

# Ontwikkeling van een valaciclovir drank voor kinderen: lessons learned



ZonMW GGG congres, 15-4-2021

*Sessie: Ook op de kleintjes letten: over geneesmiddelenonderzoek bij kinderen"*

---

Prof. Dr. David Burger  
ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog  
[David.burger@radboudumc.nl](mailto:David.burger@radboudumc.nl)

**Radboudumc**mc  
Center for Infectious Diseases

---

# Disclosure DM Burger

| (potentiële)<br>belangenverstrengeling                                                                                                                                                 | Geen/zie hieronder        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Voor bijeenkomst mogelijk<br>relevante relaties met<br>bedrijven                                                                                                                       | Geen                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of<br/>onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere<br/>vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, nl.</li></ul> | ZonMW projectnr 113201004 |

---

# Dankbetuiging

Dr Diane Bastiaans  
Dr Angela Colbers  
Corinne Gerhardt  
Prof. Dr Arjan Lankester  
Miriam Pein-Hackelbusch  
Riet Strik-Albers  
Nicole Vink, MSc  
Prof. Dr Adilia Warris  
Dr Gertrude Zeinstra

Dr Jan-Jaap Boelens  
Dr Michiel van der Flier  
Claudia Heijens, MSc  
Dr Caroline Lindemans  
Oscar Smeets, MSc  
Kirsten Velthoven-Graafland  
Jolanda Vogelzang, MSc  
Carli Wilmer, MSc

ZonMW (Esther Dalhuisen-Suurland/Harald Moonen)



# “It takes a whole village to raise a child”



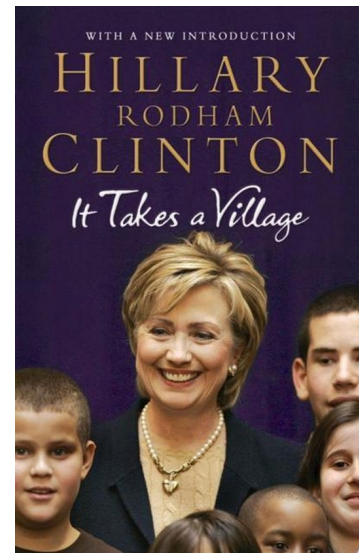
## Subsidieaanvraag / Application

Dossier nummer / Dossier number: 40-41500-98-9019

DEFINITIEF

### Algemene gegevens / General Information

|                                                                             |   |                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Programma / Programme                                                       | : | Priority Medicines Kinderen                                                                                          |
| Subsidieronde / Subsidy round                                               | : | Subsidieaanvraag Priority Medicines Kinderen                                                                         |
| Projecttitel / Project title                                                | : | A new paediatric formulation of valacyclovir for the prophylaxis and treatment of VZV and HSV infections in children |
| Projecttaal / Project language                                              | : | Engels / English                                                                                                     |
| Geplande startdatum / Planned start date                                    | : | 01-09-2010 ←                                                                                                         |
| Geplande duur / Planned duration                                            | : | 48 maanden / months                                                                                                  |
| Datum indienen / Date of application                                        | : | 30-01-2010                                                                                                           |
| Projecttype / Project type                                                  | : | Toegepast onderzoek / Applied research                                                                               |
| Vervolg eerder ZonMw-project / Continuation previously funded project ZonMw | : | Nee / No                                                                                                             |



---

# Probleemstelling

- Seroprevalentie varicella zoster virus (VZV) is 20% (1<sup>e</sup> jaar) tot 90% (5 jaar oud); waterpokken is i.h.a. een ongevaarlijke infectie.
- Seroprevalentie herpes simplex virus (HSV) is ca 20-30% (5 jaar oud); primaire infectie (stomatitis) i.p. asymptomatisch zijn.
- De situatie is geheel anders bij kinderen die chemotherapie of beenmergtransplantatie moeten ondergaan; reactivatie of primaire infectie met VZV of HSV kan levensbedreigende infecties veroorzaken en er is daarom een indicatie voor antivirale profylaxe.
- Daarnaast treedt neonatale HSV infectie op 2-3/100.000 pasgeborenen welke levensbedreigend kan zijn en waarvoor antivirale therapie nodig is.

