn infants (n=2). Forty-three per cent (76/175) of children received oral solution and 39% (69/175) microgranules. Tablets were administered in only 8% (15/175) of children. Microgranules did not seem to improve VPA trough level or VPA ≤ 40 mg/L compared with oral solution. The use of ER-tablets increased 18 ± 8 mg/L VPA trough level compared with the oral solution (82 ± 7 *versus* 64 ± 3 mg/L). Since ER-tablets were administered in only 11 children, all at school-age or adolescents, our results should cannot be generalized and should be confirmed in larger samples. It is not clear whether ER-tablet influence VPA drop ≤ 40 mg/L. Finally, we ignored EC-tablets because they were rarely used (2 children).

None of the VPA oral dosage forms seems to influence the VPA trough level drop under the minimal therapeutic range. In older children, however, the use of oral solution was associated with VPA trough level reaching the minimal recommended therapeutic value. This last observation leads to question the appropriateness of liquid dosage form in adolescents and school-age children, where it still represents around 25% of administered oral dosage forms. The European Medicine Agency (EMA) recommends an ideal dosage form for children to have a minimal impact on their life style, to require a minimal dosage frequency, to be convenient and to allow an easy administration. Liquids does not seem to fit these criteria in school-age children and adolescents [30]. Children with chronic diseases should be trained to take solid dosage forms from as early as the age of 3-5 years. In this population, tablets improve palatability, have greater stability, present monodose packaging, and have a better transportability. Microgranules are the preferred oral dosage form in older children. They seem to present practical advantages over the oral solution. Their preparation step and palatability could also reduce their suitability compared with tablets for school-age children. Finally, because tablets are used rarely for children in routine practice, it is difficult to assess whether their acceptability or adherence is higher than oral solution, outside the context of an interventional study.

Given the panel of marketed oral dosage forms and the availability of VPA serum levels in routine practice, VPA is the ideal candidate to explore the influence of the administered dosage forms on its pharmacokinetic properties. However, our study shows that the reliability and the quality of hospital-based information system is a major limit for studying pharmacokinetics when using routine clinical data.

Our results suggest that any kind of VPA oral dosage forms can be used in children. It is not clear, however, whether the dosage form influence the risk of a VPA drop below ≤ 40 mg/L. A full assessment of the influence of oral dosage form on VPA serum level would require data on the time of sampling, and the time of last VPA administration in order to adequately characterize the absorption phase parameters. Unfortunately, the information on the time between sampling and the last administration was often missing. Less than a third of VPA trough level variance was explained

by our models, suggesting that other factors could influence VPA trough level, or that the inter-individual variability is too important to explain the observed variance.

A population pharmacokinetic model based on prospectively collected data could provide a description of VPA pharmacokinetics, including the absorption phase, and its inter-individual variability. The dosage forms advantages and pitfalls, such as their acceptability, their role on adherence and how they influence administration errors should be explored by further trials.

COMPETING INTERESTS

All authors have completed the Unified Competing Interest form at http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare no financial relationships with organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years.

CONTRIBUTORS

Study conception and design: AL, AA, BK, EH; Acquisition of data: AL, KN, BK; Analysis and interpretation of data: AL, JB, BK, EH; Drafting of manuscript: AL; Critical revision: JB, VB, BK, EH.

FUNDING STATEMENT

Data on drug administration in hospitalized children has been provided by the EREMI study database. EREMI study is funded by the French Medicine Agency ANSM (2012 ANSM Call for Proposal Grant – Analysis of unlicensed drug use).

ACKNOWLEDGEMENTS

We like to thank the EREMI research group for its collaborative supports: Corinne Alberti (Clinical Epidemiology, Inserm-U1123, APHP), Kim An Nguyen (Clinical Centre of Investigation, HCL), Alexis Arzimanoglou (Epilepsy, Sleep, Paediatric Neurophysiology, Inserm-U1028, CNRS-UMR5292, HCL/UCBL-Lyon1), Yannick Aujard (Neonatology, APHP), Odile Boespflug-Tanguy (Paediatric Neurology and Metabolic Diseases, Inserm-U931, CNRS-UMR6247, APHP), Nadine Bossard (Biostatistics, CNRS UMR5558, HCL/UCBL-Lyon1), Valentine Bréant (Pharmacy Department, HCL), Corrine Carcel (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL), Jean-Claude Carel (Paediatric Endocrinology, Inserm-U1141, APHP), Charlotte Castellan (Clinical Centre of Investigation, HCL), Olivier Claris (Neonatology, EAM4128, HCL/UCBL-Lyon1), Pierre Cochat (Paediatric Nephrology/Rheumatology, IBCP-UMR 5305 CNRS, HCL/UCBL-Lyon1), Georges Deschênes (Paediatric Nephrology, CNRS-UMR7134, APHP), Vincent Des Portes (Paediatric Neurology, CNRS-UMR5230, HCL/UCBL-Lyon1), Sylvie Di Filippo (Cardiology, EA4173, HCL/UCBL-Lyon1), Xavier Dode (Pharmacy Department, HCL) and the CNIHM (Drug Information National Hospital Centre, Thériaque®), Lamia El Amrani (Clinical Center of Investigation, HCL), Pierre Fourneret (Child Psychiatry, CNRS-UMR5304, HCL/UCBL-Lyon1), Laure Guittard (Clinical

British Journal of Clinical Pharmacology

Centre of Investigation, Medical Informatics, Evaluation, Research EPICIME, HCL) Emilie Henin (CNRS UMR5558, UCBL-Lyon1), Evelyne Jacqz-Aigrain (Paediatric Pharmacology and Pharmacogenetics, Clinical Centre of Investigation, Inserm-U1426, APHP), Etienne Javouhey (Paediatric Intensive Care Unit, UMRESTTE, HCL/UCBL-Lyon1), Behrouz Kassai (Clinical Centre of Investigation, HCL), Alain Lachaux (Paediatric Hepatogastro-Enterology, Inserm-U1111, CNRS UMR5308, HCL/UCBL-Lyon1), Salma Malik (Clinical Centre of Investigation, HCL), Catherine Michel (Computer and Information System Management, HCL), Yanis Minouni (Clinical Centre of Investigation, HCL), Marie-Christine Mouren-Siméoni (Child Psychiatry, APHP), Marc Nicolino (Paediatric Endocrinology and Metabolic Diseases, Inserm-U1060, HCL/UCBL-Lyon1), Nathalie Paret (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL), Benjamin Riche (CNRS UMR5558, HCL/UCBL-Lyon1), Aurélie Portefaix (Clinical Centre of Investigation, HCL), Corinne Pulce (Toxicovigilance and Poison Control Centre, HCL), Jean-Marc Sapori (Toxicovigilance and Poison Control Centre, HCL), Anne-Marie Schott (Medical Informatics, Evaluation, Research EPICIME, Inserm-U1033, HCL/UCBL-Lyon1), Thierry Vial (Lyon Pharmacovigilance Centre, HCL).

REFERENCES

1. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. Eur J Neurol. 12, 245-53 (2005).

2. Modi A.C., Rausch J.R., Glauser T.A. Patterns of nonadherence to antiepileptic drug therapy in children with newly diagnosed epilepsy. Jama. 305, 1669-76 (2011).

3. Faught E., Duh M.S., Weiner J.R., Guerin A., Cunnington M.C. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. Neurology. 71, 1572-8 (2008).

4. Faught R.E., Weiner J.R., Guerin A., Cunnington M.C., Duh M.S. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. Epilepsia. 50, 501-9 (2009).

5. Mangiarini L., Tagliavacca L., Ruggieri L., et al. Recommendations for innovative design to be adopted in an agreed PIP. Global Research in Paediatrics GRIP. http://www.grip-network.org/uploads/assets//WP4/GRIP-D4.6-Recommendations_for_innovative_design_to_be_adopted_in_an_agreed_PIP.pdf. 2015.

6. Anderson G.D., Saneto R.P. Modified-Release Formulations of Second-Generation Antiepileptic Drugs: Pharmacokinetic and Clinical Aspects. CNS drugs. 29, 669-81 (2015).

7. Rahman Z., Siddiqui A., Khan M.A. Orally disintegrating tablet of novel salt of antiepileptic drug: formulation strategy and evaluation. Eur J Pharm Biopharm. 85, 1300-9 (2013).

8. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. CNS drugs. 16, 695-714 (2002).

9. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care

British Journal of Clinical Pharmacology

10. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M., et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 369, 1016-26 (2007).

11. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape. 9, 353-412 (2007).

12. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. Paediatric drugs. 8, 113-29 (2006).

13. Motte J., Pedespan J.M., Sevestre M., Chiron C., Groupe A.M.E. [Acceptability and tolerance of sodium valproate, a new sustained-action granule formulation, in monotherapy for epileptic children from 3 years old]. Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 12, 1533-9 (2005).

14. Yin H.S., Mendelsohn A.L., Wolf M.S., et al. Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. Arch Pediatr Adolesc Med. 164, 181-6 (2010).

15. Bailey S.C., Pandit A.U., Yin S., et al. Predictors of misunderstanding pediatric liquid medication instructions. Family medicine. 41, 715-21 (2009).

16. Henriksen O., Johannessen S.I. Clinical and pharmacokinetic observations on sodium valproate - a 5-year follow-up study in 100 children with epilepsy. Acta Neurol Scand. 65, 504-23 (1982).

17. Sundqvist A., Tomson T., Lundkvist B. Pharmacokinetics of valproic acid in patients with juvenile myoclonic epilepsy on monotherapy. Ther Drug Monit. 19, 153-9 (1997).

18. Neels H.M., Sierens A.C., Naelaerts K., et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. Clin Chem Lab Med. 42, 1228-55 (2004).

19. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 353, 487-97 (2005).

20. Ding J., Wang Y., Lin W., et al. A population pharmacokinetic model of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: a non-linear pharmacokinetic model based on protein-binding saturation. Clin Pharmacokinet. 54, 305-17 (2015).

21. Chiron C. Therapeutic follow-up observational study and population kinetics ancillary study of valproate microgranules (Micropakine® SR) in patients aged between 6 months and 15 years suffering from epilepsy. VAPOP Study. (2009).

22. Hall K., Otten N., Johnston B., et al. A multivariable analysis of factors governing the steady-state pharmacokinetics of valproic acid in 52 young epileptics. J Clin Pharmacol. 25, 261-8 (1985).

23. Cloyd J.C., Fischer J.H., Kriel R.L., Kraus D.M. Valproic acid pharmacokinetics in children. IV. Effects of age and antiepileptic drugs on protein binding and intrinsic clearance. Clin Pharmacol Ther. 53, 22-9 (1993).

24. Desoky E., Fuseau E., Din Amry S., Cosson V. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol. 59, 783-90 (2004).

British Journal of Clinical Pharmacology

25. Jiang D.C., Wang L., Wang Y.Q., et al. Population pharmacokinetics of valproate in Chinese children with epilepsy. Acta pharmacologica Sinica. 28, 1677-84 (2007).

26. Serrano B.B., Garcia Sanchez M.J., Otero M.J., et al. Valproate population pharmacokinetics in children. J Clin Pharm Ther. 24, 73-80 (1999).

27. Botha J.H., Gray A.L., Miller R. A model for estimating individualized valproate clearance values in children. J Clin Pharmacol. 35, 1020-4 (1995).

28. Portail Epidemiologie - France | Health Databases [Octobre the 9th, 2016]. Available from: https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/etude-longitudinale-sur-des-patients-ages-de-0-a-15-ans-hospitalises-au-moins-3-jours-ayant-recu-au-moins-un-medicament-risque-d-evenements-indesirables-medicamenteux-associes-a-la-prescription-hors-amm-ou-sans-amm/fre-fr.

29. Lajoinie A., Henin E., Nguyen K.A., et al. Oral drug dosage forms administered to hospitalized children: Analysis of 117,665 oral administrations in a French paediatric hospital over a 1-year period. International journal of pharmaceutics. 500, 336-44 (2016).

30. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population, 2006; EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.

31. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013; EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2.

32. De Souza V.C., Rabilloud M Fau - Cochat P., Cochat P Fau - Selistre L., et al. Schwartz formula: is one k-coefficient adequate for all children?).

33. Johnson D.R., Young R. Toward Best Practices in Analyzing Datasets with Missing Data: Comparisons and Recommendations. Journal of Marriage and Family. 73, 926-45 (2011).

34. White I.R., Royston P., Wood A.M. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. Stat Med. 30, 377-99 (2011).

35. Kopple J.D. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 37, S66-70 (2001).

British Journal of Clinical Pharmacology

British Journal of Clinical Pharmacology

List of Tables

Table 1 - Characteristics of the patient population and VPA treatment.

Table 2 - Influence of VPA oral dosage form on serum VPA trough level variance (multiple linear regression outputs) and on VPA drop ≤ 40 mg/L (multiple logistic regression outputs).

List of Figures

Figure 1 - Serum VPA trough level (a) among the different paediatric age-groups and (b) VPA oral dosage forms.

Figure 2 - Adjusted predictions of mean VPA trough level for each VPA oral dosage forms, (a) in absolute terms, and (b) in VPA trough level ≤ 40 mg/L.

Figure 3 - Average marginal effects of children's age on VPA trough level over administered VPA oral dosage forms, (a) in absolute terms, and (b) in VPA trough level ≤ 40 mg/L.

List of Appendix

Appendix 1 - Identification of potential outliers: two way scatters of serum VPA trough level depending on continuous explanatory variables (above) and distribution of dfbeta values (below).

Appendix 2 - Assessment of linear relationship between serum VPA trough level and continuous explanatory variables: augmented component-plus-residuals plot (above); Assessment of heteroscedasticity: plot of residuals by serum VPA trough serum level estimated by the model (below, left); Assessment of independence of residuals: graph of residuals by children's identifier (below, right).

Appendix 3 - Research for multicollinearity issues: matrix of Pearson's correlation coefficients.

Appendix 4 - Graphical assessment of residual normal distribution.

Appendix 5 - Influence of VPA oral dosage form on serum VPA trough level variance: multiple linear regression outputs of sensitivity analysis. Model A corresponds to a robust regression model (i.e. least squares regression) of the main model; Model B was run keeping outliers (n=5); Model C was run dropping Weight variable to assess possible influence of Age and Weight collinearity; Model D was run with multiple imputation for missing eGFR values.

Table 1 – Characteristics of the patient population and VPA treatment.

