

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Pharmacocinétique, efficacité, innocuité
et persistance au traitement avec les
versions génériques de Concerta^{MC}
comparativement à Concerta^{MC}

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé

Pharmacocinétique, efficacité, innocuité
et persistance au traitement avec les
versions génériques de Concerta^{MC}
comparativement à Concerta^{MC}

Rédaction

Isabelle Labonté
Ann Lévesque

Collaboration

Stéphanie Roberge
Frédéric St-Pierre
Michelle Boulanger

Coordination scientifique

Stéphane Gilbert

Direction

Sylvie Bouchard
Catherine Truchon
Ann Lévesque



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section [Publications](#) du site Web de l'INESSS.

Équipe de projet

Mise à jour 2024

Auteure

Isabelle Labonté, Ph. D.

Collaboratrice

Stéphanie Roberge, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Stéphane Gilbert, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D.

Repérage de l'information scientifique

Karine Bélanger, M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Équipe de projet

Travaux d'origine 2018

Auteure

Ann Lévesque, Ph. D.

Collaboratrice et collaborateur

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Michelle Boulanger, B. Pharm., M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage de l'information scientifique

Julien Chevrier, M.S.I.

Soutien documentaire

Flavie Jouandon, techn. docum.

Équipe de l'édition

Jean Talbot (2024)

Nathalie Vanier (2024)

Patricia Labelle (2018)

Hélène St-Hilaire (2018)

Denis Santerre (2018)

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D. (2024)

Renée Latulippe, M. A. (2018)

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique (2024)

Micheline Lampron, révision linguistique (2018)

Traductions Alain Gélinas inc. traduction (2024)

Mark A. Wickens, traduction (2018)

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-99132-8 (PDF) (2^e édition – 2024)

ISBN 978-2-550-80676-9 (PDF) (1^{ère} édition - 2018)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Pharmacocinétique, efficacité, innocuité et persistance au traitement avec les versions génériques de Concerta^{MC} comparativement à Concerta^{MC} – Mise à jour. État des connaissances rédigé par Ann Lévesque et Isabelle Labonté. Québec, Qc : INESSS; 2024. 116 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lectrice et lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Les lecteurs externes des travaux d'origine (2018) ont été :

D^r Simon-Pierre Proulx, médecin de famille, Clinique médicale Loretteville (GMF)

M^{me} Isabelle Simard, directrice des services multidisciplinaires, CIUSSS de la Capitale-Nationale

M. Jean-François Giguère, conseiller cadre en psychologie, Direction des services multidisciplinaires, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Déclaration d'intérêts

Les auteures de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du dossier.

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE DES CHANGEMENTS APPORTÉS LORS DE LA MISE À JOUR	I
RÉSUMÉ.....	II
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	VIII
GLOSSAIRE	X
INTRODUCTION.....	1
MISE EN CONTEXTE	3
1 MÉTHODOLOGIE	7
1.1 Questions clés de recherche	7
1.2 Stratégie de recherche de l'information	8
1.3 Sélection des études et autres documents issus de la littérature.....	9
1.4 Évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus	11
1.5 Extraction des données.....	12
1.6 Analyse et synthèse des données	12
1.7 Appréciation de la preuve scientifique	12
1.8 Validation par les pairs	13
2 RÉSULTATS	14
2.1 Description des documents retenus.....	14
2.1.1 Études scientifiques	14
2.1.2 Monographies	14
2.1.3 GPC	15
2.1.4 Littérature grise.....	15
2.1.5 Base de données Freedom of Information Act (FOIA) des États-Unis	15
2.1.6 Question 1 : Comparaison des données pharmacocinétiques des versions génériques et originale de Concerta ^{MC}	15
2.1.7 Question 2 : Efficacité des versions génériques de Concerta ^{MC} comparativement à Concerta ^{MC}	22
2.1.8 Question 3 : Innocuité des versions génériques de Concerta ^{MC} comparativement à Concerta ^{MC}	38
2.1.9 Question 4 : Persistance des patients au traitement avec les versions génériques de Concerta ^{MC} comparativement à Concerta ^{MC}	48
2.1.10 Question 5 : Modalités de remboursement	58
DISCUSSION.....	61
CONCLUSION	68
RÉFÉRENCES.....	71

ANNEXE A.....	77
Mise en contexte.....	77
ANNEXE B.....	82
Stratégie de recherche de l'information.....	82
ANNEXE C.....	92
Critères d'appréciation de la qualité des données scientifiques.....	92
ANNEXE D.....	96
Sélection des études.....	96
ANNEXE E.....	98
Liste et caractéristiques des études incluses.....	98
ANNEXE F.....	101
Documents exclus de la 2 ^e sélection.....	101
ANNEXE G.....	104
Évaluation de la qualité méthodologique des études.....	104
ANNEXE H.....	108
Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique.....	108
ANNEXE I.....	116
Coûts reliés au traitement du TDAH avec Concerta ^{MC} ou ses versions génériques, au Québec, en 2024.....	116

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion	10
Tableau 2	Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique.....	13
Tableau 3	Énoncés de preuve scientifique concernant les paramètres pharmacocinétiques des versions génériques de Concerta ^{MC} comparativement à ceux de Concerta ^{MC} lorsque ces médicaments sont administrés à des enfants et des adultes présentant un TDAH	20
Tableau 4	Synthèse des résultats des études sur l'effet clinique suivant le passage de Concerta ^{MC} à une version générique, et vice versa	26
Tableau 5	Synthèse des résultats des études sur l'effet clinique suivant un changement de médication comparant Concerta ^{MC} et ses versions génériques sur les paramètres du TDAH	28
Tableau 6	Énoncés de preuve scientifique sur l'effet clinique du passage de Concerta ^{MC} à ses versions génériques	34
Tableau 7	Synthèse des résultats des études de bioéquivalence ou de changement de médication sur les effets indésirables de Concerta ^{MC} et de ses versions génériques	41
Tableau 8	Énoncés de preuve scientifique concernant l'innocuité des versions génériques	45
Tableau 9	Persistance au traitement avec Concerta ^{MC} et Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC}	53
Tableau 10	Persistance de l'adhésion au traitement lors du passage de Concerta ^{MC} vers une version générique aux États-Unis	54

Tableau 11	Énoncés de preuve scientifique sur la persistance au traitement avec les versions génériques de Concerta ^{MC} comparativement à celle de Concerta ^{MC}	56
Tableau 12	Modalités de remboursement de Concerta ^{MC} et de ses versions génériques par le régime public d'assurance des provinces canadiennes	59
Tableau A-1	Liste des formulations de Concertamc et ses versions génériques approuvées et commercialisées au Canada.....	77
Tableau A-2	Suivi des publications de la FDA sur les versions génériques de Concerta ^{MC}	78
Tableau B-1	Stratégie de repérage de l'information scientifique pour la mise à jour 2024.....	84
Tableau C-1	Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques.....	93
Tableau C-2	Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité	95
Tableau E-1	Liste des études incluses dans la revue systématique de l'INESSS	98
Tableau E-2	Liste des monographies canadiennes disponibles.....	99
Tableau E-3	Liste des GPC recensés dans la précédente revue systématique de l'INESSS	100
Tableau F-1	Liste des documents exclus et les raisons de leur exclusion	101
Tableau G-1	Évaluation de la qualité méthodologique des essais comparatifs à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA	104
Tableau G-2	Évaluation de la qualité méthodologique des études de cohortes rétrospectives à partir de la grille CASP-Cohortes	106
Tableau G-3	Évaluation de la qualité méthodologique des études à l'aide de l'outil ASPC	107
Tableau H-1	Appréciation de la preuve scientifique de la pharmacocinétique des versions génériques (Question 1)	108
Tableau H-2	Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité des versions génériques (Question 2)	110
Tableau H-3	Appréciation de la preuve scientifique pour l'innocuité des versions génériques (Question 3)	113
Tableau H-4	Appréciation de la preuve scientifique pour les conséquences cliniques du changement de médication (Question 4).....	114
Tableau I-1	Coûts reliés au remboursement de Concerta ^{MC} et de ses versions génériques selon la liste des médicaments de la RAMQ (édition du 14 août 2024).....	116

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Comparaison entre trois formulations de méthylphénidate (OROS-MPH, MPH ER-C et MPH-SR) ¹ [Shram <i>et al.</i> , 2012]	18
Figure 2	Comparaison entre deux formulations de méthylphénidate (Concerta ^{MC} et Methylphenidate OCR) ¹ [Schapperer <i>et al.</i> , 2015]	19
Figure D-1	Diagramme de flux	96
Figure D-2	Diagramme de flux	97