---

## Antivirale therapie/profylaxe bij VZV/HSV

- Aciclovir i.v. voor behandeling in ziekenhuis
- Aciclovir p.o. heeft slechte en variabele biologische beschikbaarheid
- Valaciclovir = prodrug van aciclovir met betere en meer betrouwbare absorptie
- Echter: registratie vanaf 12 jaar & geen kinderformulering valaciclovir beschikbaar...
- Er zijn wel filmomhulde tabletten van 250 en 500mg
- Adviesdosering VZV/HSV profylaxe: 20mg/kg 3dd (kinderformularium)

# Info uit Zelitrex® bijsluiter (FDA)

## 2.3 Extemporaneous Preparation of Oral Suspension

Ingredients and Preparation per USP-NF: VALTREX Caplets 500 mg, cherry flavor, and Suspension Structured Vehicle USP-NF (SSV). Valacyclovir oral suspension (25 mg/mL or 50 mg/mL) should be prepared in lots of 100 mL.

Prepare Suspension at Time of Dispensing as Follows:

- Prepare SSV according to the USP-NF.
- Using a pestle and mortar, grind the required number of VALTREX 500 mg Caplets until a fine powder is produced (5 VALTREX Caplets for 25 mg/mL suspension; 10 VALTREX Caplets for 50 mg/mL suspension).
- Gradually add approximately 5 mL aliquots of SSV to the mortar and triturate the powder until a paste has been produced. Ensure that the powder has been adequately wetted.
- Continue to add approximately 5 mL aliquots of SSV to the mortar, mixing thoroughly between additions, until a concentrated suspension is produced, to a minimum total quantity of 20 mL SSV and a maximum total quantity of 40 mL SSV for both the 25 mg/mL and 50 mg/mL suspensions.
- Transfer the mixture to a suitable 100 mL measuring flask.
- Transfer the cherry flavor\* to the mortar and dissolve in approximately 5 mL of SSV. Once dissolved, add to the measuring flask.
- Rinse the mortar at least 3 times with approximately 5 mL aliquots of SSV, transferring the rinsing to the measuring flask between additions.
- Make the suspension to volume (100 mL) with SSV and shake thoroughly to mix.
- Transfer the suspension to an amber glass medicine bottle with a child-resistant closure.
- The prepared suspension should be labeled with the following information "Shake well before using. Store suspension between 2° to 8°C (36° to 46°F) in a refrigerator. Discard after 28 days."

\*The amount of cherry flavor added is as instructed by the suppliers of the cherry flavor.

1. Geen gestandaardiseerde bereiding
2. Stabiliteitsgegevens te beperkt voor opslag
3. Niet geconserveerd
4. Smaak (VAL = bitter)?
5. Geen bio-equivalentiestudie gedaan
6. Beperkte PK studie bij kinderen ✓



---

# Wat was ons plan?

- Fase 0: ontwikkeling van een drank (oplossing) geschikt voor flexibele dosering, acceptabele smaak, niet-toxische hulpstoffen, acceptabele stabiliteit (min. 6 maanden)
- Fase 1: bioequivalentie onderzoek bij gezonde volwassen proefpersonen t.o.v. valaciclovir tablet
- Fase 2: PK studie in beenmergtransplantatie kinderen van valaciclovir drank vs aciclovir i.v.
- Fase 3: implementatie

---

## Fase 0

# A new paediatric formulation of valaciclovir: development and bioequivalence assessment

Diane E T Bastiaans,<sup>1</sup> Carli M Bartels-Wilmer,<sup>1,2</sup>  
Angela P H Colbers,<sup>1</sup> Claudia A W Heijens,<sup>3,4</sup>  
Kirsten Velthoven-Graafland,<sup>1</sup>  
Oscar S N M Smeets,<sup>5</sup> Nicole Vink,<sup>1</sup>  
Veroniek E M Harbers,<sup>6</sup> Adilia Warris,<sup>7</sup>  
David M Burger<sup>1</sup>