Characteristics	Newborn infants	Infants	Preschool children	School children	Adolescents	TOTAL
Number of patients, n (%)	2 (1.1)	30 (17.1)	51 (29.1)	61 (34.9)	31 (17.7)	**175 (100)**
Characteristics of children						
Male to female ratio	0	1.31	1.22	1.44	1.07	**1.24**
Males	*0*	*17*	*28*	*36*	*16*	***97***
Age (years, median [IQR])	0.06 [0.05-0.07]	1.35 [0.53-1.57]	3.65 [2.81-4.88]	8.81 [7.83-10.42]	13.61 [13.05-14.34]	**6.50 [2.72-10.71]**
Weight (kg, median [IQR])	3.6 [2.6-4.6]	9.2 [7.6-11.4]	17.0 [13.2-19.0]	25.6 [22.0-30.0]	45.9 [37.0-53.8]	**20.0 [13.2-30.0]**
Height (cm, median [IQR])	43 [36-51]	76 [65-81]	102 [91-110]	127 [116-137]	152 [145-158]	**112.0 [91-137]**
$n_{missing}$	*0*	*1*	*0*	*0*	*0*	***1***
PCr (µmol/L, median [IQR])	39 [37-41]	21 [18-24]	28 [24-32]	36 [28-42]	46 [35-52]	**32 [24-40]**
$n_{missing}$	*0*	*1*	*8*	*6*	*3*	***18***
eGFR (mL/min/1.73 m^2, median [IQR])	36.7 [28.5-44.8]	109.6 [92.8-132.4]	119.5 [105.4-137.5]	114.8 [95.3-137.1]	121.9 [109.5-138.8]	**116.1 [97.5-136.7]**
$n_{missing}$	*0*	*2*	*8*	*6*	*3*	***19***
Characteristics of VPA treatment						
Administered oral dosage form, n (%*)						
Oral solution	1 (50)	25 (83)	29 (57)	15 (25)	6 (19)	**76 (43)**
Microgranules	0 (0)	2 (7)	20 (39)	35 (57)	12 (39)	**69 (39)**
EC-tablets	0 (0)	2 (7)	0 (0)	1 (2)	1 (3)	**4 (2)**
ER-tablets	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	8 (26)	**11 (6)**
$n_{missing}$	*1 (50)*	*1 (3)*	*2 (4)*	*7 (11)*	*4 (13)*	***15 (9)***
Dose/administration (mg, median [IQR])	58 [35-80]	150 [100-150]	250 [200-270]	300 [250-400]	500 [375-525]	**250 [200-375]**
Daily dose (mg/kg/day, median [IQR])	31.0 [27.1-34.8]	27.8 [23.1-31.6]	27.7 [24.0-32.0]	25.7 [20.8-31.9]	20 [15.4-25.0]	**26.1 [21.1-31.3]**
Dosage interval, n (%)						
8 hours	0 (0)	0 (0)	1 (2)	4 (6)	6 (19)	**11 (6)**
12 hours	2 (100)	29 (97)	50 (98)	54 (89)	25 (81)	**160 (92)**
24 hours	0 (0)	1 (3)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	**4 (2)**
VPA blood level (mg/L, median [IQR])	54 [38-70]	62 [46-80]	73 [52-87]	73 [52-92]	66 [53-81]	**70 [51-85]**
Co-administered drug interaction, n (%)	0	2	4	2	1	**9**

*per paediatric age group

Abbreviations: IQR = interquartile range; eGFR = estimated glomerular filtration rate through the Schwartz-Lyon formula; EC: enteric coated; ER: extended release; M/F: Male/Female; PCr: Plasma creatinine.

Table 2 – Influence of VPA oral dosage form on serum VPA trough level variance (multiple linear regression outputs) and on VPA drop ≤ 40 mg/L (multiple logistic regression outputs).

Explanatory variables	Linear regression outputs (VPA trough level variance [mg/L])		Logistic regression outputs (VPA under-dosing likelihood)			
	Regression coefficients (SE)		Regression coefficients (SE)		Odds Ratio [95CI]	
Age [years]	**-2.421*** **	**(0.887)**	**0.103** **	**(0.148)**	**1.304** **	**[1.045 - 1.629]**
Weight [kg]	**0.842** **	**(0.326)**	**-0.879*** **	**(0.040)**	**0.879*** **	**[0.804 - 0.962]**
Sex [female]	4.498	(3.641)	-0.903	(0.426)	0.903	[0.359 - 2.275]
eGFR [mL/min/1.73 m^2]	0.065	(0.047)	-0.995	(0.006)	0.995	[0.983 - 1.008]
Daily dose [mg/kg/day]	**1.143*** **	**(0.226)**	**-0.863*** **	**(0.035)**	**0.862*** **	**[0.796 - 0.935]**
Co-administered drug interaction	**-24.38*** **	**(7.691)**	**41.92** **	**(61.48)**	**41.92** **	**[2.366 - 742.7]**
Administered VPA oral dosage form						
Microgranules vs Oral solution	5.494	(4.181)	0.510	(0.267)	0.510	[0.182 - 1.423]
EC-tablets vs Oral solution	7.559	(22.70)	1.387	(2.022)	1.387	[0.079 - 24.18]
ER-tablets vs Oral solution	**18.18** **	(8.528)	0.353	(0.468)	0.353	[0.026 - 4.763]
Constant	21.38**	(10.56)	87.92***	(138.9)	87.92***	[3.975 – 1945]
Observations	**141**		**146**			
R-squared	**0.275**		**0.252**			

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate through the Schwartz-Lyon formula; SE: Standard errors.
*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

British Journal of Clinical Pharmacology

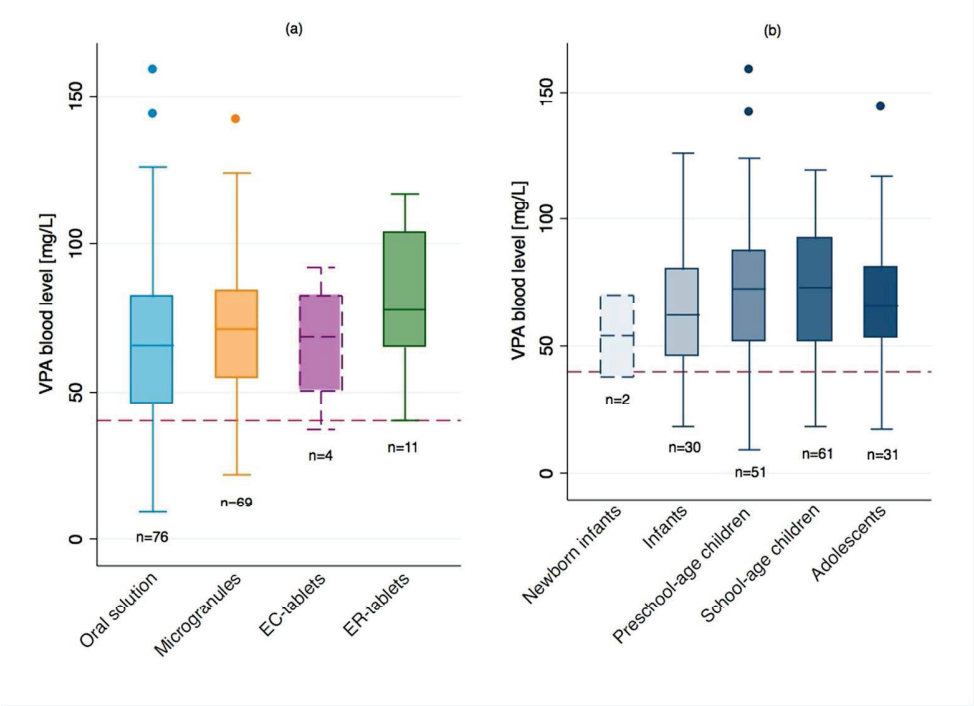


Figure 1 – Serum VPA trough level (a) among the different paediatric age-groups and (b) VPA oral dosage forms.

190x138mm (144 x 144 DPI)

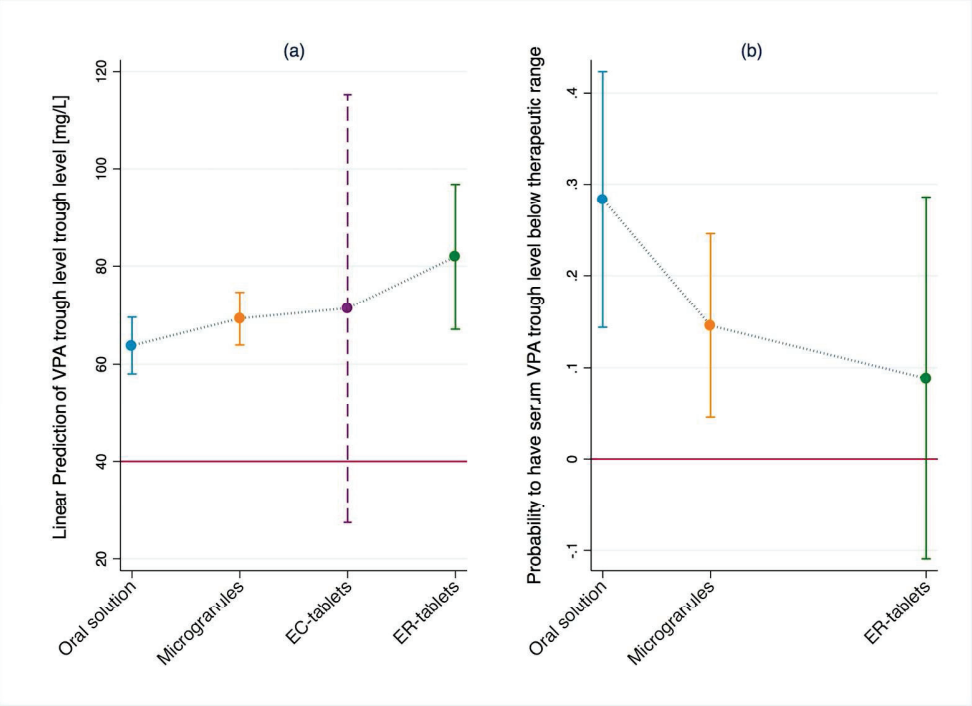


Figure 2 – Adjusted predictions of mean VPA trough level for each VPA oral dosage forms, (a) in absolute terms, and (b) in VPA trough level 40 mg/L.

342x248mm (144 x 144 DPI)

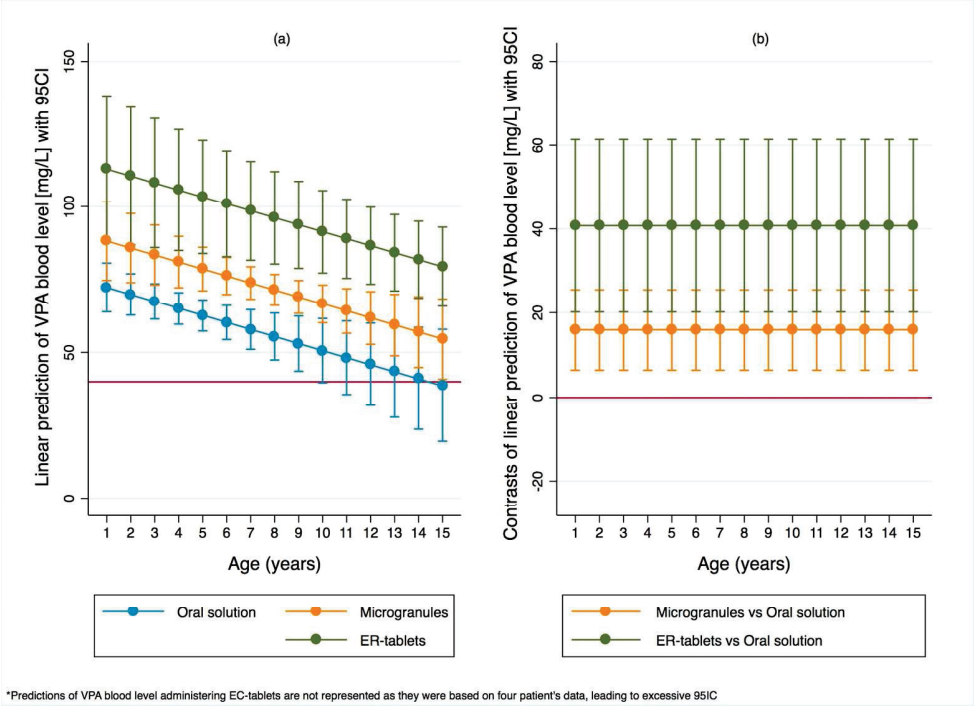
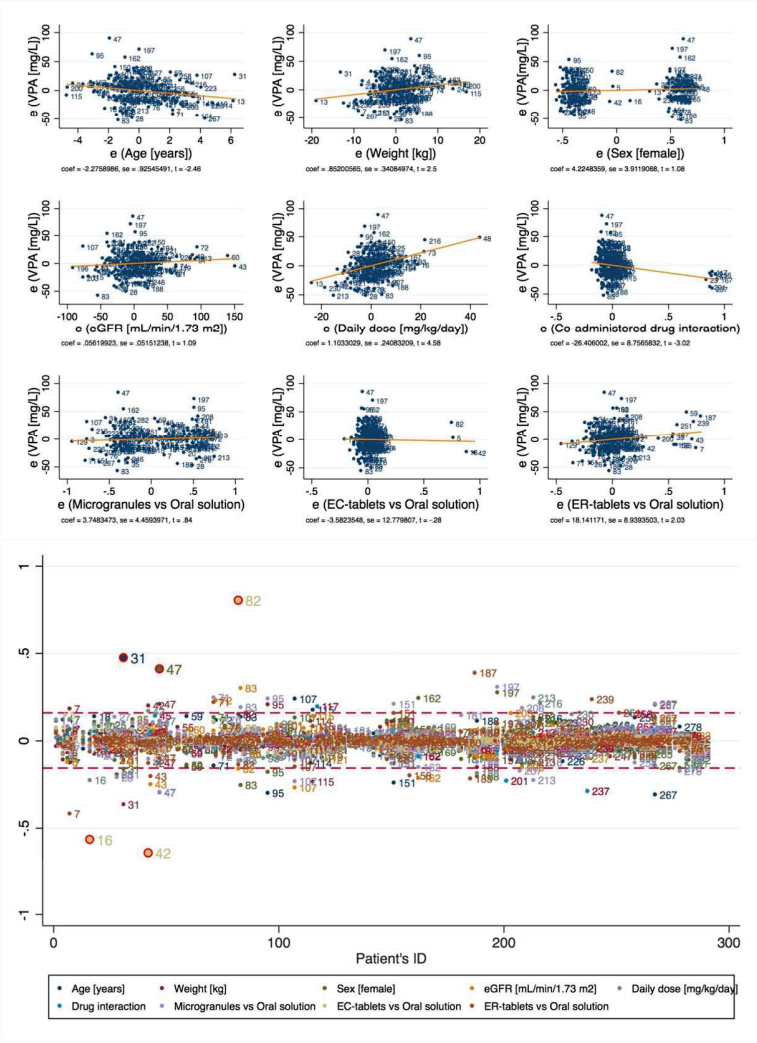


Figure 3 – Average marginal effects of children's age on VPA trough level over administered VPA oral dosage forms, (a) in absolute terms, and (b) in VPA trough level 40 mg/L.