HISTORIQUE DES CHANGEMENTS APPORTÉS LORS DE LA MISE À JOUR

Date	Résumé des principaux changements apportés
Mars 2018	▪ Publication des travaux d'origine
Juillet 2024	▪ Modifications apportées à certains critères pour la stratégie de repérage dans la littérature scientifique ▪ Mise à jour concernant la disponibilité des versions génériques de Concerta^{MC} approuvées par Santé Canada ▪ Ajout de deux études scientifiques [Davanco <i>et al.</i>, 2023; Fife <i>et al.</i>, 2018] aux documents retenus pour l'élaboration des constats (Questions 1 et 4) et de la mise à jour d'un GPC canadien [CADDRA, 2020] ▪ Ajout d'une question de recherche (Question 5) portant sur les modalités de remboursement par le régime public d'assurance des diverses provinces canadiennes ▪ Retrait des tableaux d'extraction, puisque l'information contenue dans ces grilles et formulaires est maintenant disponible sur demande

RÉSUMÉ

Introduction

Au Québec, en 2021-2022, Concerta^{MC} était l'un des médicaments les plus utilisés pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Concerta^{MC} est un psychostimulant à longue durée d'action à base de méthylphénidate, qui utilise un système de libération à pompe osmotique (OROS). Une libération initiale immédiate du produit actif contenu dans la couche extérieure du comprimé est suivie d'une libération progressive durant environ 12 heures.

Depuis l'approbation et la commercialisation de Concerta^{MC} en 2003, quatre versions génériques ont également été approuvées par Santé Canada, trois versions génériques sans le système de libération OROS (non-OROS) soit Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} (renommé ACT-Methylphenidate ER^{MC}), Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate ER^{MC} (discontinué) ainsi qu'une version générique avec le système OROS (Taro-Methylphenidate ER^{MC}). Actuellement, seuls deux produits génériques sont commercialisés au Canada : les génériques non-OROS ACT-Methylphenidate ER^{MC} et Apo-Methylphenidate ER^{MC}. Il faut noter également que, lors du processus d'évaluation aux fins de remboursement par le Conseil du médicament, des différences entre le Concerta^{MC} et les versions génériques non-OROS ont été constatées quant à certains paramètres pharmacocinétiques qui pourraient potentiellement compromettre l'efficacité clinique et l'innocuité, et ce, principalement lors du passage du produit innovateur au produit générique.

Afin de vérifier la disponibilité de nouvelles données scientifiques pour documenter les répercussions cliniques des différences pharmacocinétiques entre Concerta^{MC} et ses versions génériques, l'INESSS a entrepris de mettre à jour l'état des connaissances publié précédemment sur le sujet.

Méthodes

Revue systématique de la littérature

Dans le but d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité, l'innocuité et la persistance de l'adhésion au traitement, une revue systématique a été effectuée en utilisant plusieurs bases de données publiées entre 1997 et 2024. La sélection des documents a été faite selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Les données ont ensuite été extraites par un professionnel scientifique, et validées par un autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique. Les modalités de remboursement de Concerta^{MC} et de ses versions génériques dans les provinces canadiennes ont été ajoutées aux travaux d'origine et elles sont présentées sous forme de revue narrative.

Processus d'appréciation de la preuve scientifique

Les principaux résultats sur la pharmacocinétique, l'efficacité, l'innocuité et la persistance de l'adhésion au traitement rapportés dans les études retenues ont été formulés selon un énoncé de preuve scientifique résumé. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué à chaque énoncé, selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Résultats

Pharmacocinétique

- Les données pharmacocinétiques publiées des versions génériques disponibles au Canada en 2024 sont similaires à celles de Concerta^{MC} selon les exigences de bioéquivalence ($C_{\max}$, ASC_{0-t} et ASC_{0-inf}) de Santé Canada. Cependant, les valeurs des ASC partielles prédéfinies n'étaient pas disponibles dans les monographies des produits.
- Les $T_{\max}$ et $t_{1/2}$ d'Apo-Méthylphénidate ER^{MC} et d'ACT-Méthylphénidate ER^{MC} sont variables en comparaison avec l'innovateur Concerta^{MC} et pourraient induire des fluctuations dans le traitement du TDAH dans le cas d'un changement de médication.
- Les versions génériques ACT-Méthylphénidate ER^{MC} et Apo-Méthylphénidate ER^{MC} ne semblent pas être des équivalents thérapeutiques de Concerta^{MC}, et les auteurs du guide de la CADDRA ont jugé ces traitements différents de l'innovateur Concerta^{MC} [CADDRA, 2020].

Efficacité

- Le passage de Concerta^{MC} vers une version générique non-OROS (Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC} au Canada ou Méthylphénidate ER^{MC} aux États-Unis) pourrait mener à la déstabilisation de l'état des patients et à un retour potentiel de symptômes du TDAH (niveau de preuve scientifique faible et insuffisant).
- Aucune donnée n'est disponible concernant les autres versions génériques de Concerta^{MC} qui ont été approuvées par Santé Canada (Apo-Méthylphénidate ER^{MC}, ACT-Méthylphénidate ER^{MC} et Taro-Méthylphénidate ER^{MC}).

Innocuité

- Les effets indésirables tels qu'une exacerbation des symptômes du TDAH, des problèmes associés à la substitution du médicament, de la fatigue, des nausées et des problèmes de sommeil ont été relevés dans les études pharmacocinétiques et les études sur le passage de Concerta^{MC} à ses versions génériques. Malgré le niveau de preuve scientifique faible, le nombre d'effets indésirables observés est parfois plus élevé chez les adultes présentant un TDAH qui sont passés de Concerta^{MC} à Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC} par rapport aux patients qui ont continué avec Concerta^{MC}.

- Il n'y a pas suffisamment de données disponibles pour tirer des conclusions relatives à l'innocuité d'Apo-Méthylphénidate ER^{MC}, d'ACT-Méthylphénidate ER^{MC} et de Taro-Méthylphénidate ER^{MC}.

Persistence de l'adhésion au traitement

- Le taux de persistance de l'adhésion au traitement était plus bas pour la version générique Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC} que celui relatif au maintien du traitement avec Concerta^{MC} (niveau de preuve modéré).
- Lorsque le passage de Concerta^{MC} vers un générique non-OROS a été comparé au passage de Concerta^{MC} vers le générique autorisé OROS, aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait à la persistance de l'adhésion au traitement (niveau de preuve scientifique faible).
- Il n'y a pas de données disponibles pour tirer des conclusions concernant la persistance de l'adhésion au traitement pour Apo-Méthylphénidate ER^{MC}, ACT-Méthylphénidate ER^{MC} et Taro-Méthylphénidate ER^{MC}.

Modalités de remboursement et interchangeabilité

- Au Canada, le remboursement de l'innovateur Concerta^{MC} par le régime public d'assurance varie d'une province à l'autre selon les couvertures suivantes : couvert en totalité (cinq provinces), couvert au prix du générique (quatre provinces) et non couvert (une province). Les versions génériques non-OROS ACT-Méthylphénidate ER^{MC} et Apo-Méthylphénidate ER^{MC} sont remboursées en totalité dans les dix provinces canadiennes.
- Bien que très peu d'information soit disponible pour étayer cette décision, quatre provinces canadiennes considèrent que les versions génériques non-OROS disponibles au Canada sont interchangeables avec le produit innovateur Concerta^{MC}.

Conclusion

Bien que les versions génériques Apo-Méthylphénidate ER^{MC}, ACT-Méthylphénidate ER^{MC} et Taro-Méthylphénidate ER^{MC} sont considérées par Santé Canada comme bioéquivalentes par rapport à Concerta^{MC}, les données publiées à ce jour sont insuffisantes pour statuer sur leur profil d'équivalence thérapeutique en comparaison avec Concerta^{MC}.

Les données disponibles en 2024 sur les paramètres pharmacocinétiques ainsi que sur le changement d'état clinique et la persistance de l'adhésion au traitement lors du passage du Concerta^{MC} vers une version générique non-OROS de Concerta^{MC} ne semblent pas montrer une équivalence thérapeutique complète.

SUMMARY

Pharmacokinetics, efficacy and safety of and persistence with treatment with the generic versions of Concerta™ compared to Concerta™

Introduction

In 2021-2022, Concerta™ was one of the most commonly used medications for treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Québec. Concerta™ is a long-acting psychostimulant containing methylphenidate that uses an osmotic-controlled release oral system (OROS). An initial immediate release of the active ingredient contained in the outer layer of the tablet is followed by a gradual release over about 12 hours.