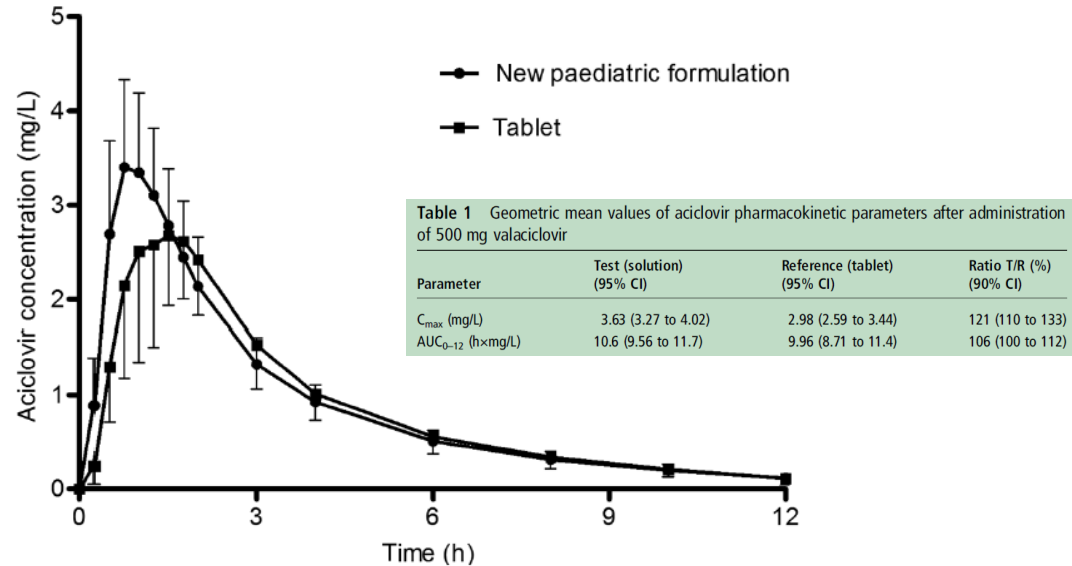
*Arch Dis Child* 2016;**101**:971–972.  
doi:10.1136/archdischild-2015-310266

---

## Fase 0: lessons learned

- Verkrijgbaarheid grondstof was onbetrouwbaar (soms >6 maanden levertijd); last van onoplosbare onzuiverheid
- Zeer uitgebreid schema voor stabiliteitsonderzoek met veel variabelen (tijd, temperatuur, licht, concentratie valaciclovir, oplosmiddel, conserveermiddel, smaak)
- Geen goed onderscheid tussen oriënterend en formeel houdbaarheidsonderzoek
- Niet voldoende aandacht voor communicatie tussen onderzoekers & productieafdeling
- Beperkte ervaring binnen onze ziekenhuisapothek
- Door tijdsdruk zijn stappen parallel gezet die beter sequentieel hadden kunnen blijven
- Prototype drank was klaar voor BE-onderzoek maar bleek na 1 maand niet stabiel....
- Terug naar de tekentafel

# Fase 1: bio-equivalentie studie



**Figure 1** Mean (+SD) plasma concentration time profile of the new valaciclovir solution and the reference formulation (tablet) after administration of 500 mg valaciclovir.

---

# Fase 1: smaak testen (1)



British Journal of Clinical  
Pharmacology

Br J Clin Pharmacol (2017) **83** 2789–2797 2789

## PAEDIATRIC CLINICAL PHARMACOLOGY

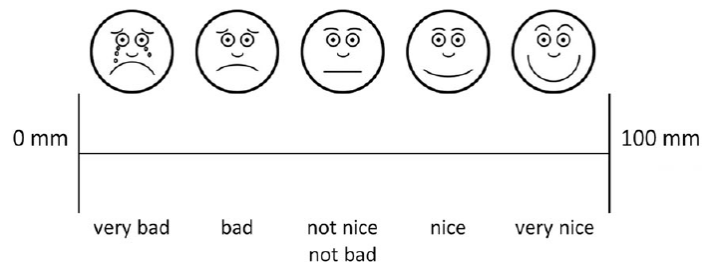
### *In vivo* and *in vitro* palatability testing of a new paediatric formulation of valaciclovir

**Correspondence** Diane E.T. Bastiaans, Department of Pharmacy, Catharina Hospital, Eindhoven, The Netherlands. Tel.: +31 40 239 8795; Fax: +31 40 239 8385; E-mail: [diane.bastiaans@catharinaziekenhuis.nl](mailto:diane.bastiaans@catharinaziekenhuis.nl)

**Received** 24 February 2017; **Revised** 28 June 2017; **Accepted** 23 July 2017

Diane E. T. Bastiaans<sup>1,\*</sup> , Laura I. Immohr<sup>2</sup>, Gertrude G. Zeinstra<sup>3</sup>, Riet Strik-Albers<sup>4</sup>, Miriam Pein-Hackelbusch<sup>5</sup>, Michiel van der Flier<sup>4</sup>, Anton F. J. de Haan<sup>6</sup>, Jaap Jan Boelens<sup>7</sup>, Arjan C. Lankester<sup>8</sup>, David M. Burger<sup>1</sup>  and Adilia Warris<sup>9</sup>