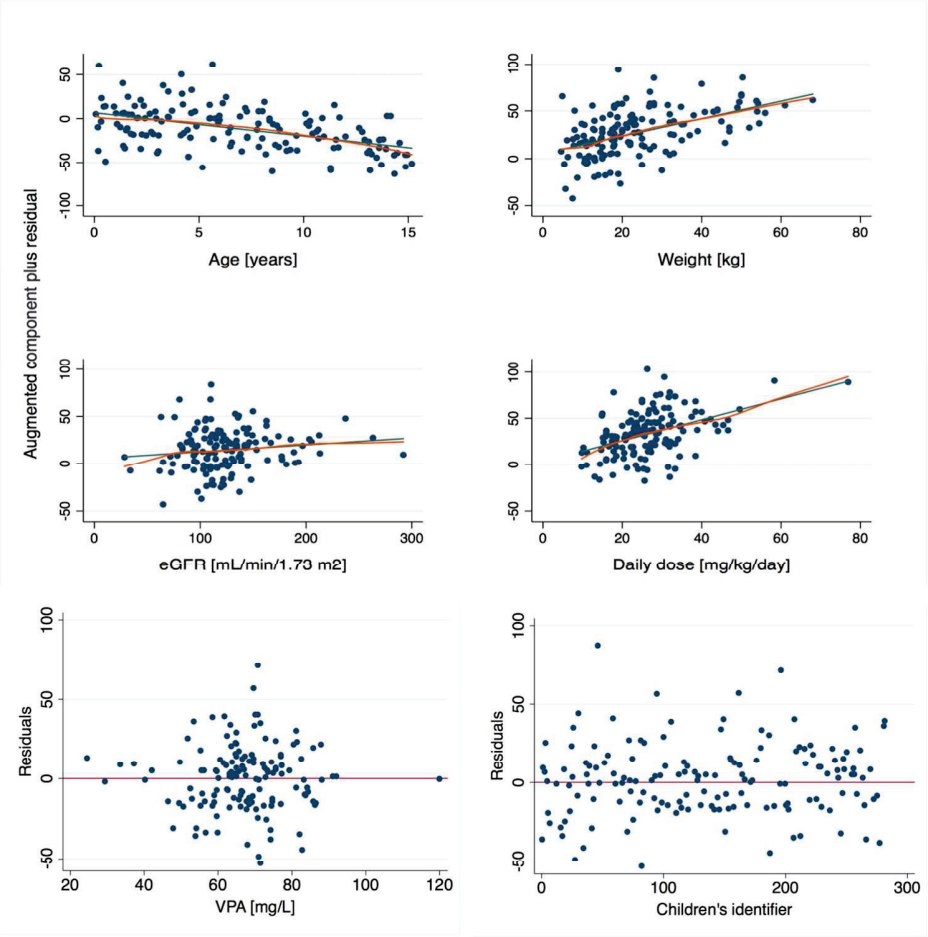
342x248mm (144 x 144 DPI)

Appendix 1 – Identification of potential outliers: two way scatters of serum VPA trough level depending on continuous explanatory variables (above) and distribution of dfbeta values (below).



595x793mm (72 x 72 DPI)

Appendix 2 – Assessment of linear relationship between serum VPA trough level and continuous explanatory variables: augmented component-plus-residuals plot (above); Assessment of heteroscedasticity: plot of residuals by serum VPA trough serum level estimated by the model (below, left); Assessment of independence of residuals: graph of residuals by children's identifier (below, right).



595x667mm (72 x 72 DPI)

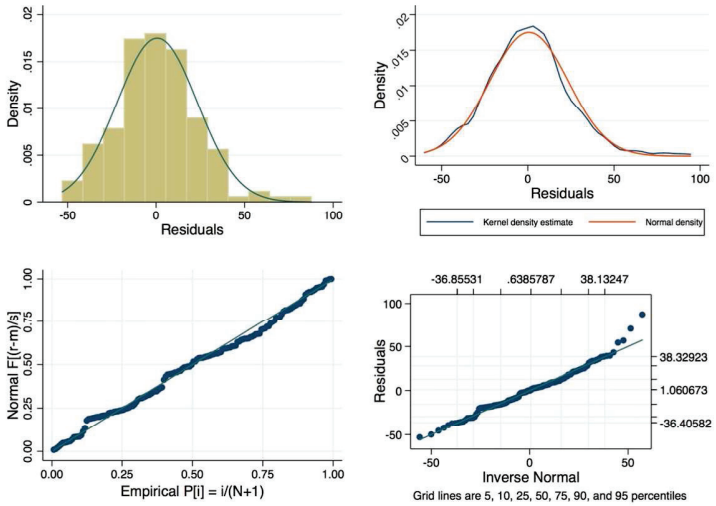
Appendix 3 – Matrix of Pearson's correlation coefficients (Model A)

	Age (years)	Weight (kg)	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	Daily dose (mg/kg/day)
Age (years)	1.0000[a] -[b] 182[c]			
Weight (kg)	**0.8563** **0.0000** 182	1.0000 - 182		
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	0.0761 0.3341 163	-0.0218 0.7828 163	1.0000 - 163	
Daily dose (mg/kg/day)	**-0.2217** **0.0026** 182	**-0.4342** **0.0000** 182	0.0470 0.5515 163	1.0000 - 182

[a]Pearson correlation coefficient; [b]level of statistical significance; [c]Sample size.
Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate through the Schwartz-Lyon formula

British Journal of Clinical Pharmacology

Appendix 4 – Graphical assessment of residual normal distribution.



595x793mm (72 x 72 DPI)

Appendix 5 – Influence of VPA oral dosage form on serum VPA trough level variance [mg/L]: multiple linear regression outputs of sensitivity analysis. Model A corresponds to a robust regression model (*i.e.* least squares regression) of the main model; **Model B** was run keeping outliers (n=5); **Model C** was run dropping Weight variable to assess possible influence of Age and Weight collinearity; **Model D** was run with multiple imputation for missing eGFR values.

Explanatory variables	Regression coefficients (SE)							
	Model A		Model B		Model C		Model D	
Age [years]	**-2.171****	**(0.877)**	**-2.280****	**(0.912)**	-0.505	(0.496)	-0.895	(0.919)
Weight [kg]	**0.911*****	**(0.321)**	**0.889*****	**(0.334)**	-		0.371	(0.342)
Sex [female]	3.924	(3.711)	5.242	(3.859)	3.531	(3.699)	2.833	(3.761)
eGFR [mL/min/1.73 m^2]	0.055	(0.048)	0.048	(0.050)	0.053	(0.050)	0.060	(0.054)
Daily dose [mg/kg/day]	**1.130*****	**(0.225)**	**1.132*****	**(0.234)**	**0.846*****	**(0.199)**	**0.977*****	**(0.240)**
Co-administered drug interaction	**-23.47*****	**(8.175)**	**-25.31*****	**(8.502)**	**-27.13*****	**(8.057)**	**-24.86*****	**(8.610)**
Administered VPA oral dosage form								
Microgranules vs Oral solution	2.829	(4.228)	2.323	(4.397)	**7.228***	**(4.215)**	5.088	(4.381)
EC-tablets vs Oral solution	-4.407	(11.93)	-3.734	(12.41)	20.82	(22.59)	10.21	(24.63)
ER-tablets vs Oral solution	13.12	(8.634)	13.71	(8.979)	**24.21*****	**(8.376)**	14.09	(8.936)
Constant	21.27**	(10.66)	24.13**	(11.09)	36.76***	(8.909)	28.19**	(11.44)
Observations	**146**		**146**		**141**		**155**	
R-squared	**0.247**		**0.238**		**0.238**		**-**	

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate through the Schwartz-Lyon formula; SE: Standard errors.
*** p<0.01, ** p<0.05, * p<0.1

British Journal of Clinical Pharmacology

3.4. Conception du protocole de l'essai clinique randomisé pour l'évaluation de la forme orale sur l'acceptabilité et l'observance du VPA et le recueil des données PK

La mise en place d'un essai randomisé contrôlé permet de recueillir avec un haut niveau de preuve des données non disponibles dans la littérature (*e.g.* observance, acceptabilité), et de s'affranchir des limites rencontrées avec l'utilisation des données de routine pour la construction du modèle PK pour l'évaluation de l'influence de la forme orale. Notamment, il permet :

- de recueillir l'ensemble des caractéristiques de l'enfant et de son traitement non disponibles en routine et susceptibles d'influencer les concentrations du VPA,
- de collecter des concentrations de VPA selon un schéma défini, à partir desquelles pourront être estimés avec précision les paramètres PK, et en particulier les paramètres d'absorption des différentes formes orales,
- de comparer l'acceptabilité et l'observance des formes orale du VPA au sein des différents groupes d'âge pédiatrique, et d'évaluer leur influence sur les concentrations du VPA,
- de recueillir les données d'efficacité et les effets indésirables qui permettront la construction du modèle PK-PD complet pour l'évaluation de l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice / risque du médicament,
- de randomiser les enfants entre les différentes formes orales du VPA adaptées au groupe d'âge pédiatrique afin de collecter des informations sur les formes comprimé LP et gastrorésistant, peu administrées en routine.

Les formes orales du VPA seront évaluées indépendamment dans chacun des groupes d'âges pédiatriques [1, 59], à l'exception des nouveau-nés. Seules les formes orales adaptées seront évaluées pour un groupe d'âge donné. Les comprimés gastrorésistants (11 mm) ont été considérés comme acceptables à partir de 6 ans, et les comprimés LP (18 mm) à partir de 12 ans. La solution orale est considérée comme inadaptée à la population des enfants en âge scolaire et des adolescents. Toutefois, au vu des pratiques courantes d'administration en pédiatrie (*cf.* § 3.3.2), nous avons choisi d'étudier la solution orale chez les enfants en âge scolaire.

Finalement, les formes orales étudiées en fonction du groupe d'âge pédiatrique sont les suivantes :

- nourrissons et tout-petits (28 jours - 23 mois) et enfants en âge préscolaire (24 mois - 5 ans) : solution orale et microgranules LP ;
- enfants en âge scolaire (6 - 11 ans) : solution orale, microgranules LP et comprimés gastrorésistants ;
- adolescents (12 - 18 ans) : microgranules LP, comprimés gastrorésistants et des comprimés LP.

3.4.1. Optimisation du design de l'étude pharmacocinétique

3.4.1.1. Principe et intérêts de l'optimisation de protocole pharmacocinétique en pédiatrie

La conception d'une étude PK chez l'enfant doit prendre en compte les précautions requises pour la population pédiatrique et définies dans les recommandations internationales ICH-E11 pour les essais cliniques pédiatriques [59]. En particulier, le volume de sang par prélèvement et le nombre de prélèvements doivent être limités et justifiés par les besoins du protocole. Parmi les méthodes préconisées par l'ICH pour limiter la quantité de sang prélevé, l'optimisation de protocole PK permet de réduire le nombre de prélèvements par enfant – idéalement 2 à 4 - en définissant différents schémas de prélèvement ; la contribution de chaque enfant permettra de déterminer l'ensemble du profil PK. La modélisation d'un protocole optimal permet de déterminer le schéma de prélèvement qui estimera avec un maximum de précision les paramètres PK, tout en fixant les conditions liées aux limites pratiques de l'étude. Les contraintes consistent à fixer *a priori* le nombre de sujets, le nombre maximum de prélèvements par sujets, l'intervalle de temps minimal entre deux prélèvements, etc.

3.4.1.2. Sélection des paramètres du modèle d'optimisation de protocole PK du VPA

L'optimisation de protocole PK du VPA a été calculée pour un nombre de 10 enfants par groupe d'âge et par forme orale étudiée, et un nombre maximal de 3 prélèvements par enfant. Les valeurs des paramètres PK entrés *a priori* dans le modèle ont été sélectionnés à partir de la littérature (*cf.* § 3.3.1) Pour rappel, seule l'étude de Chiron *et al.* fournissait des données d'absorption, uniquement pour les microgranules [51]. Par ailleurs, cette étude a inclus un

nombre important d'enfants (n = 81) appartenant à l'ensemble des groupes d'âge pédiatriques d'intérêt dans le cadre de notre étude (6 mois - 15 ans), et a été réalisée chez des enfants caucasiens [49]. Les paramètres PK estimés par Chiron *et al.* ont donc été sélectionnées pour la construction de notre modèle d'optimisation de protocole.

Les paramètres d'absorption n'étant disponibles que pour les microgranules (constante d'absorption ka = 0.44 h^{-1}), ceux des autres formes orales ont été extraits d'études PK réalisées chez l'adulte. Les données d'absorption chez l'adulte étaient toutefois également rares, hétérogènes et concernaient rarement le sujet caucasien [49, 60-62]. Le ka a été fixé à 2.64 h^{-1}, 1.57 h^{-1} et 0.20 h^{-1} respectivement pour la solution orale, les comprimés gastrorésistants, et les comprimés LP [61, 63].

Un plan d'optimisation de protocole PK a été défini pour chaque groupe d'âge pédiatrique et pour chacune des quatre formes orales étudiées. Le poids de l'enfant pour un groupe d'âge donné a été calculé au moyen de la formule APLS (poids en kg = (âge + 4) x 2) ; le poids déterminé à partir de l'âge médian du groupe a été utilisé pour calculer les paramètres PK du groupe d'âge. La dose entrée était de 30 mg/kg par administration en ligne avec le RCP du VPA et selon les posologies moyennes observées à l'HFME (*cf.* § 3.3.2). La formule pour le calcul de la clairance apparente (CL) du VPA a été déterminée à partir de la formule proposée par Chiron *et al.* [51] : la CL était reliée au poids par une relation allométrique dont l'exposant était de 0,44. La valeur moyenne de CL de la population et de l'étude était de 0.25 $l.h^{-1}$ et le poids moyen de 22,6 kg (Équation 1).