Since the approval and marketing of Concerta™ in 2003, four generic versions have also been approved by Health Canada: three generic versions without the OROS release system (non-OROS), namely Novo-Methylphenidate ER-C™ (renamed ACT-Methylphenidate ER™), Apo-Methylphenidate ER™ and pms-Methylphenidate ER™ (discontinued), as well as one generic version with the OROS system (Taro-Methylphenidate ER™). Currently, only two generic products are marketed in Canada: the non-OROS generics ACT-Methylphenidate ER™ and Apo-Methylphenidate ER™. It should also be noted that during the evaluation process for reimbursement by the Conseil du médicament, differences between Concerta™ and the non-OROS generic versions were observed in certain pharmacokinetic parameters that could potentially compromise clinical efficacy and safety, especially when switching from the innovator product to the generic product.

In order to verify the availability of new scientific data to document the clinical effects of pharmacokinetic differences between Concerta™ and its generic versions, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) undertook to update the previously published state of knowledge on the subject.

Methods

Systematic Literature Review

To evaluate the pharmacokinetics, efficacy, safety, and persistence of treatment adherence, a systematic review was conducted using multiple databases published between 1997 and 2024. Document selection was performed according to predefined exclusion and inclusion criteria. The quality of selected documents was assessed using appropriate tools. These steps were conducted independently by two scientific professionals. Data were then extracted by one scientific professional and validated by another. Results were presented in tables and summarized in the form of an analytical narrative synthesis. The reimbursement modalities for Concerta™ and its generic versions in Canadian provinces were added to the original work and are presented as a narrative review.

Scientific Evidence Appraisal Process

The main results on pharmacokinetics, efficacy, safety, and persistence of treatment adherence reported in the selected studies were formulated as summarized scientific evidence statements. An overall level of scientific evidence was assigned to each statement, according to a four-level scale (high, moderate, low, insufficient).

Results

Pharmacokinetics

- The published pharmacokinetic data of generic versions available in Canada in 2024 are similar to those of Concerta™ according to Health Canada's bioequivalence requirements (C_{max} , AUC_{0-t} and AUC_{0-inf}). However, the values of predefined partial AUCs were not available in the product monographs.
- The T_{max} and $t_{1/2}$ of Apo-Methylphenidate ER™ and ACT-Methylphenidate ER™ are variable compared to the innovator Concerta™ and could induce fluctuations in ADHD treatment in the case of a medication change.
- The generic versions ACT-Methylphenidate ER™ and Apo-Methylphenidate ER™ do not appear to be therapeutic equivalents of Concerta™, and the authors of the CADDRA guide have deemed these treatments different from the innovator Concerta™ [Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA), 2020].

Efficacy

- Switching from Concerta™ to a non-OROS generic version (Novo-Methylphenidate ER-C™ in Canada or Methylphenidate ER™ in the United States) could lead to destabilization of patients' condition and potential return of ADHD symptoms (low and insufficient level of scientific evidence).
- No data is available regarding other generic versions of Concerta™ that have been approved by Health Canada (Apo-Methylphenidate ER™, ACT-Methylphenidate ER™ and Taro-Methylphenidate ER™).

Safety

- Adverse effects such as exacerbation of ADHD symptoms, problems associated with drug substitution, fatigue, nausea, and sleep problems were noted in pharmacokinetic studies and studies on switching from Concerta™ to its generic versions. Despite the low level of scientific evidence, the number of adverse effects observed is sometimes higher in adults with ADHD who switched from Concerta™ to Novo-Methylphenidate ER-C™ compared to patients who continued with Concerta™.
- There is insufficient data available to draw conclusions regarding the safety of Apo-Methylphenidate ER™, ACT-Methylphenidate ER™ and Taro-Methylphenidate ER™.

Persistence of Treatment Adherence

- The persistence rate of treatment adherence was lower for the generic version Novo-Methylphenidate ER-C™ than for maintaining treatment with Concerta™ (moderate level of evidence).
- When switching from Concerta™ to a non-OROS generic was compared to switching from Concerta™ to the authorized OROS generic, no significant difference was observed in terms of persistence of treatment adherence (low level of scientific evidence).
- There is no data available to draw conclusions regarding the persistence of treatment adherence for Apo-Methylphenidate ER™, ACT-Methylphenidate ER™ and Taro-Methylphenidate ER™.

Reimbursement Modalities and Interchangeability

- The reimbursement of the innovator Concerta™ by the public insurance system in Canada varies from province to province according to the following coverages: fully covered (five provinces), covered at the generic price (four provinces) and not covered (one province). The non-OROS generic versions ACT-Methylphenidate ER™ and Apo-Methylphenidate ER™ are fully reimbursed in all ten Canadian provinces.
- Although very little information is available to support this decision, four Canadian provinces consider that the non-OROS generic versions available in Canada are interchangeable with the innovator product Concerta™.

Conclusion

Although the generic versions Apo-Methylphenidate ER™, ACT-Methylphenidate ER™ and Taro-Methylphenidate ER™ are considered by Health Canada to be bioequivalent to Concerta™, the data published to date are insufficient to determine their therapeutic equivalence profile compared to Concerta™.

The data available in 2024 on pharmacokinetic parameters as well as on the change in clinical status and persistence of treatment adherence when switching from Concerta™ to a non-OROS generic version of Concerta™ do not seem to show complete therapeutic equivalence.

SIGLES ET ACRONYMES

AAQoL	<i>Adult ADHD Quality of Life Questionnaire</i>
ANDA	Nouvelle application de médicaments abrégée
ASC	Aire sous la courbe
ASRS-1.1	<i>Adult ADHD Self-Report Scale</i>
CADDAC	<i>ADD/ADHD Advocacy, Canada</i>
CADDRA	<i>Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance</i>
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CDER	<i>Center for Drug Evaluation and Research</i>
CGI-I	<i>Clinical Global Impression-Improvement</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression Severity</i>
ECRA	Essai clinique avec répartition aléatoire
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ER	<i>Extended Release</i> ou à libération prolongée
ETS	Rapport d'évaluation des technologies de la santé
FAERS	<i>FDA Adverse Events Reporting System</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOIA	<i>Freedom of Information Act</i>
GPC	Guide de pratique clinique
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IR	<i>Immediate Release</i> ou à libération immédiate
LCMSMS	<i>Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry</i>
MPH	Méthylphénidate
MSSS	Misintère de la santé et des services sociaux
OCR	<i>Osmotic Controlled Release</i>
ORC	Organisation de recherche contractuelle
OROS	<i>Osmotic Controlled Release Oral System</i>
p	Valeur de p
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
Q-LES-Q-SF	<i>Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
R-AMSTAR	<i>Revision of Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
SDS	<i>Sheehan Disability Scale</i>
SF-36	<i>36 Item Short Form Survey</i>

SNAP-IV	Échelle de Swanson, Nolan et Pelham, version 4
SNC	Système nerveux central
SR	<i>Sustained Release</i> ou à libération soutenue
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TSQM-II	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, Version II</i>

GLOSSAIRE

ASC_{0-inf}

Aire sous la courbe couvrant la période de temps de 0 à l'infini. Le degré d'absorption d'une molécule doit être mesuré à l'aide d'échantillons de sang prélevés successivement dans le cadre d'un protocole conçu pour caractériser au moins 80 % de l'aire sous la courbe à l'infini de la concentration plasmatique en fonction du temps [Santé Canada, 2014].

ASC_{0-t}

Aire sous la courbe couvrant la période de temps de 0 à un temps fixe (t).

ASC_{partielle}

Aire sous la courbe partielle séparée par des points de coupures prédéfinies [EMA, 2014].

ASC_{0-t,ss}

Aire sous la courbe pendant un intervalle de dosage à l'état d'équilibre [EMA, 2014].

Bioéquivalence

Forte similitude de la biodisponibilité de deux produits pharmaceutiques (de même forme galénique) provenant de la même dose molaire et qui sont peu susceptibles de produire des différences cliniques pertinentes en ce qui concerne les effets thérapeutiques, les effets indésirables ou les deux à la fois [Santé Canada, 2012a].

C_{max}

Concentration maximale (ou pic de concentration) observée [Santé Canada, 2012a].

C_{max,ss}

Concentration maximale à l'état d'équilibre [EMA, 2014].

C_{t,ss}

Concentration à la fin de l'intervalle de dosage à l'état d'équilibre [EMA, 2014].