# Fase 1: smaak testen (2)

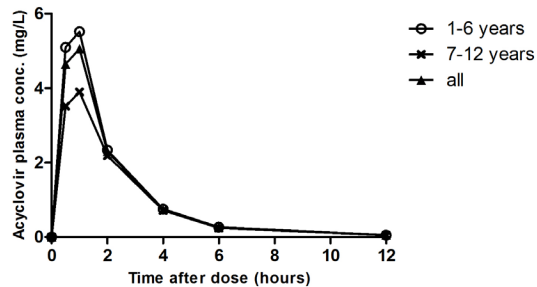
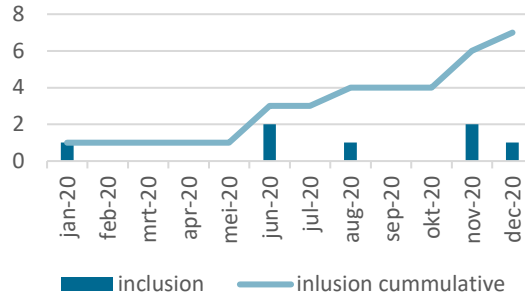


| Baseline characteristics<br>(median, range) | Children<br>n = 20 | Parents<br>n = 20 |
|---------------------------------------------|--------------------|-------------------|
| Age, years                                  | 8.7 (6.3, 11.9)    | 41 (34, 54)       |
| Sex (female/male)                           | 6/14               | 11/9              |
| Underlying condition                        |                    |                   |
| Primary immune deficiency                   | 18                 |                   |
| Stem cell transplantation                   | 2                  |                   |
| VAS scores (mm) (mean, 95% CI)              |                    |                   |
| Test formulation                            | 26 (18, 34)        | 45 (36, 54)       |
| Reference formulation                       | 24 (16, 32)        | 46 (37, 55)       |
| Test – reference<br>formulation             | 2.4 (–8.5, 13)     | –0.9 (–12, 9.8)   |

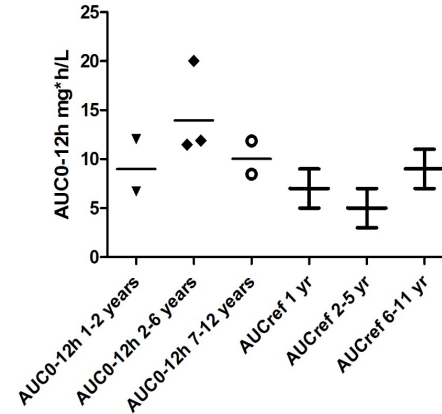


## Fase 2: PK onderzoek bij kinderen (N=7)

Inclusion VALID2



AUC0-12h VALID2 versus Kimberlin et al. (ref)



---

## Fase 2: lessons learned

- Grote vertraging vanwege centralisatie kinderoncologische zorg
- Moeilijk om consensus te krijgen over studie-opzet (meerwaarde PK onderzoek voor betreffende kind?)
- Afdeling voorraadbereidingen Radboudumc gesloten; A15 apotheek nog in opstartfase
- Hoofdonderzoeker inmiddels elders werkzaam
- Valaciclovir drank inmiddels beschikbaar in het FNA en kan dus ook zonder onderzoek gebruikt worden



---

# Implementatie

- Valaciclovir drank 20 mg/ml opgenomen in het FNA
- Kan bij diverse grootbereiders besteld worden
- Drank wordt vermeld door het Kinderformularium
- Apotheek Prinses Maxima Centrum bestelt jaarlijks ca. 200 flesjes valaciclovir drank 100ml voor ca. 50-100 patiënten; geen info beschikbaar via andere voorschrijvers

---

# Discussiepunten

- Is ziekenhuisapothek de meest geschikte plaats voor ontwikkeling van nieuwe kinderformuleringen?
- Afhankelijkheid/betrouwbaarheid grondstoffen van India/China
- Kan elektrische tong in vivo smaaktesten vervangen?
- Fase 1 EN fase 2 onderzoek altijd noodzakelijk?

---

# Dank voor uw aandacht



Nog vragen? Mail ze naar [david.burger@radboudumc.nl](mailto:david.burger@radboudumc.nl)