Équation 1 – Formule de calcul de la Clairance apparente (CL)

$$CL = 0.25 \times \left(\frac{weight}{22.6}\right)^{0.44}$$

De même, la formule de calcul du Volume de Distribution apparent (Vd) a été extraite de l'étude de Chiron et al, avec une valeur moyenne de Vd de 5.42 L/22.6 kg.

Équation 2 – Formule de calcul du Volume de Distribution apparent (Vd)

$$Vd = 5.42 \times \left(\frac{weight}{22.6}\right)^{1}$$

Les doses et les paramètres PK entrés *a priori* dans le modèle d'optimisation de protocole ont été calculés à partir de ces équations (Tableau 2).

Tableau 2 - Doses et paramètres PK du VPA entrés *a priori* dans le modèle d'optimisation de protocole pour chacun des groupes d'âge pédiatriques.

Groupe d'âge pédiatrique	Poids [kg]	Dose [mg]	CL [$L.h^{-1}.poids^{-1}$]	V_d [$L.poids^{-1}$]
Nourrissons et tout-petits	8	240	0.158	1.919
Enfants en âge préscolaire	16	480	0.215	3.837
Enfants en âge scolaire	26	780	0.266	6.235
Adolescents	36	1080	0.307	8.634

3.4.1.3. Modélisation des protocoles PK optimaux

Le protocole optimal a été déterminé au moyen du logiciel PFIM (PFIM 4.0 – The PFIM Group, Université Paris Diderot, Inserm) [64]. La structure du modèle PK était, d'après les données de la littérature (*cf.* § 3.3.1) :

- un compartiment,
- cinétique du premier ordre pour l'absorption et l'élimination,
- paramètres typiques du modèle: ka, CL, Vd,
- Variabilité inter-individuelle sur ka, CL, Vd
- état d'équilibre,
- intervalle de 12 heures entre deux administrations (τ ; *cf.* § 3.3.2).

Une forte variabilité interindividuelle de 70 % a été fixée pour le ka étant donné sa large variabilité interindividuelle, telle que décrite pour la PK du VPA [49]. La variabilité interindividuelle de CL et Vd a été estimée à 30 % d'après les informations disponibles dans la littérature (*cf.* § 3.3.2). Le modèle de variance de l'erreur résiduelle a été caractérisé par un coefficient de variation constant (σ_{inter}=0) et une variance résiduelle σ_{slope} de 0,1.

Nous avons sélectionné l'algorithme de Fedorov-Wynn. Cet algorithme, dérivé d'une matrice de Fisher, est le plus performant pour modéliser un protocole optimal avec un nombre limité de prélèvements par participant [64]. Nous avons autorisé un maximum de 3 prélèvements par enfant sur une période de 12 heures, avec intervalle minimal entre deux prélèvements

de 30 minutes. Le nombre d'enfants par groupe (*i.e.* par type de forme orale et par groupe d'âge pédiatrique) était fixé à 10.

Pour chaque forme orale de VPA et chaque groupe d'âge pédiatrique, deux protocoles optimaux ont été modélisés :

i. un schéma de prélèvement unique par groupe (« *Best one group* ») : le schéma optimal de prélèvement devait être le même pour l'ensemble du groupe - même forme orale et même groupe d'âge - de 10 enfants ;
ii. plusieurs schémas de prélèvement par groupe (« *Multiple groups* ») : différents schéma de prélèvement étaient autorisés pour optimiser le protocole, avec un nombre d'enfants par sous-groupes – de 1 à 10 - défini par le modèle.

Les protocoles optimaux modélisés sont présentés dans le Tableau 3 pour la solution orale, le Tableau 4 pour les microgranules, le Tableau 5 pour les comprimés gastrorésistants, et le Tableau 6 pour les comprimés LP.

La performance d'un schéma de prélèvement (*i.e.* sa capacité à estimer les paramètres PK avec un maximum de précision) est évaluée par l'intermédiaire du critère ϕ, qui augmente avec la performance du protocole. Le modèle (ii) à plusieurs schémas de prélèvement est le modèle le plus performant envisageable dans la limite des contraintes fixées (nombre de prélèvements, intervalle entre deux prélèvements, nombre d'enfants). S'il est difficilement applicable en pratique dans le cadre d'un essai clinique, il permet de déterminer la performance maximale ϕmax, et d'évaluer la perte de performance lors de l'utilisation de schémas de prélèvement plus contraignants (*e.g.* schéma de prélèvement unique par groupe, ou modèle (i)). Il permet donc de quantifier la perte de performance au profit d'un protocole plus facilement applicable en routine (Équation 3).

Tableau 3 – Protocoles optimaux modélisés pour la solution orale (3 prélèvements par enfant, 10 enfants par groupe d'âge)

	Nourrissons et tout-petits		**Enfants en âge préscolaire**		**Enfants en âge scolaire**		**Adolescent**	
Protocole optimal	(i) schéma unique	(ii) schéma multiple	(i) schéma unique	(ii) schéma multiple	(i) schéma unique	(ii) schéma multiple	(i) schéma unique	(ii) schéma multiple
Temps de prélèvements ou nombre de groupes	**0,5, 5, 11**	6 groupes	**0,5, 6, 11**	4 groupes	**0,5, 6, 11**	3 groupes	-	-
Perte de performance par rapport à ϕmax	*9,00 %*	-	*11,72 %*	-	*11,33 %*	-	-	-

Tableau 4 – Protocoles optimaux modélisés pour les microgranules (3 prélèvements par enfant, 10 enfants par groupe d'âge)

	Nourrissons et tout-petits		**Enfants en âge préscolaire**		**Enfants en âge scolaire**		**Adolescent**	
Protocole optimal	(i) schéma unique	(ii) schéma multiple	(i) schéma unique	(ii) schéma multiple	(i) schéma unique	(ii) schéma multiple	(i) schéma unique	(ii) schéma multiple
Temps de prélèvements ou nombre de groupes	**1,5, 7, 12**	3 groupes	**1,5, 7, 12**	3 groupes	**0,5, 2, 8**	4 groupes	**0,5, 2, 8**	4 groupes
Perte de performance par rapport à ϕmax	*0,80 %*	-	*2,50 %*	-	*3,61 %*	-	*2,93 %*	-

Tableau 5 – Protocoles optimaux modélisés pour les comprimés gastrorésistants (3 prélèvements par enfant, 10 enfants par groupe d'âge)

	Nourrissons et tout-petits		Enfants en âge préscolaire		Enfants en âge scolaire		Adolescent	
Protocole optimal	-	-	-	-	(i) schéma unique	(ii) schéma multiple	(i) schéma unique	(ii) schéma multiple
Temps de prélèvements ou nombre de groupes	-	-	-	-	**0,5, 2, 12**	3 groupes	**0,5, 2, 12**	5 groupes
Perte de performance par rapport à ϕmax	-	-	-	-	*8,40 %*	-	*8,62 %*	-

Tableau 6 – Protocoles optimaux modélisés pour les comprimés LP (3 prélèvements par enfant, 10 enfants par groupe d'âge)

	Nourrissons et tout-petits		Enfants en âge préscolaire		Enfants en âge scolaire		Adolescent	
Protocole optimal	-	-	-	-	-	-	(i) schéma unique	(ii) schéma multiple
Temps de prélèvements ou nombre de groupes	-	-	-	-	-	-	**2,5, 7, 12**	2 groupes
Perte de performance par rapport à ϕmax	-	-	-	-	-	-	*0,17 %*	-

Équation 3 – Calcul de la perte de performance d'un modèle de protocole PK optimal

$$Perte\ de\ performance\ du\ modèle\ (\%) = 1 - \frac{\phi\text{modèle}}{\phi\text{max}}$$

3.4.1.4. Sélection du protocole PK pour l'essai randomisé contrôlé

Afin d'améliorer la faisabilité de l'étude, et pour une perte consentie de performance du protocole sélectionné, nous avons choisi de définir un schéma unique de prélèvements pour l'ensemble des enfants recevant la même forme orale (*i.e.* quel que soit le groupe d'âge pédiatrique ; Tableau 7).

Tableau 7 – Schéma de prélèvement unique sélectionnés pour chacune des quatre formes orales du VPA étudiées (3 prélèvements par enfant, 10 enfants par groupe d'âge)

	Nourrissons et tout-petits	Enfants en âge préscolaire	Enfants en âge scolaire	Adolescent
Solution orale				
Schéma de prélèvement sélectionné		**0,5, 6, 11**		-
*Perte de performance**	*9,12%*	*11.72%*	*11.33%*	-
Microgranules				
Schéma de prélèvement sélectionné		**1,5, 7, 12**		
*Perte de performance**	*0.80%*	*2.50%*	*3.94%*	*5.27%*
Comprimés gastrorésistants				
Schéma de prélèvement sélectionné	-	-	**0,5, 2, 12**	
*Perte de performance**	-	-	*8.40%*	*8.62%*
Comprimés LP				
Schéma de prélèvement sélectionné	-	-	-	**2,5, 7, 12**
*Perte de performance**	-	-	-	*0.17%*

**par rapport au protocole optimal le plus performant (modèle (ii), ϕmax)*

OPTIMISATION DU DESIGN DE L'ÉTUDE PHARMACOCINÉTIQUE

La conception d'une étude PK chez l'enfant doit prendre en compte les contraintes liées à la population pédiatrique. En particulier, le volume de sang par prélèvement et le nombre de prélèvements doivent être limités et justifiés par les besoins du protocole. La modélisation d'un protocole optimal permet de déterminer le schéma de prélèvement qui estimera avec un maximum de précision les paramètres PK, tout en fixant les conditions liées aux limites pratiques de l'étude.

L'optimisation de protocole PK du VPA a été calculée pour un nombre de 10 enfants par groupe d'âge et par forme orale étudiée au sein du groupe, et un nombre maximal de 3 prélèvements par enfant. Les valeurs des paramètres PK entrés *a priori* dans le modèle ont été sélectionnés à partir de la littérature. Afin d'améliorer la faisabilité de l'étude, et pour une perte consentie de performance du protocole sélectionné, nous avons choisi de définir un schéma unique de prélèvements pour l'ensemble des enfants recevant la même forme orale.

3.4.2. Protocole d'essai randomisé contrôlé

⇨ ***Article 8 : Acceptability of valproate oral dosage forms in children: study protocol for a randomised controlled trial. Lajoinie A, Janiaud P, Gaillard S, Berthiller J, Arzimanoglou A, Henin E, Kassai B & EREMI Group. En cours de preparation (Trials).***

La publication d'un protocole de recherche est une pratique qui se développe, avec l'apparition de revues spécialisées dans ce domaine. Elle permet notamment de renforcer la validité interne des résultats de l'étude en publiant, avant la mise en place de l'étude, les choix méthodologiques définis *a priori* dans le protocole. À côté des registres en ligne d'essais cliniques (*e.g.* ClinicalTrials.gov), qui doivent désormais être renseignés de manière systématique, la publication du protocole est un exercice complémentaire qui permet de discuter et de justifier des choix méthodologiques effectués, et de présenter les sources utilisées pour justifier ces choix. Elle est donc une source d'information complémentaire et un outil intéressant lors de la conception d'un essai clinique. Enfin, pour les responsables du projet, elle permet de bénéficier des commentaires d'un reviewer indépendant.

Le protocole d'essai randomisé contrôlé présenté ci-après est en cours de préparation. Il sera proposé aux experts en épileptologie pédiatrique des principaux centres hospitalo-universitaires pédiatrique afin de valider sa faisabilité. En particulier, une enquête de faisabilité concernant la mesure des critères de jugement pour les différents groupes d'âge pédiatriques et le recrutement du nombre de sujets nécessaires sera réalisée.

Acceptability of valproate oral dosage forms in children: study protocol for a randomised controlled trial

A. Lajoinie[1,2*], P. Janiaud[2], S. Gaillard[1], A. Arzimanoglou[3], E. Henin[2,4], B. Kassai[1,2]

[1]Clinical Investigation Centre CIC-INSERM 1407, EPICIME, Department of Pharmacotoxicology, Hospices Civils de Lyon, France.

[2]Univ Lyon, Université Lyon 1, CNRS, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive UMR5558, F-69622 Villeurbanne, France.

[3]Department of Clinical Epileptology, of Sleep Disorders and of Functional Neurology in Children, University Hospitals of Lyon (HCL) and Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), INSERM U1028/CNRS UMR 5292, Lyon, France

[4]Calvagone, Liergues, France

**Submitting author & Corresponding author:*

Dr Audrey **Lajoinie**, PharmD - Centre d'Investigation Clinique Hospices Civils de Lyon/Inserm, EPICIME (Epidémiologie, Pharmacologie, Investigation Clinique et Information médicale, Mère-Enfant), UMR 5558/CNRS, Hôpital Femme Mère Enfant & Université de Lyon, Bâtiment les tilleuls, 59 boulevard Pinel 69003 Lyon

Mobile: +33 6 24 46 41 48

Fax number: +33 4 72 35 73 64

audrey.lajoinie@gmail.com

FOR PREVIEW ONLY

Keywords: randomised controlled trial, paediatrics, oral dosage form, acceptability, valproic acid, adherence, pharmacokinetics

Word Count: 3,626

Number of tables: 0

Number of figures: 1

ABSTRACT

Background

Given the high rate of non-adherence to antiepileptic drugs (AEDs) in children (12-35%), a major concern is to provide medicine that children are able and willing to comply to on long-term. Valproate (VPA), the most widely prescribed AED in the world, is available as an oral solution, enteric-coated (EC) or extended-release (ER) tablets, and ER microgranules. To date, no randomised controlled study compared the acceptability and adherence of all available VPA oral dosage forms, including tablets, or their influence on VPA efficacy and safety.

Methods

In this randomised open-label parallel arms French multicentre clinical study, our primary objective is to compare the caregiver/self-reported acceptability of suitable VPA oral dosage forms after one-month treatment within the 4-paediatric age, i.e. infants, preschool-age children, school-age children and adolescents, newly diagnosed with epilepsy initiating VPA. Acceptability will be measured using appropriate hedonic and/or visual analogic scale depending on the age group. For children who will be assigned to EC or ER-tablets, a 30-minute pill swallowing training will be offered. Secondary objectives are to compare dosage form adherence, to assess their influence on VPA long-term efficacy and safety, and to compare cost-effectiveness ratios of VPA oral dosage forms. We will explore the influence of patient and treatment characteristics on VPA oral dosage form acceptability and conduct a PK ancillary study to build a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model integrating acceptability and adherence profile.