Critères de bioéquivalence de Santé Canada [Santé Canada, 2018]

- La bioéquivalence est déterminée par Santé Canada en se basant sur deux mesures pharmacocinétiques : l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}).
- Un produit dont la commercialisation est prévue ultérieurement est considéré comme bioéquivalent d'un produit de référence si les IC à 90 % de l'ASC et de la moyenne relative de la C_{max} se situent dans une plage de 80,0 % à 125,0 %, inclusivement, par rapport au produit de référence.
- La bioéquivalence est démontrée tant chez des sujets à jeun que chez des sujets non à jeun.

Les normes de bioéquivalence pour l'évaluation des médicaments à effets systémiques – y compris, entre autres, les médicaments à libération modifiée ou multiphasique – ont été modifiées le 8 juin 2018 par Santé Canada. Aux exigences listées ci-haut en lien avec la C_{max} et l'ASC, des exigences concernant les ASC partielles ont été ajoutées. Des intervalles de temps précis associés aux ASC partielles doivent maintenant être établis selon le profil pharmacocinétique et l'utilité thérapeutique de chacun des intervalles de temps. Ceux-ci doivent être justifiés et précisés avant le début de l'étude, et ils doivent être les mêmes pour tous les participants, que ce soit pour le produit en cours d'évaluation ou pour le produit de référence. L'IC à 90 % des mesures des ASC partielles établies devra se situer dans une plage entre 80 % et 125 %, inclusivement, du produit de référence [Santé Canada, 2018].

IC à 90 %

Intervalle de confiance à 90 %. Intervalle autour de la valeur estimative qui garantit à 90 % qu'il contient la valeur véritable [Santé Canada, 2012a].

$T_{1/2}$

Demi-vie du médicament dans le liquide biologique. Ce paramètre correspond au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration plasmatique diminue de moitié.

T_{max}

Temps pour atteindre la concentration maximale observée, c.-à-d. le temps qui s'écoule entre l'administration du médicament et l'observation de la C_{max} [Santé Canada, 2012b].

Version générique autorisée

Le terme « médicament autorisé » est le plus couramment utilisé pour décrire un médicament homologué et commercialisé comme produit générique sans le nom de l'innovateur sur son étiquette. Outre le fait qu'il n'a pas le nom de l'innovateur sur son étiquette, c'est exactement le même produit médicamenteux que le produit innovateur [FDA, 2017a].

Les compagnies innovatrices peuvent commercialiser des versions génériques autorisées en vertu de la demande de médicaments neufs (NDA) approuvée à l'origine. À l'exception de ne pas utiliser le nom de marque sur l'étiquette, cette version générique est exactement le même médicament que la société fabrique déjà. Étant donné que les versions génériques autorisées sont commercialisées sous la « new drug application » (NDA) de la marque, elles ne figurent pas dans les produits pharmaceutiques approuvés de la FDA avec des évaluations d'équivalence thérapeutique (Orange Book). Cependant, une version générique autorisée est considérée comme étant thérapeutiquement équivalente à son médicament de marque [FDA, 2017c].

Version générique bioéquivalente

Dans le contexte présent, un médicament générique est nommé « version générique bioéquivalente » s'il n'est pas une version générique autorisée par la compagnie innovatrice et s'il a montré une bioéquivalence selon les critères des agences de santé.

Version générique ACT-Methylphenidate ER^{MC}

La version générique commercialisée sous le nom de Teva-Methylphenidate ER-C^{MC} était précédemment connue sous le nom de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}. Depuis mai 2019, Teva-Methylphenidate ER^{MC} n'est plus disponible au Canada. À la suite de transactions financières entre entreprises pharmaceutiques, Teva-Methylphenidate ER^{MC} a été renommé ACT-Methylphenidate ER^{MC}.

INTRODUCTION

Au Québec, en 2021-2022, l'un des médicaments les plus utilisés dans le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) était le méthylphénidate à longue durée d'action (Concerta^{MC}), qui est un stimulant du système nerveux central (SNC) [INESSS, 2023a; 2023b]. Concerta^{MC} est indiqué pour le traitement du TDAH chez les enfants (6 ans à 12 ans), les adolescents (13 ans à 18 ans) et les adultes (plus de 18 ans).

Ce médicament fonctionne avec un système unique de libération breveté à commande contrôlée, du nom de OROS (Osmotic Controlled Release Oral System), composée d'une couche extérieure à libération immédiate et d'un noyau qui libère ensuite progressivement le reste de la dose pendant 12 heures [Janssen, 2016]. Le brevet américain de Concerta^{MC} étant venu à échéance en 2011, des versions génériques de ce médicament ont commencé à apparaître sur le marché. Au Canada, les brevets sur la technologie OROS sont périmés depuis septembre 2017.

Comme elles agissent sur le SNC, il est important que les versions génériques du méthylphénidate aient la même efficacité clinique et la même innocuité que le produit original correspondant. Habituellement, une version générique est une copie presque conforme du médicament innovateur. Seuls les excipients contenus dans les comprimés peuvent différer, mais afin de s'assurer de la bioéquivalence de leur formulation, les fabricants de versions génériques tentent de faire une copie se rapprochant du plus près du produit original incluant tous ses constituants. Dans le cas de Concerta^{MC}, étant donné que le système de libération du méthylphénidate est breveté, les fabricants tentent de le reproduire pour que leur version générique soit bioéquivalente selon les critères établis par les agences réglementaires, telles que Santé Canada, la Food and Drug Administration (FDA) et l'European Medicines Agency (EMA).

Bien que les versions génériques aient satisfait aux normes de bioéquivalence établies par les agences réglementaires, le Conseil du médicament, lors de l'ajout de la première version générique de Concerta^{MC} aux listes de médicaments, a relevé des différences entre les formulations quant à certains paramètres pharmacocinétiques, lesquels n'étaient pas considérés par Santé Canada pour déterminer la bioéquivalence de deux médicaments [INESSS, 2011]. Au moment de cette évaluation, aucun essai clinique ayant pour objectif de comparer l'efficacité clinique de cette version générique à celle de Concerta^{MC} n'avait été recensé. Ainsi, les répercussions cliniques des différences pharmacocinétiques ou de formulation n'étaient pas étayées par des données scientifiques. Toutefois, lors du passage de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, des cas de perte d'efficacité se manifestant notamment par un retour de l'hyperactivité, une déstabilisation ou des difficultés physiques ou verbales ont été rapportés par certains professionnels de la santé [INESSS, 2011]. En conséquence, il est possible que certaines différences entre les produits se traduisent par des différences dans l'efficacité clinique et l'innocuité.

C'est afin de vérifier si de nouvelles données scientifiques sont disponibles pour

documenter les répercussions cliniques des différences pharmacocinétiques entre Concerta^{MC} et ses versions génériques que l'INESSS a effectué en 2018 une revue systématique de la littérature. L'objectif principal de cette revue était d'évaluer si les versions génériques étaient équivalentes par rapport à Concerta^{MC} en termes d'avantages cliniques et de risques relativement au traitement des enfants et des adultes présentant un TDAH. Ce rapport concluait que l'une des versions génériques de Concerta^{MC}, le Novo-Méthylphénidate ER^{MC}, ne semblait pas avoir la même équivalence thérapeutique que l'innovateur Concerta^{MC} et que les données scientifiques disponibles pour les autres versions génériques disponibles lors des travaux d'origine (Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate ER^{MC}) étaient insuffisantes pour répondre aux questions de recherche.

En 2024, la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'INESSS pour mettre à jour l'état des connaissances sur ce sujet publié en 2018, sachant que :

- le coût de Concerta^{MC} est élevé et qu'un intérêt est présent pour trouver des solutions de remplacement;
- plusieurs produits contenant du méthylphénidate à libération prolongée sont approuvés par Santé Canada et disponibles au Québec pour remboursement par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ);
- les brevets canadiens liés à la technologie OROS sont périmés depuis septembre 2017;
- de nouvelles études sur la bioéquivalence pourraient bonifier les constats établis lors des travaux d'origine.

MISE EN CONTEXTE

Versions génériques commercialisées au Canada, aux États-Unis et en Europe

Au Canada, Concerta^{MC} a été approuvé par Santé Canada en 2003 pour les teneurs de 18, 36 et 54 mg et en 2005 pour la teneur de 27 mg. Au moment de la mise à jour de ce document, quatre versions génériques ont été approuvées par Santé Canada selon les mêmes teneurs ([Tableau A-1](#) de l'annexe A), soit :

- Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC} commercialisé en 2010 et renommé ACT-Methylphenidate ER^{MC} en 2017;
- pms-Methylphenidate ER^{MC} commercialisé en 2014 et discontinué en 2019;
- Apo-Methylphenidate ER^{MC} commercialisé en 2016;
- Taro-Methylphenidate ER^{MC}, utilisant la technologie OROS, approuvé par Santé Canada en juin 2023, mais non encore commercialisé lors de la rédaction de la mise à jour de ce document.