Discussion

This is the first paediatric randomised controlled trial assessing the acceptability of various oral dosage forms in children with a chronic disease, and its influence on drug efficacy and safety. Measurement method for acceptability was selected based on previously conducted studies on medicine acceptability in children, which also prevents the use of a cross-over design and the inclusion of children with actual or history of long-term treatment. Finally, cost-effectiveness analysis, identification of patient and treatment characteristics influencing acceptability and PK/PD study will allow an overall study of oral dosage form suitability in children and the assessment of risk/benefit balance of the different available oral dosage forms considering clinical, economical and practical aspects.

FOR PREVIEW ONLY

Background

In paediatrics, the choice of the oral dosage form determines whether the prescribed medicine can be successfully administered to children. According to the European Medicine Agency (EMA) paediatric experts' reflexion, an appropriate oral dosage form for the children has to be safe (*e.g.* non-toxic excipients), well tolerated, easy to use (*i.e.* palatable and requiring minimal manipulations), transportable, should require minimal administration frequency, and have minimal impact on life-style [1, 2]. However, divergences of views between experts concerning advantages and suitability of the different oral forms in children remain [3].

Although liquid formulations are easy to swallow and adapted for paediatric use, it presents major disadvantages such as: important dose volume and frequency of administration, use of inappropriate excipients for children (*e.g.* glycols, alcohols) and high rate of sweeteners - highly problematic with ketogenic diet - multiple preparation steps increasing administration error risks, and low cost-effectiveness due to pharmacological development complexities and limited size of the paediatric market [4-13]. On the other hand, solid dosage forms (*e.g.* tablet, capsule, granules) have greater stability, can be formulated in a modified-release dosage form reducing administration frequency, ensure easy dose selection, have better transportability and ease of storage, and have reduced cost compared to liquids [1, 4, 9, 14, 15]. Recent randomised controlled trials have also concluded that appropriately sized solids were better accepted by children compared to liquid formulations, and preferred by parents [16-21].

Epilepsy is one of the most common neurologic disorders affecting children [1]. Given the high rate of non-adherence to antiepileptic drugs (AEDs) in children (12-35%), a major concern is to provide medicine that children are able and willing to comply to on long-term [9]. Valproate (VPA) is the most widely prescribed AED in the world and the recommended first choice treatment for any form of generalized epilepsy [22-24]. It is available as an oral solution, enteric-coated (EC) or extended-release (ER) tablets, and ER microgranules. In younger children, solution and microgranules seem to be more suitable compared to conventional tablets which are large (11 to 18 mm diameter). A first randomised American study compared acceptability of microgranules *versus* oral solution in 12 children with epilepsy [25]: microgranules were preferred by parents, mainly because of their ease of administration allowing children to self-medicate. Children also preferred microgranules because of better palatability (neutral taste). Another more recent non-randomised French study assessed children and parents' acceptability of microgranules in epileptic children over 3 years old [26]. Microgranules were better accepted by parents and children, and fewer difficulties were reported by parents to administer microgranules compared with the previously administered dosage form, presumed oral solution. It was also suggested that the number of epileptic seizures was reduced using microgranules compared with the solution.

FOR PREVIEW ONLY

To date, no randomised controlled study compared the acceptability and adherence of all available VPA oral dosage forms, including tablets, or their influence on VPA efficacy and safety. An unbiased assessment of the influence of oral dosage form on medicine adherence and clinical outcomes would require to consider PK parameters, more particularly absorption parameters, which are not available in the literature. We recently conducted an observational study to assess the influence of oral dosage forms on the VPA serum trough levels in 175 children from 0 to 15 years old (median: 6.5) using multiple regression models that included confounding factors known to influence the PK of VPA. ER-tablets increased the VPA trough level compared with oral solution (82 ± 7 *versus* 64 ± 3 mg/L) while microgranules and EC-tablets did not seem to influence the VPA serum concentration. This proof-of-principle study showed significant limits. Mainly, data on the delay between the sampling time and the last VPA administration to characterize the absorption phase parameter were missing. The proportion of children who received tablets was too small to allow a proper assessment. Lastly, less than a third of the VPA trough level variance was explained by our model, suggesting that other significant confounding factors should be considered.

Study aims

Our primary objective is to compare the acceptability of available suitable VPA oral dosage forms after one-month treatment within the 4 paediatric age groups defined by the EMA to select formulations of choice in this population [27] (i.e. (i) infants, (ii) preschool-age children, (iii) school-age children and (iv) adolescents) in children newly diagnosed with epilepsy initiating VPA.

Secondary objectives are to compare the adherence with the different VPA oral dosage forms, and to assess their influence on VPA long-term efficacy and safety. We will also compare cost-effectiveness ratios of VPA oral dosage form based on the acceptability results for effectiveness.

As part of exploratory objectives, we will study the influence of patient and treatment characteristics on VPA oral dosage form acceptability (*see Data collection*). In addition, a PK ancillary study will be implemented in order to build a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) model, integrating acceptability and adherence profile models and modelling their influence on PD outputs [28].

Methods

Trial design and visit schedule

This is a randomised open-label parallel arms national multicentre clinical trial. Children will be randomly assigned to one of the VPA oral dosage forms depending on their age group (*see Intervention*). This study will assess primary and secondary outcome variables at 1 month and every 3 months for a total duration of 10 months, or 4 follow-up visits after the inclusion/randomisation visit.

FOR PREVIEW ONLY

Participants, recruitment and randomisation

Recruitment will take place during outpatient consultations in study centres with the paediatric epileptologist investigator.

Eligible participants will be children from 1 month to 16 years old newly diagnosed with epilepsy and initiating oral VPA as their exclusive oral AED at inclusion. Parents/legal guardian will have to agree to their child participation to the study and sign informed consent. Children will have to assent for the study. This study will not include children with developmental disorders or mental retardation (*e.g.* autism), dysphagia, current or previous chronic illnesses requiring long-term medication, renal or hepatic failure. Patients will be allowed to participate to other research. We will report screening date and main reason for refusal of subjects who declined participation on an anonymous list.

Depending on the child's paediatric age group, four centrally computer-generated independent randomisations will assign one of the suitable VPA oral dosage form (*see Intervention*).

Description of the intervention

VPA oral dosage forms

After randomisation, children will receive their assigned VPA oral dosage form. VPA dosage regimen (posology and administration frequency) will be left to the investigator's discretion at the inclusion and during follow-up to correspond to real life routine practice.

We consider EC-tablets to be too large for less than 6 years old children (11 mm diameter), and ER-tablets for less than 12 years old children (18 mm diameter) [29]. Oral solution is expected to be not suitable with adolescent recommended dosage and life-style [27, 30]. Thus, (i) infants (1 month - 23 months) and (ii) preschool-age children (2-5 years old) will be assigned either oral solution or microgranules, (iii) school-age children (6-11 years old) either oral solution, microgranules or EC-tablets, and (iv) adolescents (12-16 years old) either microgranules, EC-tablets or ER-tablets.

Pill swallowing training

For children who will be assigned to EC or ER-tablets, a 30-minute pill swallowing training will be offered at the end of the inclusion visit with the investigator. The training will be performed by a skilled psychologist in a dedicated room, without parents or caregivers. It involves a series of several placebo pills, from sprinkle size to the size of the randomised tablet. This method has been successful tested in numerous countries, including in younger children – from 2 years old - and with very large sized tablets [17, 21, 31-33]. The procedure is now well described in the literature [34].

Children unable to swallow the tablet at the end of the training will be considered as non-adherent to the randomised oral dosage form. Another VPA dosage form will be selected by the investigator as in usual practice. The child will remain in the trial and outcome variables will be collected at each study follow-up visit to perform the Intention to Treat (ITT) analysis.

FOR PREVIEW ONLY

Data collection

Besides outcome variables (*see Outcome measurement*), the following data will be also collected and reported on the patient CRF at the inclusion visit: clinical and drug history, child and family sociodemographic information (age, sex, socioeconomic status, parental/caregiver marital status), nature of primary caregiver (*e.g.* mother, father, grand-mother), level of education and employment status, child anthropomorphic data (height, weight), nature of epilepsy, seizure type - based on the 2017 Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy (*i.e.* focal, generalized or unknown onset) [35] - and frequency. We will ask to children and/or caregivers to report health care use (mainly medical consultations, hospitalisations, laboratory tests and drugs used) at each study visit.

Outcome measurement

Primary outcome: acceptability at one-month treatment

The primary outcome of this study is the caregiver/self-reported child acceptability of the assigned VPA oral dosage forms after one-month treatment (*i.e.* first follow-up visit). Based on Modi *et al.* study on AED adherence, pattern of long-term acceptability is expected to be established by the first month of treatment [9].

We selected the most appropriate acceptability measurement method for each paediatric age group based on available literature and allowing sample size recruitment feasibility (*see sample size calculation*) [26, 36]. In infants and preschool-age children, respectively caregiver-reported and self-reported acceptability will be assessed using a 2-faces hedonic scale (good *versus* no good). In school-age children, we will use a 5-faces hedonic scale ranging from "*dislike very much*" to "*like very much*" (Figure 1). In adolescents, we will use a 10-cm visual analogic scale (VAS) from "very bad" to "very good".

Secondary outcomes

Secondary objectives will be measured at each of the study visits. They include caregiver/self-reported child acceptability at the second, third and fourth follow-up study visits, acceptability assessed by parents or primary caregivers, adherence over the first month of treatment and long-term adherence, and efficacy and safety outcomes.

Caregiver will assess child acceptability on VAS specific to their age group. Adherence over the first month of treatment will be measured using a patient diary; we will ask to children and/or caregivers to report every missing dose, administration failures, with reason(s) for administration failure (*e.g.* child refusal, vomiting), and administration errors (*e.g.* oral solution volume error). We will report adherence outcome as a percentage of prescribed dose taken and as the proportion of children with at least 90% adherence [37]. Long-term adherence will be assessed by caregivers and/or children after 10-month of treatment on a 4-modes categorical scale (high, moderate, mild nonadherence and near-perfect or perfect adherence) [9].

FOR PREVIEW ONLY

Caregivers and/or children will report seizure occurrence on patient diary. We will assess the efficacy through the reduction of seizure number and the number of seizure-free patients. We will also collect caregiver/self-reported global efficacy on a 10-cm VAS. The number of reported adverse events on the patient diary and/or to the investigator at study visits will allow to assess the safety.

We will determine incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for the different VPA oral dosage forms within each paediatric age group, based on caregiver/self-reported children acceptability as efficacy variable and direct medical costs. We will conduct the economic study from both French Health Insurance and patient point of view, over a 1-month and a 10-month time horizon. Direct medical costs will mainly include VPA treatment and other reimbursed drugs used, medical outpatient or inpatient visits, ambulatory or conventional hospitalisation, laboratory tests. Costs will be determined based on public price and reimbursement rate for the Health Insurance, and on excess to be paid and non-reimbursed medical costs for the patient perspective.

Statistical analysis and sample size

Analysis of the primary outcome and sample size calculation

This study is designed to independently evaluate acceptability within each of the four paediatric age groups with a statistical significance threshold established at 0.05. The principal analysis of the primary outcome will correspond to an ITT analysis; a per protocol analysis will however be presented and discussed.

In infant and preschool-age children (2-faces hedonic scale), we will analyse acceptability as a binary variable, comparing proportion of children who accept the assigned dosage form. In school-age children (5-faces hedonic scale), we will convert results into a continuous variable ranging from 0 to 10 (2 points per face, from 0 for "*dislike very much*" to 10 "*like very much*"). In adolescents, we will directly use the score of the 10-cm VAS. We will compare categorical data using χ^2 test, and continuous data with one-way ANOVA.

To determine sample size, we made our assumption from Motte *et al.* results for microgranules and oral solution [26], and formulated our own hypothesis for tablets due to the absence of evidence. In infant group and preschool-age children group, we assumed 40% children having good acceptability using oral solution compared to 80% with microgranules; a sample size of 22 children (n_{total}=44) in each group is needed to detect a difference with 80% power at a two-sided 5% significance level. In school age children, 3 comparisons will be performed at a two-sided 1.7% significance level each to ensure a 5% total significance level. A total of 24 children per group (n_{total}=72) will allow to assess the hypothesis of microgranules and EC-tablets (score of 8 ± 1.5 and 7 ± 1.5, respectively) superiority on oral solution (5 ± 1.5), and non-inferiority of EC-tablets compared to microgranules (non-inferiority margin of 5%), with 80% power. In the same way, a number of 24 adolescents per group (n_{total}=72) is needed to show ER and EC-tablets (8 ± 1.5 and 7 ± 1.5) superiority on microgranules (5 ± 1.5), and non-inferiority of ER-tablets compared to EC-tablets (non-inferiority margin of 5%), with 80% power.

FOR PREVIEW ONLY

173 ***Analysis of the secondary and exploratory outcomes***

174 We will describe children and primary caregiver characteristics and outcome variables as numbers and
175 percentages for binary variables, and mean and standard deviation (SD) if normally distributed, or as
176 median and interquartile range (IQR) otherwise for continuous variables. Statistical significance
177 threshold will be established at 0.05. We will compare categorical data using χ^2 or Fisher's exact, and
178 continuous data with one-way ANOVA, t-test or Mann–Whitney test, as appropriate.

179 **Risks and benefits for participating patients**

180 VPA has been used in routine practice in children with epilepsy for decades, and has a well-known
181 efficacy and safety profile. All studied VPA oral dosage forms are currently authorized and available
182 on the marked. For participants, the present study will allow to assess the acceptability of VPA oral
183 dosage form, as the choice of the most appropriate oral dosage form is challenging for paediatrician
184 and caregivers. A concern could be the safety of solid dosage used by younger children. However,
185 administration of solid dosage forms is not among the reasons reported in the literature for aspiration
186 or choking in the paediatric population [38]. In addition, only children from 6 years old will be
187 assigned to VPA EC-tablets, and the largest ER-tablets will be restricted to adolescents. Pill-
188 swallowing training will also ensure that the child can properly swallow the solid; falling that, child
189 will be considered as non-adherent and receive a suitable dosage form.

190 Risks associated with drawing blood samples are negligible thanks to the PK optimal design (*see*
191 *Ancillary pharmacokinetic study)*, but must be taken into account for young children. There is no risk
192 associated with measurement of the other study outcomes (examination and surveys).

193 To conclude, the risk associated with this biomedical research is limited and controlled.

194 **Exploratory objectives and ancillary study**

195 ***Influence of children and treatment characteristics on acceptability***

196 Multivariate regression models will assess the influence of patient and treatment characteristics on
197 dosage form acceptability. Studied patient-specific factors will include age/paediatric age group, sex,
198 sociodemographic status, parental marital status, nature and employment status of the primary
199 caregiver, seizure type and frequency at the inclusion, epilepsy type. Treatment-specific factors will
200 include, beside the dosage form, the number of required additional AED during the first-month, the
201 dosage regimen and need for administration at school, and the quantity to be administered.

202 ***Ancillary pharmacokinetic study***

203 Ten consecutive children per paediatric age group - infants, preschool-age children, school-age
204 children and adolescent - will be enrolled into an ancillary PK study.

205 We developed an optimal design methodology to determine the blood sampling schedule allowing the
206 most precise estimation of PK parameters accounting for practical and ethical constraints in
207 paediatrics [39]. We fixed a number of 10 children per age group and per oral dosage form, and a
208 maximum of 3 blood samples per child.

FOR PREVIEW ONLY

We performed a literature review to identify PK parameters values to be set *a priori* in the model. Among most relevant published PK studies on VPA in children [40-48], only Chiron *et al.* provide proper absorption parameters, but only for microgranules (absorption rate constant k_a=0.44 h^{-1}) [41]. Based on sparse absorption parameters available from adult studies, we set k_a at 2.64 h^{-1}, 1.57 h^{-1} and 0.20 h^{-1} respectively for oral solution, EC-tablets and ER-tablets [49, 50]. Others PK parameters were extracted from Chiron's study as it included high number of Caucasian children from a wide age range (6 months - 15 years). Apparent clearance (CL) was related to body weight by an allometric model with an exponent 0.44 (typical value of 0.25 $l.h^{-1}$ for a population mean weight of 22.6 kg). In the same way, with an exponent of 1, we calculated the apparent volume of distribution (V_d) of each age group based on the typical value of 5.42 L/22.6 kg.

Optimal design was determined using PFIM software (PFIM 4.0 – The PFIM Group , Université Paris Diderot - Inserm), using the Fedorov-Wynn algorithm [51] for a 1-compartment 1st order absorption and elimination, with k_a, CL, V_d, steady-state, 12h interval time between 2 administrations (τ) as fixed parameters. We set a high inter-individual variability of 70% for the k_a, given the uncertainty of its value and the naturally high variability expected with oral formulations [52], and an inter-individual variability of 30% for CL and V_d. We fixed the constant coefficient of variation (σ_{inter}) of model of the residual error variance at 0 and σ_{slope} at 0.1.

Based on optimal design modelled for each paediatric age group, we selected the most unique blood sampling schedule in order to ensure the feasibility of the PK study, with an acknowledge loss of performance (<10%). Thus, the final selected optimal design for blood sampling schedule in concerned age groups is:

i. for oral solution (infants, preschool and school-age): 0.5, 6, 12 h after administration;
ii. for microgranules (infants, preschool, school-age and adolescents): 1.5, 7, 12 h after administration;
iii. for EC-tablets (school-age and adolescents): 0.5, 2, 12 h after administration;
iv. for ER-tablets (adolescents): 2.5, 7, 12 h after administration.

VPA serum concentrations will be analysed using nonlinear mixed effects modelling to develop a population PK/PD model based on data collected in this study. We will test for an influence of the administered oral dosage form on PD through the simulation of acceptability, adherence, administration errors effects on model input parameters (*e.g.* dose, frequency of administration) [28].

Discussion

This is the first paediatric randomised controlled trial assessing the acceptability of various oral dosage forms in children with a chronic disease, and its influence on drug efficacy and safety. We chose to study epilepsy disease as it is a frequent disorder in children, requiring a long-term treatment, and is particularly subject to medicine acceptability to ensure its efficacy. We designed this study with the support of results and discussion of a non-randomised study on VPA dosage form acceptability [26]

FOR PREVIEW ONLY

244 and exploratory randomised trials conducted in healthy children [20, 53]. These studies allowed to
245 assess the suitability of the tools to measure acceptability depending on the paediatric age group. In
246 addition, we learned from Riet Nales *et al.* study that previous experience of oral drug administration
247 can influence dosage form acceptability [20], preventing the use of a cross-over design and the
248 inclusion of children with actual or history of long-term treatment.
249 A main challenge was to select a primary outcome between acceptability and adherence, as
250 acceptability is expected to improve adherence. However, numerous confounding factors influence
251 medicine adherence and self-reported acceptability outcome would more closely reflect children
252 satisfaction with their treatment [54, 55]. We chose patient diary method to measure adherence
253 although Medication Event Monitoring System (MEMS) is considered as the gold standard. It allows
254 recording date, time, and frequency of pill bottle openings, and provides a long-term adherence
255 measurement in real time [56]. However, beside non-negligible malfunction rates (5-20%) and high
256 cost, the main limit of MEMS within the scope of our study is to not indicate the actual success of the
257 administration. In addition, MEMS are not water-resistant and manufacturers do not guaranty their
258 function with liquid formulation. Knowing the weakness of diary method, we have reduced limited
259 acceptability assessment using diary to the first month treatment, which is expected to be sufficient to
260 establish acceptability profile of the dosage form [9]. Long-term acceptability will be assessed using a
261 VAS done at study visits.
262 Another main contribution of this study is to perform PK study of VPA for each of the marketed
263 dosage forms. Such data will allow the development and the validation of a proper PK/PD model to
264 simulate the influence of oral dosage form on the efficacy/safety balance of the medicine, considering
265 both pharmaceutical and active drug features. Such a model is a proof-of-concept of an in-silico tool to
266 guide the choice of most appropriate dosage forms for children, as part of paediatric drug development
267 process, or in current practice.
268 Lastly, the cost-effectiveness analysis will allow a real-life assessment of assumptions made from an
269 observational study that the use of solid dosage forms would be associated with important savings
270 compared to liquids [57]. All direct medical costs - not only the drug costs – will be considered in this
271 analysis.

References

272 1. Guet A., Moutard M.L. [New treatments of epilepsy in infancy]. Archives de pediatrie :
273 organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. **14**, 1041-4 (2007).
274 2. World Health Organization. Report of the informal expert meeting on dosage forms of
275 medicines for children. WHO Headquarters, Geneva: Switzerland, 2009.
276 3. Lajoinie A., Henin E., Kassai B. [Oral formulation of choice for children]. Archives de
277 pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. **22**, 877-85 (2015).

FOR PREVIEW ONLY

278 4. Salunke S., Hempenstall J., Kendall R., *et al.* European Paediatric Formulation Initiative's
279 (EuPFI) 2nd conference commentary--Formulating better medicines for children. International journal
280 of pharmaceutics. **419**, 235-9 (2011).
281 5. Nahata M.C. Lack of pediatric drug formulations. Pediatrics. **104**, 607-9 (1999).
282 6. Schirm E., Tobi H., de Vries T.W., Choonara I., De Jong-van den Berg L.T. Lack of
283 appropriate formulations of medicines for children in the community. Acta Paediatr. **92**, 1486-9
284 (2003).
285 7. Matsui D.M. Drug compliance in pediatrics. Clinical and research issues. Pediatric clinics of
286 North America. **44**, 1-14 (1997).
287 8. Dajani A.S. Adherence to physicians' instructions as a factor in managing streptococcal
288 pharyngitis. Pediatrics. **97**, 976-80 (1996).
289 9. Modi A.C., Rausch J.R., Glauser T.A. Patterns of nonadherence to antiepileptic drug therapy
290 in children with newly diagnosed epilepsy. Jama. **305**, 1669-76 (2011).
291 10. Bigeard L. The role of medication and sugars in pediatric dental patients. Dental clinics of
292 North America. **44**, 443-56 (2000).
293 11. Pawar S., Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of
294 excipients. Paediatric drugs. **4**, 371-9 (2002).
295 12. Mattar M.E., Markello J., Yaffe S.J. Inadequacies in the pharmacologic management of
296 ambulatory children. The Journal of pediatrics. **87**, 137-41 (1975).
297 13. Lajoinie A., Valla F.V., Kassai B., Group E. Risk of medication error administering
298 ciprofloxacin oral suspension in children. Eur J Clin Pharmacol. **71**, 769-70 (2015).
299 14. Nunn T., Williams J. Formulation of medicines for children. British journal of clinical
300 pharmacology. **59**, 674-6 (2005).
301 15. Ansah E.K., Gyapong J.O., Agyepong I.A., Evans D.B. Improving adherence to malaria
302 treatment for children: the use of pre-packed chloroquine tablets vs. chloroquine syrup. Tropical
303 medicine & international health : TM & IH. **6**, 496-504 (2001).
304 16. Yeung V.W., Wong I.C. When do children convert from liquid antiretroviral to solid
305 formulations? Pharm World Sci. **27**, 399-402 (2005).
306 17. Garvie P.A., Lensing S., Rai S.N. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to
307 improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. Pediatrics. **119**,
308 e893-9 (2007).
309 18. Spomer N., Klingmann V., Stoltenberg I., *et al.* Acceptance of uncoated mini-tablets in young
310 children: results from a prospective exploratory cross-over study. Archives of disease in childhood. **97**,
311 283-6 (2012).
312 19. Thomson S.A., Tuleu C., Wong I.C., *et al.* Minitablets: new modality to deliver medicines to
313 preschool-aged children. Pediatrics. **123**, e235-8 (2009).

FOR PREVIEW ONLY

314 20. Van Riet-Nales D.A., De Neef B.J., Schobben A.F., *et al.* Acceptability of different oral
315 formulations in infants and preschool children. Archives of disease in childhood. (2013).
316 21. Czyzewski D.I., Runyan R.D., Lopez M.A., Calles N.R. Teaching and maintaining pill-
317 swallowing in HIV-infected children. AIDS Reader. **10**, 88-95 (2000).
318 22. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years
319 of clinical experience. CNS drugs. **16**, 695-714 (2002).
320 23. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in
321 primary and secondary care
322 24. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M., *et al.* The SANAD study of effectiveness of
323 valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded
324 randomised controlled trial. Lancet. **369**, 1016-26 (2007).
325 25. Cloyd J.C., Kriel R.L., Jones-Saete C.M., *et al.* Comparison of sprinkle versus syrup
326 formulations of valproate for bioavailability, tolerance, and preference. The Journal of pediatrics. **120**,
327 634-8 (1992).
328 26. Motte J., Pedespan J.M., Sevestre M., Chiron C., Groupe A.M.E. [Acceptability and tolerance
329 of sodium valproate, a new sustained-action granule formulation, in monotherapy for epileptic
330 children from 3 years old]. Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie.
331 **12**, 1533-9 (2005).
332 27. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection
333 paper: formulations of choice for the paediatric population, 2006; EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.
334 28. Henin E., Tod M., Trillet-Lenoir V., *et al.* Pharmacokinetically based estimation of patient
335 compliance with oral anticancer chemotherapies: in silico evaluation. Clin Pharmacokinet. **48**, 359-69
336 (2009).
337 29. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Draft:
338 Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2011;
339 EMA/CHMP/QWP/180157/2011.
340 30. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline
341 on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013;
342 EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2.
343 31. Patel A., Jacobsen L., Jhaveri R., Bradford K.K. Effectiveness of pediatric pill swallowing
344 interventions: a systematic review. Pediatrics. **135**, 883-9 (2015).
345 32. Meltzer E.O., Welch M.J., Ostrom N.K. Pill swallowing ability and training in children 6 to
346 11 years of age. Clin Pediatr (Phila). **45**, 725-33 (2006).
347 33. Walco G.A. A behavioral treatment for difficulty in swallowing pills. Journal of behavior
348 therapy and experimental psychiatry. **17**, 127-8 (1986).
349 34. Blount R.L., Dahlquist L.M., Baer R.A., Wuori D. A brief, effective method for teaching
350 children to swallow pills. Behavior Therapy. **15**, 381-7 (1984).

FOR PREVIEW ONLY

351 35. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., *et al.* Operational classification of seizure types by the
352 International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and
353 Terminology. Epilepsia. (2017).
354 36. Davies E.H., Tuleu C. Medicines for children: a matter of taste. The Journal of pediatrics. **153**,
355 599-604, e1-2 (2008).
356 37. Vrijens B., Goetghebeur E. Comparing compliance patterns between randomized treatments.
357 Control Clin Trials. **18**, 187-203 (1997).
358 38. Michele T.M., Knorr B., Vadas E.B., Reiss T.F. Safety of chewable tablets for children. J
359 Asthma. **39**, 391-403 (2002).
360 39. Food, Drug Administration H.H.S. International Conference on Harmonisation; guidance on
361 E11 clinical investigation of medicinal products in the pediatric population; availability. Notice. Fed
362 Regist. **65**, 78493-4 (2000).
363 40. Ding J., Wang Y., Lin W., *et al.* A population pharmacokinetic model of valproic acid in
364 pediatric patients with epilepsy: a non-linear pharmacokinetic model based on protein-binding
365 saturation. Clin Pharmacokinet. **54**, 305-17 (2015).
366 41. Chiron C. Therapeutic follow-up observational study and population kinetics ancillary study
367 of valproate microgranules (Micropakine® SR) in patients aged between 6 months and 15 years
368 suffering from epilepsy. VAPOP Study. (2009).
369 42. Hall K., Otten N., Johnston B., *et al.* A multivariable analysis of factors governing the steady-
370 state pharmacokinetics of valproic acid in 52 young epileptics. J Clin Pharmacol. **25**, 261-8 (1985).
371 43. Cloyd J.C., Fischer J.H., Kriel R.L., Kraus D.M. Valproic acid pharmacokinetics in children.
372 IV. Effects of age and antiepileptic drugs on protein binding and intrinsic clearance. Clin Pharmacol
373 Ther. **53**, 22-9 (1993).
374 44. Desoky E., Fuseau E., Din Amry S., Cosson V. Pharmacokinetic modelling of valproic acid
375 from routine clinical data in Egyptian epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol. **59**, 783-90 (2004).
376 45. Jiang D.C., Wang L., Wang Y.Q., *et al.* Population pharmacokinetics of valproate in Chinese
377 children with epilepsy. Acta Pharmacol Sin. **28**, 1677-84 (2007).
378 46. Serrano B.B., Garcia Sanchez M.J., Otero M.J., *et al.* Valproate population pharmacokinetics
379 in children. J Clin Pharm Ther. **24**, 73-80 (1999).
380 47. Botha J.H., Gray A.L., Miller R. A model for estimating individualized valproate clearance
381 values in children. J Clin Pharmacol. **35**, 1020-4 (1995).
382 48. Jankovic S.M., Milovanovic J.R., Jankovic S. Factors influencing valproate pharmacokinetics
383 in children and adults. Int J Clin Pharmacol Ther. **48**, 767-75 (2010).
384 49. Bano G., Gupta S., Gupta K.L., Raina R.K. Pharmacokinetics of valproic acid after
385 administration of three oral formulations in healthy adults. J Assoc Physicians India. **38**, 629-30
386 (1990).