Aux États-Unis, en plus de la distribution de Concerta^{MC} dès 2000 pour les mêmes teneurs que celles existant au Canada, les versions génériques suivantes ont été approuvées et codées¹ par la FDA :

Avec la technologie OROS :

- une version générique autorisée, Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, codée AB et commercialisée par Actavis Labs FL;

Sans la technologie OROS :

- Relexxi^{MC} Methylphenidate HCl², *extended release tablets*, codé AB et commercialisé par Osmotica Pharm US;
- Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, codé AB et commercialisé par Mylan Pharmaceuticals – les entreprises Mylan Pharmaceuticals et Upjohn ont été fusionnées pour former Viatris en 2020. Le Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC} ne semble plus être sur le marché américain depuis;
- Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, codé AB et commercialisé par Alkem Labs Ltd;
- Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, codé AB et commercialisé par Andor Pharms;

¹ Le code AB est émis par la FDA et il indique que des problèmes potentiels ou réels de bioéquivalence ont été résolus à l'aide de preuves scientifiques adéquates, permettant de conclure à une équivalence thérapeutique entre un produit générique et l'innovateur. Lorsque codés BX par la FDA, les produits ne sont pas considérés comme des équivalents thérapeutiques en comparaison avec le produit innovateur. Ce code est employé lorsque les données fournies à l'Agence sont insuffisantes pour conclure à la bioéquivalence.

² Le produit Relexxi^{MC} emploie la technologie Osmodex pour la libération multiphasique du produit actif. Osmotica Pharmaceuticals. Improving the lives of patients through innovation: Technology [site Web]. Disponible à : <https://osmotica.com/pipeline/technology/>

- Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, codé AB et commercialisé par Ascent Pharms Inc.;
- Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, codé AB et commercialisé par Aurolife Pharma LLC (une filiale d'Aurobindo Pharma USA Inc.);
- Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, codé AB et commercialisé par Dr Reddys;
- Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release tablets, codé AB et commercialisé par Sun Pharmaceuticals Industries Ltd;
- Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, codé BX et commercialisé par SpecGx LLC – anciennement commercialisé par Mallinckrodt Pharmaceuticals Inc.;
- Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, codé BX et commercialisé par Lannett Co Inc. – anciennement commercialisé par Kremers Urban Pharmaceuticals Inc./Kudco.

En Europe, la vente de Concerta^{MC} est autorisée aux mêmes teneurs que celles disponibles au Canada dans une trentaine de pays suivant la réglementation de l'EMA [EMA, 2016]. Seulement deux versions génériques sont autorisées par l'EMA depuis 2013 aux mêmes teneurs que Concerta^{MC}, soit :

- Methylphenidate OCR^{MC}, de Hexal A/S, initialement autorisé au Danemark [EMA, 2013a],
- Methylphenidate OCR^{MC}, de Sandoz Farmacéutica S. A., initialement autorisé en Espagne [EMA, 2013b].

Au Royaume-Uni, quatre produits ont été approuvés par le National Health Service (NHS) comme étant des versions génériques de Concerta^{MC} :

Avec la technologie OROS :

- Matoride XL^{MC} commercialisé par Sandoz Limited;
- Xaggitin XL^{MC} commercialisé par Martindale Pharma, an Ethypharm Group Company;
- Delmosart XL^{MC} commercialisé par Accord UK Ltd.

Sans la technologie OROS :

- Xenidate XL^{MC} commercialisé par Mylan UK Healthcare Ltd.

Situation des versions génériques de Concerta^{MC} aux États-Unis

La FDA a commencé à recevoir des rapports décrivant un effet thérapeutique insuffisant associé aux versions génériques de chlorhydrate de méthylphénidate, de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc., peu après l'approbation initiale de chaque produit (en décembre 2012 et juillet 2013, respectivement). Entre mai 2013 et juin 2014, la base de données du Système de déclaration des événements indésirables de la FDA (FAERS) avait reçu près de 200 rapports pour la version générique de Mallinckrodt Inc. et plus de 100 rapports pour celle de Kremers Urban Pharmaceuticals

Inc. (consulter le [tableau A-2](#) de l'annexe A pour plus de détails).

C'est à la suite de cette situation, en 2014, que la FDA a révisé son guide sur les critères de bioéquivalence du chlorhydrate de méthylphénidate [FDA, 2014]. Après investigation, elle a décidé de donner aux deux versions génériques de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. le code BX (données insuffisantes pour déterminer l'équivalence thérapeutique). Les deux entreprises pharmaceutiques devaient confirmer la bioéquivalence de leurs produits en utilisant les critères de bioéquivalence révisés ou les retirer volontairement du marché. Jusqu'à ce jour, ces derniers n'ont pas fait leurs preuves quant à leur bioéquivalence sur les critères révisés [FDA, 2017b].

En parallèle, la FDA a conservé l'approbation de la version générique d'Actavis, étant donné que c'est une version générique autorisée de Concerta^{MC} fabriquée par la même compagnie. En 2016, la FDA a également approuvé une nouvelle version générique de Concerta^{MC} commercialisée par Mylan Pharmaceuticals, qui répondait aux critères de bioéquivalence révisés [FDA, 2017b].

Plusieurs transactions financières entre compagnies pharmaceutiques ont eu lieu entre la publication des travaux d'origine de l'INESSS en 2018 et la mise à jour du document en 2024. Ces transactions ont entraîné des changements dans la commercialisation des versions génériques de Concerta^{MC}. Ainsi, en 2024 aux États-Unis, le produit générique de *Mallinckrodt Inc.* était commercialisé par l'une de ses filiales, *SpecGx LLC*. De plus, *Kremers Urban Pharmaceuticals* a été acquis par *Lannett Co Inc.* en 2015; cette dernière commercialise depuis une version générique de Concerta^{MC}. Ces deux produits étaient toujours codés BX par la FDA lors de la rédaction de la mise à jour de ce document. Le médicament générique de Concerta^{MC} commercialisé par *Mylan Pharmaceuticals* n'apparaît plus dans la liste de l'« Orange Book » de la FDA [2024] et ne semble plus disponible sur le marché américain. De surcroît, six autres produits génériques non-OROS et codés AB par la FDA ont été commercialisés par les compagnies suivantes : *Alken Labs Ltd*, *Andor Pharms*, *Ascent Pharms Inc.*, *Aurolife Pharma LLC*, *Dr Reddys* et *Sun Pharmaceuticals Industries Ltd*. Un nouveau produit, le *Relexxii^{MC}*, a été lancé sur le marché américain en décembre 2023 par *Osmotica Pharm US³*. Utilisant le système *Osmodex^{MC}*, plusieurs teneurs de *Relexxii^{MC}* étaient disponibles pour le traitement des patients présentant un TDAH (18, 27, 36, 45, 54, 63 et 72 mg).

Bien que listé dans l'« Orange Book » de la FDA [2024], le générique autorisé de Concerta^{MC} commercialisé par *Actavis* semblait ne plus être disponible pour le marché américain et a possiblement été discontinué à la suite de l'acquisition d'Actavis par *Teva Pharmaceuticals Industries Ltd*. Une filiale de *Janssen Pharmaceuticals Inc. (Patriot Pharmaceuticals LLC)* avait également discontinué la commercialisation du générique autorisé de Concerta^{MC} en janvier 2023⁴.

³ Vertical Pharmaceuticals, LLC. Once-daily Relexxii methylphenidate HCl extended-release tablets [site Web]. Disponible à : <https://relexxii.com/> (consulté le 3 juin 2024).

⁴ Patriot Pharmaceuticals LLC. Patriot product portfolio [site web]. Disponible à : <https://www.patriotpharmaceuticals.com/products.html> (consulté le 3 juin 2024).

Critères de bioéquivalence pour les médicaments génériques de méthylphénidate à libération prolongée

En juin 2018, Santé Canada a publié une modification aux normes pré-existantes en matière d'études de biodisponibilité comparatives qui touche les médicaments à libération modifiée tels que Concerta^{MC} et ses versions génériques [Santé Canada, 2018]. Ces nouvelles normes rejoignent celles de la FDA, telles que révisées en 2014⁵. Ainsi, la bioéquivalence est établie si l'intervalle de confiance (IC) à 90 % pour l'ASC_{0-t} et l'ASC_{0-inf}, les ASC partielles prédéfinies et la moyenne relative de la C_{max} se situent dans un intervalle de 80 % à 125 % du produit de référence, ici Concerta^{MC}. Le cas échéant, la bioéquivalence est démontrée tant chez des sujets à jeun que chez des sujets non à jeun [Santé Canada, 2018]. Les ASC partielles prédéfinies à évaluer doivent être établies selon le profil pharmacocinétique et l'utilité thérapeutique de chacun des intervalles de temps. Celles-ci doivent être justifiées et précisées avant le début de l'étude.