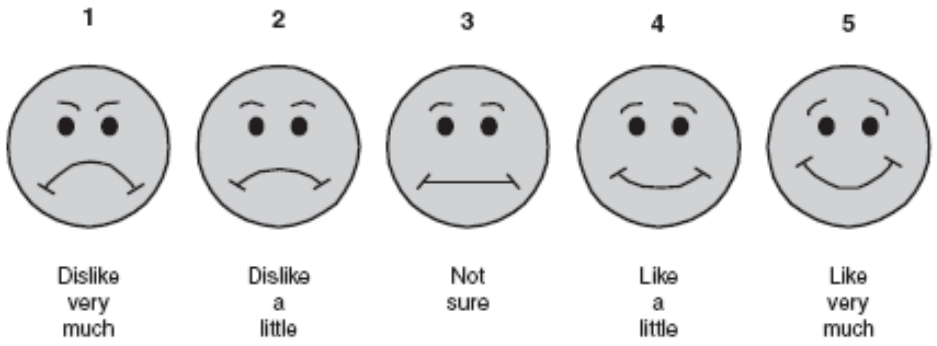
FOR PREVIEW ONLY

387 50. Fujii A., Yasui-Furukori N., Nakagami T., *et al.* Comparative in vivo bioequivalence and in
388 vitro dissolution of two valproic acid sustained-release formulations. Drug Des Devel Ther. **2**, 139-44
389 (2009).
390 51. Bazzoli C., Retout S., Mentre F. Design evaluation and optimisation in multiple response
391 nonlinear mixed effect models: PFIM 3.0. Comput Methods Programs Biomed. **98**, 55-65 (2010).
392 52. Battino D., Estienne M., Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in
393 paediatric patients. Part I: Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide.
394 Clin Pharmacokinet. **29**, 257-86 (1995).
395 53. Klingmann V., Spomer N., Lerch C., *et al.* Favorable acceptance of mini-tablets compared
396 with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. The Journal of pediatrics.
397 **163**, 1728-32 e1 (2013).
398 54. Arzimanoglou A., Ben-Menachem E., Cramer J., *et al.* The evolution of antiepileptic drug
399 development and regulation. Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape. **12**, 3-
400 15 (2010).
401 55. Beghi E., Messina P., Pupillo E., *et al.* Satisfaction with antiepileptic drugs in children and
402 adolescents with newly diagnosed and chronic epilepsy. Epilepsy Res. **100**, 142-51 (2012).
403 56. Ingerski L.M., Hente E.A., Modi A.C., Hommel K.A. Electronic measurement of medication
404 adherence in pediatric chronic illness: a review of measures. The Journal of pediatrics. **159**, 528-34
405 (2011).
406 57. Lajoinie A., Henin E., Kassai B., Terry D. Solid oral forms availability in children: a cost
407 saving investigation. British journal of clinical pharmacology. **78**, 1080-9 (2014).
408

FOR PREVIEW ONLY

FIGURES

Figure 1 - Five-faces hedonic scale for acceptability measurement in school age children (6-11 years old)



FOR PREVIEW ONLY

4. DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce travail de thèse a porté sur l'évaluation des avantages et des inconvénients des différentes formes pharmaceutiques orales chez l'enfant et l'évaluation de l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice / risque clinique et globale (aspects économiques, pratiques et logistiques) du médicament en pédiatrie.

4.1. Prendre en compte la forme pharmaceutique dans l'évaluation de la balance bénéfice / risque du médicament

Une première difficulté de ce travail était de conclure sur les avantages et les inconvénients des différentes formes orales à partir des données disponibles dans la littérature. En effet, si les recommandations des autorités et des experts sont unanimes vis-à-vis des qualités que doit posséder une forme orale pour être adaptée à l'usage pédiatrique [5, 25, 65], l'évaluation des différentes formes orales disponibles en pratique courante a conduit à des résultats discordants et difficiles à interpréter. L'âge de l'enfant, son contexte familial, sa pathologie ou encore sa culture peuvent expliquer ces discordances. Par ailleurs, les formes orales disponibles se diversifient (*e.g.* formes solides à avaler directement, à reconstituer, à mâcher) et nécessitent des évaluations indépendantes. Enfin, la prise en compte de l'acceptabilité d'une forme orale par l'enfant dans le cadre de l'évaluation d'un médicament destiné à l'usage pédiatrique est récente. Les études disponibles sur ce sujet sont encore rares et les premiers essais cliniques publiés montrent les limites des outils méthodologiques utilisés (*e.g.* méthodes de mesure de l'acceptabilité, plan d'expérience adapté), qui doivent encore être évalués et optimisés. La

méta-analyse Cochrane proposée dans le cadre de ce travail de thèse est la première méta-analyse portant sur l'évaluation de l'acceptabilité et de l'observance des formes orales en pédiatrie. Elle est la méthode la mieux adaptée pour l'analyse des résultats discordants d'essais cliniques et l'étude des facteurs pouvant expliquer ces discordances. Par ailleurs, elle permettra une mise à jour régulière dans ce domaine de recherche où les études se multiplient.

4.2. Avantages et limites liées à l'utilisation des données d'un Système d'Information Hospitalier dans le cadre de la recherche

Le manque de données PK du VPA dans la littérature nous a conduit à collecter nos propres données. En effet, les nombreuses études PK disponibles chez l'enfant ou chez l'adulte ne tiennent pas compte de la forme orale administrée et n'ont pas estimé les paramètres d'absorption. Il est désormais bien connu que la forme pharmaceutique modifie la pharmacocinétique du médicament et, par conséquent, peut influencer son efficacité et sa toxicité [30]. Le problème du manque de données sur la PK des médicaments en pédiatrie est généralisable à une large majorité des médicaments utilisés chez l'enfant [30]. Se pose également le problème du manque d'évaluation PK des formes solides en pédiatrie, qui étaient jusqu'à récemment considérées comme inadaptées à la population pédiatrique.

La base de données de l'étude EREMI (*cf.* § 2.7) permet de disposer en temps quasi-réel (mise à jour automatisée mensuelle) des données d'administration et des caractéristiques des patients renseignées dans le SIH pour l'ensemble des enfants hospitalisés au moins 3 jours à l'HFME. Les données d'autres bases ont également été agrégées dans la base EREMI (*e.g.* Thériaque, laboratoires de biologie de l'hôpital, Pharmacovigilance).

Grâce à l'utilisation du SIH, la base EREMI permet de s'affranchir d'un certain nombre de limites des données des bases médico-administratives (*e.g.* bases de données de l'Assurance Maladie : Échantillon généraliste de bénéficiaires EGB, Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie SNIIRAM). Ces limites incluent notamment la complexité et les erreurs de codage, les biais de renseignement liés à la finalité tarifaire de ces données, les difficultés et les délais d'accès, ou encore l'absence de données anthropomorphiques [66]. Par ailleurs, la base EREMI présente l'avantage de collecter les données des administrations

effectivement réalisées (*i.e.* indiquées comme effectuées par les infirmières), à l'inverse des données de prescription. Toutefois, nous avons été confrontés aux limites liées à l'utilisation secondaire de données renseignés en pratique courante pour d'autres finalités que celles de la recherche.

La première difficulté était liée à la faisabilité de l'utilisation des données du SIH dans le cadre de notre étude. Seule une faible proportion des enfants ayant bénéficié d'un dosage du VPA à l'HFME ont été hospitalisés au moins 3 jours ; les dosages étaient donc réalisés principalement dans le cadre d'hospitalisations de jour (*e.g.* pour bilan), ou de consultations. Une recherche des informations manquantes dans le SIH a donc été nécessaire pour disposer d'une cohorte de patients suffisante.

Une deuxième limite à l'utilisation des données du SIH, non spécifique à notre étude, était la qualité des données disponibles concernant les examens biologiques réalisés à l'hôpital. En effet, si la prescription informatisée fait partie intégrante de la pratique médicale (Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé), et est par conséquent correctement renseignées dans le SIH, les temps de prélèvement et les dates et heures de dernière administration du VPA n'étaient que très rarement complétés en pratique courante. La posologie administrée et le poids du patient au moment du prélèvement étaient également le plus souvent manquants et / ou erronés - ces données ont donc été extraites de la base EREMI. Les données de biologie collectées en routine sont un outil précieux pour la recherche en pharmacoépidémiologie. Toutefois, la charge de travail et le manque de sensibilisation du personnel soignant à la recherche rendent difficile l'amélioration de la qualité des données renseignées, en particulier lorsque celles-ci ne concernent pas directement les bonnes pratiques du circuit du médicament.

Enfin, l'utilisation du SIH ne permet pas de disposer des données cliniques des patients. Si un couplage avec le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permettrait d'orienter sur la nature de l'épilepsie, il ne permet pas de connaitre la sévérité ni les manifestations cliniques associées, et notamment la fréquence des crises. À ce jour, les outils pour explorer le texte libre des dossiers médicaux sont en cours de développement.

4.3. Utiliser des outils de la modélisation et de la simulation pour l'évaluation de l'influence de la forme orale

L'objectif du modèle proposé dans le cadre de ce travail de thèse était de ne plus considérer les caractéristiques PK / PD du principe actif et celles de la forme orale de manière indépendante, mais de mettre en regard l'ensemble des éléments liés au médicament dans une balance bénéfice / risque globale.

Bien que les données recueillies dans la littérature et collectées en routine dans le cadre de ce travail de thèse aient apporté des informations indispensables à la conception du modèle, elles n'ont pas pu être utilisées pour sa construction. En particulier, si l'influence de la forme orale sur l'acceptabilité, l'observance du traitement ou encore les erreurs d'administration pouvaient être simulées, la construction du modèle nécessite des données PK de qualité et de précision suffisante, en particulier pour les paramètres d'absorption. Dans ce contexte, la mise en place d'un essai clinique randomisé contrôlé s'est avéré nécessaire pour collecter les données d'intérêt, incluant les données PD. Les données de cet essai clinique serviront à la fois à la construction du modèle et à sa validation. Notre perspective est de proposer un concept de modèle validé et transposable à d'autres principes actifs pour guider la sélection de la forme orale la mieux adaptée pour une population pédiatrique donnée, en amont du développement, ou en pratique courante.

5. CONCLUSION

Le choix d'une forme pharmaceutique orale adaptée à la population pédiatrique est un défi pour les professionnels de santé dans la pratique courante, et pour les laboratoires pharmaceutiques lors du développement du médicament. Dans la première partie de ce travail de thèse, nous avons analysé les recommandations des autorités et des experts concernant les critères de choix d'une forme pharmaceutique destinée à l'usage pédiatrique, et mis en lumière les discordances entre les résultats des quelques études observationnelles et interventionnelles disponibles à ce jour. Cette revue de la littérature, ainsi que la réalisation d'études au sein de notre hôpital pédiatrique, nous ont permis d'évaluer les difficultés méthodologiques rencontrées dans le domaine de recherche encore très récent qu'est l'étude de l'acceptabilité des formes orales en pédiatrie. Dans le cadre de la construction d'un modèle pour l'évaluation de l'influence de la forme orale sur la balance bénéfice/risque du médicament, nous avons également été confrontés aux difficultés liées à l'utilisation de données de routine. Ces difficultés nous ont conduit à l'élaboration d'un protocole d'essai clinique randomisé contrôlé, dont la conception a été enrichie par l'expérience acquise au cours de la première partie de ce travail de thèse.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, *et al.* Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. Drugs. 2014;74(16):1871-89.
2. Kozarewicz P. Regulatory perspectives on acceptability testing of dosage forms in children. International journal of pharmaceutics. 2014;469(2):245-8.
3. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations--getting to the heart of the problem. International journal of pharmaceutics. 2005;300(1-2):56-66.
4. Cram A, Breitkreutz J, Desset-Brethes S, Nunn T, Tuleu C, European Paediatric Formulation I. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. International journal of pharmaceutics. 2009;365(1-2):1-3.
5. Salunke S, Hempenstall J, Kendall R, Roger B, Mroz C, Nunn T, *et al.* European Paediatric Formulation Initiative's (EuPFI) 2nd conference commentary--Formulating better medicines for children. International journal of pharmaceutics. 2011;419(1-2):235-9.
6. European Medicines Agency, 10-year Report to the European Commission - General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. 2016; EMA/231225/2015.
7. Cruz-Arrieta E. Pill-swallowing Training : A Brief Pediatric Oncology Report. Anglais. 2008;15(7):49.

8. Periodic Survey #44 Patient Compliance with Prescription Regimens. American Academy of Pediatrics. Disponible en ligne : https://www.aap.org/en-us/professional-resources/Research/Pages/PS44_Executive_Summary_PatientCompliancewithPrescriptionRegimens.aspx (Consulté le 02 février 2017).

9. Davies EH, Tuleu C. Medicines for children: a matter of taste. J Pediatr. 2008;153(5):599-604, e1-2.

10. Milne CP, Bruss JB. The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. Clin Ther. 2008;30(11):2133-45.

11. Venables R, Batchelor H, Hodson J, Stirling H, Marriott J. Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population. International journal of pharmaceutics. 2015;480(1-2):55-62.

12. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. Clin Ther. 1984;6(5):592-9.

13. Salunke S, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1-A need assessment study. International journal of pharmaceutics. 2012;435(2):101-11.

14. Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: part 2 - the pilot version. International journal of pharmaceutics. 2013;457(1):310-22.

15. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. JAMA. 2003;290(7):905-11.

16. Healy D. Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. Psychother Psychosom. 2003;72(2):71-9.

17. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. Lancet. 2004;363(9418):1341-5.

18. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, *et al.* Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric

antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2007;297(15):1683-96.

19. Johnson TN. The problems in scaling adult drug doses to children. Arch Dis Child. 2008;93(3):207-11.

20. Janiaud P, Lajoinie A, Cour-Andlauer F, Cornu C, Cochat P, Cucherat M, *et al.* Different treatment benefits were estimated by clinical trials performed in adults compared with those performed in children. J Clin Epidemiol. 2015;68(10):1221-31.

21. Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design. Pediatr Res. 2015;77(1-1):2-9.

22. European Medicines Agency, 5-year Report to the European Commission - General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. 2012; EMA/428172/2012.

23. Guet A, Moutard ML. [New treatments of epilepsy in infancy]. Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 2007;14(8):1041-4.

24. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. British journal of clinical pharmacology. 2005;59(6):674-6.

25. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013; EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2.

26. Klingmann V, Spomer N, Lerch C, Stoltenberg I, Fromke C, Bosse HM, *et al.* Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. J Pediatr. 2013;163(6):1728-32 e1.

27. Van Riet-Nales DA, De Neef BJ, Schobben AF, Ferreira JA, Egberts TC, Rademaker CM. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. Arch Dis Child. 2013.

28. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Draft: Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2011; EMA/CHMP/QWP/180157/2011.

29. McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, Helden E. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. J Pediatr. 1997;130(2):266-73.

30. Batchelor HK, Marriott JF. Formulations for children: problems and solutions. British journal of clinical pharmacology. 2015;79(3):405-18.

31. Czyzewski DI, Runyan RD, Lopez MA, Calles NR. Teaching and maintaining pill-swallowing in HIV-infected children. AIDS Reader. 2000;10(2):88-95.

32. Garvie PA, Lensing S, Rai SN. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. Pediatrics. 2007;119(4):e893-9.

33. Blount RL, Dahlquist LM, Baer RA, Wuori D. A brief, effective method for teaching children to swallow pills. Behavior Therapy. 1984;15(4):381-7.

34. Walco GA. A behavioral treatment for difficulty in swallowing pills. Journal of behavior therapy and experimental psychiatry. 1986;17(2):127-8.

35. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en ligne : www.handbook.cochrane.org (Consulté le 13 mars 2017).

36. Modi AC, Rausch JR, Glauser TA. Patterns of nonadherence to antiepileptic drug therapy in children with newly diagnosed epilepsy. JAMA. 2011;305(16):1669-76.

37. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guerin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. Neurology. 2008;71(20):1572-8.

38. Faught RE, Weiner JR, Guerin A, Cunnington MC, Duh MS. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. Epilepsia. 2009;50(3):501-9.

39. Arzimanoglou A, Ben-Menachem E, Cramer J, Glauser T, Seeruthun R, Harrison M. The evolution of antiepileptic drug development and regulation. Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape. 2010;12(1):3-15.

40. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. CNS drugs. 2002;16(10):695-714.

41. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, (2012).

42. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, *et al.* The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007;369(9566):1016-26.

43. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. Paediatric drugs. 2006;8(2):113-29.

44. Motte J, Pedespan JM, Sevestre M, Chiron C, Groupe AME. [Acceptability and tolerance of sodium valproate, a new sustained-action granule formulation, in monotherapy for epileptic children from 3 years old]. Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 2005;12(10):1533-9.

45. Venables R, Batchelor H, Hodson J, Stirling H, Marriott J. Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population. (1873-3476 (Electronic)).

46. Cloyd JC, Kriel RL, Jones-Saete CM, Ong BY, Jancik JT, Remmel RP. Comparison of sprinkle versus syrup formulations of valproate for bioavailability, tolerance, and preference. J Pediatr. 1992;120(4 Pt 1):634-8.

47. Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, Scharpe SL, Hatfield GM, Lambert WE. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. Clin Chem Lab Med. 2004;42(11):1228-55.

48. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5):487-97.

49. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I: Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. Clin Pharmacokinet. 1995;29(4):257-86.

50. Ding J, Wang Y, Lin W, Wang C, Zhao L, Li X, *et al.* A population pharmacokinetic model of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: a non-linear pharmacokinetic model based on protein-binding saturation. Clin Pharmacokinet. 2015;54(3):305-17.

51. Chiron C. Therapeutic follow-up observational study and population kinetics ancillary study of valproate microgranules (Micropakine® SR) in patients aged between 6 months and 15 years suffering from epilepsy. VAPOP Study. 2009.

52. Hall K, Otten N, Johnston B, Irvine-Meek J, Leroux M, Seshia S. A multivariable analysis of factors governing the steady-state pharmacokinetics of valproic acid in 52 young epileptics. J Clin Pharmacol. 1985;25(4):261-8.

53. Cloyd JC, Fischer JH, Kriel RL, Kraus DM. Valproic acid pharmacokinetics in children. IV. Effects of age and antiepileptic drugs on protein binding and intrinsic clearance. Clin Pharmacol Ther. 1993;53(1):22-9.

54. Desoky E, Fuseau E, Din Amry S, Cosson V. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol. 2004;59(11):783-90.

55. Jiang DC, Wang L, Wang YQ, Li L, Lu W, Bai XR. Population pharmacokinetics of valproate in Chinese children with epilepsy. Acta Pharmacol Sin. 2007;28(10):1677-84.

56. Serrano BB, Garcia Sanchez MJ, Otero MJ, Buelga DS, Serrano J, Dominguez-Gil A. Valproate population pharmacokinetics in children. J Clin Pharm Ther. 1999;24(1):73-80.

57. Botha JH, Gray AL, Miller R. A model for estimating individualized valproate clearance values in children. J Clin Pharmacol. 1995;35(10):1020-4.

58. Jankovic SM, Milovanovic JR, Jankovic S. Factors influencing valproate pharmacokinetics in children and adults. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010;48(11):767-75.

59. Food, Drug Administration HHS. International Conference on Harmonisation; guidance on E11 clinical investigation of medicinal products in the pediatric population; availability. Notice. Fed Regist. 2000;65(242):78493-4.

60. Reed RC, Meinhold J, Dutta S, Liu W, Qiu Y. What do the suffixes--XR, ER, Chrono, Chronosphere--really mean as it pertains to modified-release antiepileptic drugs? J Clin Pharm Ther. 2010;35(4):373-83.

61. Bano G, Gupta S, Gupta KL, Raina RK. Pharmacokinetics of valproic acid after administration of three oral formulations in healthy adults. J Assoc Physicians India. 1990;38(9):629-30.

62. Dutta S, Reed RC. Distinct absorption characteristics of oral formulations of valproic acid/divalproex available in the United States. Epilepsy Res. 2007;73(3):275-83.

63. Fujii A, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Niioka T, Saito M, Sato Y, *et al.* Comparative in vivo bioequivalence and in vitro dissolution of two valproic acid sustained-release formulations. Drug Des Devel Ther. 2009;2:139-44.

64. Bazzoli C, Retout S, Mentre F. Design evaluation and optimisation in multiple response nonlinear mixed effect models: PFIM 3.0. Comput Methods Programs Biomed. 2010;98(1):55-65.

65. European Medicines Agency. Reflection paper formulations of choice for the paediatric population. 2006; EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.

66. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? Rev Med Interne. 2015;36(6):411-7.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaires distribués aux infirmières des différents services pédiatriques de l'HFME, exemple de l'endocrinologie pédiatrique (Article 4)

Administration de formes orales chez l'enfant de moins de 6 ans

Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon

Service d'Endocrinologie pédiatrique

Ce questionnaire a été conçu par le Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique des HCL en lien avec l'étude EREMI (Relation entre Effets Indésirables médicamenteux et prescription sans/hors AMM chez l'enfant, Projet ANSM), à laquelle participe votre unité de soins depuis novembre 2013.

*Ce questionnaire a pour objectif de mieux comprendre les difficultés liées à **l'administration des médicaments chez les jeunes enfants (< 6 ans)** que vous rencontrez quotidiennement dans votre pratique courante, au sein de votre unité de soins.*

Administration des gélules préparées par la pharmacie

*Ces gélules sont préparées par la pharmacie de l'hôpital à la demande du médecin, lorsqu' **aucun sirop ou comprimé commercialisé n'existe pour répondre à la dose prescrite par le médecin**. Dans votre service, ces gélules sont principalement : hydrocortisone, propranolol, baclofène,…*

1. Selon vous, à partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ces gélules ?
(Mettez une croix sur l'échelle)

0 an — 5 ans — 10 ans

2. Selon vous, en-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ces gélules car (*plusieurs réponses possibles*):

- ☐ il refuse d'avaler, mâche la gélule, recrache la gélule
- ☐ il vomit
- ☐ il fait des fausses routes, s'étouffe
- ☐ Autre : ______

3. Si l'enfant n'est pas capable d'avaler les gélules, que faites-vous :
(NB : il n'existe pas d'autre forme orale adaptée pour ces médicaments préparés par la pharmacie)

☐ Vous ouvrez la gélule
Dans quoi diluez-vous la poudre: ______

☐ Autre : ______

4. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec ces gélules préparées par la pharmacie ?

☐ oui ☐ non

1/5

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (1/2):

Les questions suivantes concernent les 6 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

	Solupred® 5 et 20mg *(prednisolone)*	**Proglicem® 25mg** *(diazoxide)*	**Phloroglucinol OROD® 80mg** *(phloroglucinol)*
	comprimé orodispersible, diamètre : 8 mm	gélule, longueur : 17 mm	comprimé orodispersible, diamètre: 10 mm
1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé? *(Mettez une croix sur l'échelle)*	0 an — 5 ans — 10 ans	0 an — 5 ans — 10 ans	0 an — 5 ans — 10 ans
2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car : *(plusieurs réponses possibles)*	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : ______	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : ______	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : ______
3. Pensez-vous que les enfants < 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé?	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non

2/5

Administration de comprimés ou gélules commercialisés (2/2):

Les questions suivantes concernent les 3 médicaments sous forme de comprimés ou gélules les plus souvent administrés dans votre unité de soins:

	Flucortac® 50µg *(fluticasone)*	**Beflavine® 10mg** *(vitamine B12)*	**Specialfoldine® 5mg** *(acide folique)*
	comprimé sécable longueur : 8 mm	comprimé enrobé diamètre : 8 mm	comprimé thermoformé diamètre : 6 mm
1. A partir de quel âge un enfant est-il capable d'avaler ce comprimé? *(Mettez une croix sur l'échelle)*	0 an — 5 ans — 10 ans	0 an — 5 ans — 10 ans	0 an — 5 ans — 10 ans
2. En-dessous de cet âge, l'enfant ne peut pas avaler ce comprimé car : *(plusieurs réponses possibles)*	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____	☐ il refuse d'avaler, mâche, recrache ☐ il vomit ☐ il fait des fausses routes ☐ Autre : _____
3. Pensez-vous que les enfants < 6 ans reçoivent correctement leur traitement avec ce comprimé?	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non	☐ oui ☐ non

Concernant l'administration des 3 comprimés du tableau précédant : Flucortac, Beflavine, Spéciafoldine

1. **Si l'enfant n'est pas capable d'avaler ces comprimés, pour administrer la dose prescrite :**
   - ☐ **Vous écrasez le comprimé :**
     - **Dans quoi diluez-vous le broyat:** _____
   - ☐ **Vous coupez le comprimé**
   - ☐ Autre : _____
2. **Si l'enfant est capable d'avaler ces comprimés :**
   Le plus souvent, donnez-vous :
   - ☐ **le comprimé entier**
   - ☐ **le comprimé coupé, car** ***(plusieurs réponses possibles)*** **:**
     - ☐ **la dose prescrite nécessite de couper le comprimé**
     - ☐ **le comprimé est trop gros pour que l'enfant puisse l'avaler entier**
     - ☐ **Autre :** _____
3. **Comment coupez-vous les comprimés :**
   - ☐ **manuellement**
   - ☐ **avec un couteau**
   - ☐ **avec un coupe-comprimé**
   - ☐ **Autre :** _____
4. **Autres commentaires sur l'administration de ces comprimés :**

_____

_____

Manipulation des formes orales

Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous manipulez des formes orales (exemples : ouverture des gélules, broyage ou section des comprimés, mélange avec un aliment), concernant la validité ou la sécurité de ces manipulations :

☐ oui ☐ non

Si oui,

De quel type de système d'information s'agit-il :

- ☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins
- ☐ un document en ligne, un site internet
- ☐ la pharmacie
- ☐ Autre : _____

Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

☐ oui ☐ non

Cet outil est-il adapté à vos besoins :

☐ oui ☐ non

Administration de solutions injectables par voie orale

Dans votre service, ces solutions injectables administrées par voie orale sont principalement : chlorure de sodium, chlorure de potassium

1. L'administration de ces solutions injectables aux enfants de moins de 6 ans est:

☐ Facile

☐ Difficile car l'enfant *(plusieurs réponses possibles)* :

- ☐ Refuse d'avaler le liquide (goût, texture, odeur), recrache le liquide
- ☐ Vomit
- ☐ Autre : _____

2. Comment administrez-vous ces solutions injectables :

☐ Directement

☐ Après avoir mélangé la solution injectable dans une boisson ou un aliment

Dans ce cas, dans quoi diluez-vous la solution: _____

☐ Autre : _____

3. En général, pensez-vous que les enfants de moins de 6 ans reçoivent correctement leur traitement (bonne dose au bon moment) avec les solutions injectables données par voie orale ?

☐ oui ☐ non

4. Disposez-vous d'un outil d'information pour vous guider lorsque vous injecter des formes injectables par voie orale ?

☐ oui ☐ non

Si oui,

4.1. De quel type de système d'information s'agit-il :

- ☐ un document informatique ou papier spécifique à votre unité de soins, créé pour vos besoins
- ☐ un document en ligne, un site internet
- ☐ la pharmacie
- ☐ Autre : _____

4.2. Consultez-vous régulièrement cet outil lorsque vous manipulez des formes orales :

☐ oui ☐ non

4.3. Cet outil est-il adapté à vos besoins :

☐ oui ☐ non

5. Pouvez-vous citer 3 médicaments injectables (ou familles de médicaments) pour lesquels l'administration par voie orale est contre-indiquée ou déconseillée ?

5.1. _____ ☐ **contre-indiquée** ☐ **déconseillée**

5.2. _____ ☐ **contre-indiquée** ☐ **déconseillée**

5.3. _____ ☐ **contre-indiquée** ☐ **déconseillée**

5/5