En Europe, des études en condition à jeun et en présence de nourriture visant à déterminer la bioéquivalence après une dose unique sont exigées. L'ASC_{0-t}, l'ASC_{0-inf}, les ASC partielles (basées sur le profil pharmacocinétique) et la C_{max} doivent être établies pour toutes les phases de libération de l'ingrédient actif. Une étude visant à déterminer la bioéquivalence après l'administration de doses multiples est également requise. Les ASC_{0-t,ss}, la C_{max,ss} et la C_{T,ss} doivent être définies. La C_{T,ss} est nécessaire pour évaluer la forme de la courbe du profil pharmacocinétique pour les versions génériques [EMA, 2014].

Possibilité d'autres génériques au Canada

Au Canada, un brevet couvrant le système de libération OROS du méthylphénidate était détenu par le fabricant de Concerta^{MC} (n° de brevet : 2264852). Ce fabricant détenait également un brevet sur la forme pharmaceutique et l'administration du médicament (n° de brevet : 2515884). Ces deux brevets sont périmés depuis le 18 septembre 2017. Un autre brevet canadien qui protégeait le système osmotique à deux chambres est également périmé depuis le 4 novembre 2020 (n° de brevet : 2878123)⁶.

⁵ La révision en 2014 du guide de la FDA sur les critères de bioéquivalence du chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée pour une dose orale de 54 mg a touché la comparaison des ASC partielles. En condition à jeun, l'ASC₀₋₃, l'ASC₃₋₇, l'ASC₇₋₁₂ et l'ASC_{0-inf} sont maintenant requises; en présence de nourriture, l'ASC₀₋₄, l'ASC₄₋₈, l'ASC₈₋₁₂ et l'ASC_{0-inf} sont également maintenant requises [FDA, 2014].

⁶ Gouvernement du Canada. Sommaire du brevet 2878123 [site web]. Disponible à : https://www.ic.gc.ca/opic-cipo/cpd/fra/brevet/2878123/sommaire.html?query=2878123&type=basic_search (consulté le 13 février 2024).

1 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour réaliser la présente revue systématique respecte les normes de production des revues systématiques de l'INESSS [2013].

1.1 Questions clés de recherche

Les questions clés de recherche ont été, de manière générale, formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO (population à l'étude, intervention, comparateurs, résultats d'intérêt (outcomes)).

Question 1 - Pharmacocinétique

Comment se comparent les paramètres pharmacocinétiques, tels que la C_{max} , la $T_{1/2}$, le T_{max} , les ASC partielles prédéfinies, l' ASC_{0-t} et l' ASC_{0-inf} , des versions génériques de Concerta^{MC} à ceux de Concerta^{MC} lorsque ces médicaments sont administrés à des enfants et des adultes présentant un TDAH ?

Question 2 - Efficacité

Quelle est l'efficacité des versions génériques de Concerta^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie des enfants et des adultes présentant un TDAH, comparativement à celle de Concerta^{MC}, et comment les versions génériques se comparent-elles à cet égard ?

Question 3 - Innocuité

Quels sont les effets indésirables associés aux versions génériques de Concerta^{MC} comparativement à ceux observés avec Concerta^{MC} chez les enfants et les adultes présentant un TDAH ?

Question 4 – Persistance au traitement

Quelles sont les conséquences du passage de Concerta^{MC} aux versions génériques sur la persistance au traitement chez les enfants et les adultes présentant un TDAH ?

Question 5 – Modalités de remboursement (mise à jour 2024)

Quelles sont les modalités de remboursement de Concerta^{MC} et de ses versions génériques dans les autres provinces canadiennes?

1.2 Stratégie de recherche de l'information

La stratégie de recherche d'information a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) pour répondre aux questions clés 1 à 4. Cette stratégie est présentée à l'[annexe B](#). La stratégie de repérage utilisée pour la mise à jour de 2024 est présentée à l'annexe B ([Tableau B-1](#)). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase et Evidence-Based Medicine Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews), et dans au moins deux registres d'études cliniques en cours.

Une recherche spécifique a aussi été menée afin de répertorier les études ou documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs en utilisant le moteur de recherche Google. Dans les cas où des données pertinentes à l'analyse étaient absentes de la version publiée, les auteurs ont été contactés.

La recherche a été limitée à certains types de publications, soit les articles scientifiques révisés par des pairs et les résumés de conférence, incluant des études primaires et des revues systématiques publiées entre les années 1997 et 2024, inclusivement, soit en français ou en anglais.

Le repérage des guides de pratique clinique (GPC) ne fait pas partie de la présente stratégie de recherche d'information, car une revue systématique des GPC a déjà été effectuée par l'INESSS [2017a]. Les documents alors recensés sont utilisés dans le cadre du présent travail. Une mise à jour de cette revue a été réalisée pour trouver les documents publiés de 2016 à 2017. Lors de la mise à jour de 2024, seul le site web de la CADDRA a été consulté pour rechercher une éventuelle mise à jour de leur GPC. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres études pertinentes.

Une recherche d'information scientifique additionnelle pour les questions 1 à 4 a été effectuée dans les sites Web suivants :

- ClinicalTrials.gov : Le site ClinicalTrials a été consulté afin de vérifier les études en cours sur l'utilisation du méthylphénidate dans le traitement du TDAH de même que celles qui sont terminées et pour lesquelles des résultats seraient disponibles;
- MedEffect^{MC} Canada : Une recherche a été faite dans la base de données de MedEffect^{MC} Canada afin de relever les principaux effets indésirables documentés par les patients, les parents ou les professionnels de la santé concernant Concerta^{MC} et ses versions génériques;
- Freedom of Information Act du Département de la justice des États-Unis.

Pour les questions de 1 à 4, une recherche de la littérature grise a été effectuée en consultant les sites Web des agences, des organismes, des associations et des institutions, dont : Campbell Collaboration; NHMRC; Health Quality Ontario (HQP), Publications and OHTAC Recommendations; CADTH/ACMTS; NGC; NICE; HAS; ICES; BC Guidelines; Ministry of Health - NZ; IHE; INAHTA; G-I-N; KCE; U.S Preventive Services; CADDRA; Circulaire du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Lors de la mise à jour en 2024, les sites Web des organismes suivants ont été ajoutés à la recherche d'origine : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Société canadienne de pédiatrie, Ontario Health, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard et National Health System (NHS).

Pour la question 5, une recherche manuelle sur les sites Web des gouvernements, des ministères de la Santé et des programmes publics d'assurance médicaments des différentes provinces canadiennes a été effectuée.

Les monographies de Concerta^{MC} et de ses versions génériques ont été consultées, lorsqu'elles étaient disponibles.

1.3 Sélection des études et autres documents issus de la littérature

Pour les questions 1 à 4, la sélection des études primaires a été effectuée de façon indépendante par deux évaluateurs, à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous (voir le [tableau 1](#)). Les divergences d'opinions ont été réglées par des discussions ou en considérant l'avis d'un troisième examinateur, au besoin. Les raisons justifiant une inclusion ou une exclusion ont été répertoriées dans un fichier avec la qualification des références.

Lors de la mise à jour, la première sélection à l'aide des titres et des résumés des études primaires a été effectuée par une professionnelle scientifique et validée à 10 % par une seconde. La sélection à partir de textes complets a été faite de façon indépendante par deux évaluatrices, à partir des critères d'inclusion et d'exclusion ci-dessous ([Tableau 1](#)).

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	Question 1 Adultes ou enfants sains ou présentant un TDAH Questions 2, 3 et 4 Adultes ou enfants présentant un TDAH
INTERVENTION	Questions 1 à 4 Versions génériques bioéquivalentes de Concerta ^{MC}
COMPARATEUR	Questions 1 à 4 Concerta ^{MC} et version générique autorisée de Concerta ^{MC}
RÉSULTATS	Question 1 C_{max} , $T_{1/2}$, T_{max} , ASC_{0-t} , ASC_{0-inf} et ASC partielles Question 2 Efficacité globale, hyperactivité / impulsivité, agressivité, inattention, fonctionnement social, fonctionnement au travail et à l'école et qualité de vie Question 3 Effets indésirables Question 4 Persistance au traitement ou arrêt
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	Question 1 Essai clinique à répartition aléatoire (ECRA) Questions 2 et 3 Revue systématique comportant ou non une méta-analyse, ECRA, études quasi-expérimentales avant-après, études observationnelles (étude de cohortes et étude cas-témoin) Question 4 ECRA, études quasi-expérimentales avant-après, études observationnelles (étude de cohortes et étude cas-témoin)
ANNÉES	Revue systématique comportant ou non une méta-analyse : 2007 à 2017 Études primaires : 1997 à 2017
LANGUES	Français et anglais
Critères d'exclusion — Études scientifiques	
POPULATION	Toutes autres populations (ex. : patients présentant une maladie autre que le TDAH)
INTERVENTION	Méthylphénidate en concomitance avec un autre médicament
COMPARATEUR	Méthylphénidate à courte durée d'action (Ritalin ^{MC}) et à durée d'action intermédiaire (Ritalin SR ^{MC}) et méthylphénidate à longue durée d'action (Biphentin ^{MC})
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Aucune exclusion
TYPE DE PUBLICATION	Éditoriaux, mémoires, thèses

1.4 Évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels de la santé (AL et FSP). Les grilles ou outils utilisés sont les suivants :

- la liste *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) [2017a] pour les ECRA,
- la liste *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) [2017b] pour les études de cohortes.

En tenant compte des résultats des deux évaluateurs, les paramètres suivants ont été retenus.

- Les ECRA devaient répondre positivement :
 - aux questions 1 à 6 de la grille CASP spécifiques aux ECRA pour être considérés de bonne qualité méthodologique,
 - à 4 ou 5 des 6 questions pour être considérés de qualité méthodologique moyenne, et
 - à 3 questions ou moins pour être considérés de faible qualité méthodologique.
- Les études de cohortes devaient répondre positivement :
 - aux questions 1 à 5a/b de la grille CASP servant à évaluer les études de cohortes pour être considérées de bonne qualité méthodologique,
 - à 4 de ces questions pour être considérées de qualité méthodologique moyenne,
 - à 2 ou 3 de ces questions pour être considérées de faible qualité méthodologique, et
 - à 1 ou à aucune de ces questions pour être considérées de très faible qualité méthodologique.

La qualité méthodologique des séries de cas n'a pas été formellement évaluée.

Pour les études retenues lors de la mise à jour, la qualité méthodologique des études primaires sélectionnées a été évaluée de manière indépendante par deux professionnelles scientifiques, à l'aide des outils d'évaluation critique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) [2014].

1.5 Extraction des données

L'extraction des données scientifiques sur la pharmacocinétique, l'efficacité, l'innocuité et la persistance au traitement de Concerta^{MC} et de ses versions génériques incluses dans les documents sélectionnés a été effectuée par un professionnel scientifique, à l'aide de formulaires d'extraction préétablis. Ces formulaires ont été testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par un deuxième professionnel scientifique.

1.6 Analyse et synthèse des données

Les résultats d'intérêt ont été extraits et synthétisés sous forme de tableaux. Pour les questions 1 à 4, l'ensemble des données a été analysé et présenté en fonction des paramètres de résultat d'intérêt, sous forme d'une synthèse narrative analytique. Pour la question 5, l'ensemble des données a été présenté sous la forme d'une revue narrative.

1.7 Appréciation de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique a reposé sur le jugement de la qualité de l'ensemble des données scientifiques, selon les quatre critères suivants : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence / fiabilité, l'impact clinique et la « généralisabilité ». Ces critères sont décrits à l'[annexe C](#). Par la suite, pour appuyer les énoncés scientifiques relatifs à la pharmacocinétique, à l'efficacité, à l'innocuité et à la persistance au traitement, un niveau de preuve global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé, modéré, faible et insatisfaisant ([Tableau 2](#)). Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation, en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques. La qualité des données scientifiques a été appréciée par les évaluateurs qui ont effectué la revue systématique de la littérature.

Tableau 2 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

Niveau de preuve	Définitions
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/ fiabilité, impact clinique, « généralisabilité »). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insatisfaisant	Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance quant au lien entre l'effet estimé et les objectifs d'intervention.
Inconnu	Aucune donnée scientifique n'est disponible dans la littérature consultée. Il est impossible de tirer des conclusions à cause de l'absence de données.

1.8 Validation par les pairs

Le rapport préliminaire des résultats a été transmis à trois lecteurs externes. Les commentaires de ces lecteurs ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final.

2 RÉSULTATS

2.1 Description des documents retenus

2.1.1 Études scientifiques

La recherche d'information scientifique a permis de répertorier 1 721 publications, parmi lesquelles sept ont été retenues. Ces sept publications incluaient les devis suivants :

- 3 ECRA [Fallu *et al.*, 2016; Schapperer *et al.*, 2015; Shram *et al.*, 2012];
- 3 études de cohortes rétrospectives [Park-Wyllie *et al.*, 2017; Park-Wyllie *et al.*, 2016; Van Stralen, 2013];
- 1 série de cas [Lally *et al.*, 2016].

Lors de la mise à jour en 2024, 1 500 articles scientifiques ont été repérés à l'aide de la stratégie de recherche établie ([Annexe B](#)). Les doublons ont été retirés et une première sélection a permis de conserver 24 articles. De ceux-ci, deux ont été retenus lors de la sélection avec les textes complets :

- 1 ECRA [Davanco *et al.*, 2023];
- 1 étude de cohortes rétrospective [Fife *et al.*, 2018].

Le processus de sélection des études, sous forme de diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] ([Annexe D](#)), la liste des études incluses ([Annexe E](#)), la liste des études exclues et les raisons de leur exclusion ([Annexe F](#)) ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents retenus ([Annexe G](#)) sont présentés dans les annexes de ce rapport. Les tableaux contenant les caractéristiques des documents retenus de même que les médicaments utilisés, les caractéristiques des populations, les conclusions des auteurs, les conflits d'intérêts potentiels, les sources de financement ainsi que les limites des études sont disponibles sur demande.

2.1.2 Monographies

Au [tableau E-2](#) de l'annexe E sont présentées les monographies canadiennes disponibles. Seules les monographies de Concerta^{MC} [Janssen, 2016] et des versions génériques Apo-Methylphenidate ER^{MC} [Apotex, 2016] et pms-Methylphenidate ER^{MC} [Pharmascience, 2016] étaient disponibles sur le site de Santé Canada ou ont été obtenues de la compagnie pharmaceutique.

Lors de la mise à jour en 2024, les monographies canadiennes les plus récentes de Concerta^{MC} [Janssen Inc., 2023], d'ACT-Methylphenidate ER^{MC} [Teva Canada Limitée, 2024], d'Apo-Methylphenidate ER^{MC} [Apotex Inc., 2024] et de Taro-Methylphenidate ER^{MC} [Sun Pharma Canada Inc, 2023] ont été téléchargées à partir du site Web de Santé Canada ([Tableau E-2](#) de l'annexe E).

2.1.3 GPC

La revue systématique réalisée par l'INESSS en 2017 [INESSS, 2017b] avait permis de répertorier trois GPC de bonne qualité méthodologique : un guide français, un guide espagnol et un guide américain [HAS, 2014; Wolraich *et al.*, 2011; Development Group, 2010]. Cette revue avait également permis de recenser un GPC canadien [CADDRA, 2011] de faible qualité méthodologique. Au Canada, les cliniciens travaillent avec ce guide de la Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). Pour l'INESSS, il est important de prendre connaissance des outils locaux avec lesquels travaillent les cliniciens québécois. C'est dans ce contexte que les recommandations quant à l'utilisation de versions génériques de Concerta^{MC}, contenues dans le guide de la CADDRA, ont été consultées. Lors de la mise à jour en 2024, une nouvelle version du GPC canadien de la CADDRA, jugée de qualité méthodologique modérée dans le cadre de travaux associés, a été repérée [INESSS – texte en préparation; CADDRA, 2020]. La liste des GPC recensés est présentée au [tableau E-3](#) de l'annexe E.

2.1.4 Littérature grise

Un document [CADDAC, 2010] a été recensé et sélectionné. Il s'agit d'un recueil de quelques exemples de commentaires de parents de patients sur Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}.

2.1.5 Base de données Freedom of Information Act (FOIA) des États-Unis

Plusieurs documents étaient publiés dans le FOIA concernant la situation des versions génériques commercialisées aux États-Unis et la position de la FDA. Par contre, aucun ne répondait directement aux questions 1 à 4 du présent rapport.

2.1.6 Question 1 : Comparaison des données pharmacocinétiques des versions génériques et originale de Concerta^{MC}

2.1.6.1 Données scientifiques

Des documents issus de la recherche de littérature, deux ECRA croisés ont été retenus pour répondre à la question 1 [Schapperer *et al.*, 2015; Shram *et al.*, 2012]. Un ECRA croisé a été ajouté lors de la mise à jour en 2024 [Davanco *et al.*, 2023]. La qualité méthodologique de ces trois études a été évaluée comme modérée (Tableaux [G-1](#) et [G-3](#) de l'annexe G).

Les études avaient pour objectif de comparer des données pharmacocinétiques de trois versions génériques de Concerta^{MC}, soit le Methylphenidate OCR^{MC} commercialisé en Europe (teneurs 18, 36 et 54 mg), le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} (teneur 54 mg) et le Consiv^{MC} (teneur de 54 mg) à celles de Concerta^{MC}. Les ECRA croisés étaient à simple insu et utilisaient des sujets sains associés de façon aléatoire aux groupes testés. L'analyse du méthylphénidate plasmatique était faite par des méthodes chromatographiques chirales avec détection de la molécule par « liquid chromatography tandem mass spectrometry » (LCMSMS).

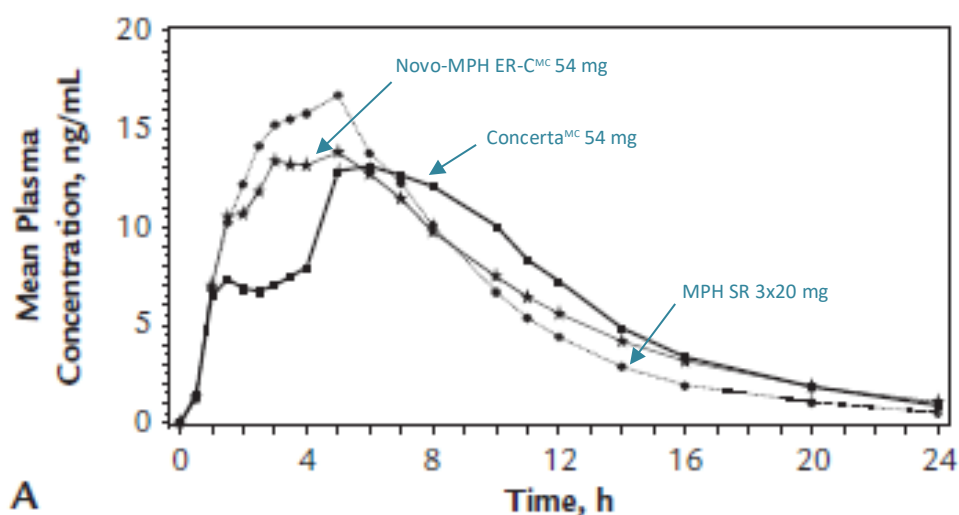
Des études de Schapperer [2015] et de Shram [2012], les constats suivants peuvent être tirés.

- Les $C_{\max}$ des versions génériques sont équivalentes à celle de Concerta^{MC}. Les versions génériques avaient été jugées équivalentes sur ce critère par Santé Canada ou l'EMA. Les ratios de l'IC à 90 % sont de 84,94 à 97,40 pour Methylphenidate OCR^{MC} à 54 mg, de 87,31 à 100,54 pour celui à 36 mg et de 89,24 à 103,44 pour celui à 18 mg [Schapperer *et al.*, 2015]. Le ratio est de 96,8 à 111,2 pour le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} à 54 mg [Shram *et al.*, 2012].
- Les ASC_{0-t} et ASC_{0-inf} des versions génériques sont équivalentes à celles de Concerta^{MC}; donc l'exposition globale au méthylphénidate est semblable chez les patients, qu'ils prennent le médicament de marque ou la version générique. Les génériques avaient été jugés équivalents sur ce critère par Santé Canada ou l'EMA.
- Par contre, le $T_{\max}$ des deux versions génériques est plus court que celui de Concerta^{MC}, quelle que soit la dose testée (18, 27, 36 ou 54 mg). Par exemple, en prenant les données des études de bioéquivalence de Schapperer et ses collaborateurs et de Shram et ses collaborateurs ainsi que celles incluses dans les monographies, la moyenne du $T_{\max}$ de Concerta^{MC} est de 7,2 heures ($ET \pm 0,77$ heure) pour la dose de 54 mg, tandis que celle des $T_{\max}$ des différentes versions génériques varie de 4,6 à 6,5 heures. Donc, dépendamment de la version générique utilisée, le $T_{\max}$ pourrait être devancé de 0,7 à 2,6 heures. Cela signifie que si une personne passe du Concerta^{MC} à une version générique ou d'une version générique à une autre, le profil d'innocuité et d'efficacité pourrait varier.
- De plus, la $t_{1/2}$ est plus longue pour les deux versions génériques que pour celle de Concerta^{MC}, encore là quelle que soit la dose testée. Par exemple, en prenant les données des études de bioéquivalence de Schapperer [2015] et de Shram [2012] ainsi que celles incluses dans les monographies, la moyenne de la $t_{1/2}$ est de 3,8 heures pour la dose de 54 mg, tandis que celle des $t_{1/2}$ des différentes versions génériques varie de 4,3 à 5,4 heures. Donc, dépendamment de la version générique utilisée, la $t_{1/2}$ pourrait être prolongée de 0,5 à 1,6 heure.
- Les données de Schapperer montrent que la cinétique des doses de 18, 27, 36 et 54 mg est linéaire autant pour Concerta^{MC} que pour Methylphenidate OCR^{MC}, c'est-à-dire que l'augmentation des concentrations plasmatiques varie proportionnellement à la dose administrée. Cela ne peut pas être confirmé pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, étant donné que seule la dose de 54 mg a été testée [Shram *et al.*, 2012].

- Les données de Schapperer concernant Concerta^{MC} (dose 54 mg) corrélient parfaitement celles publiées dans la monographie du produit. Par contre, les valeurs de Shram [2012] sont un peu plus élevées pour la $C_{\max}$, l' ASC_{0-t} , l' ASC_{0-inf} et la $t_{1/2}$.
- L'effet de la nourriture est équivalent pour Methylphenidate OCR^{MC} et Concerta^{MC} pour la $C_{\max}$, les ASC_{0-t} et les ASC_{0-inf} , mais les résultats sont toujours plus élevés lorsque le médicament est pris avec de la nourriture (entre 9 % et 19 %; médiane à 18 %). La version générique avait été jugée équivalente sur ces critères par l'EMA en présence de nourriture [EMA, 2013a].

Par ailleurs, la publication de Shram et ses collaborateurs [2012] est la seule à présenter des ASC partielles qui n'étaient pas incluses dans les critères de bioéquivalence de Santé Canada lors des travaux d'origine de l'INESSS, mais qui ajoutent de l'information sur le profil pharmacocinétique de Concerta^{MC} et de ses versions génériques, soit ASC_{0-3} (critère révisé de la FDA), ASC_{3-inf} et ASC_{0-6} (6 heures étant le $T_{\max}$ de Concerta^{MC}). Elles indiquent que cette version générique est bioéquivalente à Concerta^{MC} lorsque les paramètres pharmacocinétiques requis par Santé Canada, soit la $C_{\max}$, l' ASC_{0-t} et l' ASC_{0-inf} , sont comparés. Toutefois, si l' ASC_{0-3} , l' ASC_{3-inf} et l' ASC_{0-6} sont comparées, les IC à 90 % des ratios varient de 137,8 % à 161,2 % pour l' ASC_{0-3} et de 128,9 % à 141,3 % pour l' ASC_{0-6} . La valeur supérieure de l'IC à 90 % de la $t_{1/2}$ est de 112,7 % à 130,0 %. La [figure 1](#) extraite de la publication de Shram et ses collaborateurs [2012] et présentée ci-dessous montre, entre autres, la comparaison des profils pharmacocinétiques de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et Concerta^{MC}. Il y est observé également que les ASC du début des profils pharmacocinétiques avant 4 heures ne peuvent pas être équivalents. La première phase de libération du méthylphénidate, lorsque celui-ci est relâché par le système OROS de Concerta^{MC}, donne un plateau aux environs de 7 ng/mL de 1,5 heure à 4 heures, tandis que les concentrations plasmatiques obtenues avec la version générique continuent à augmenter jusqu'à une valeur d'environ 13 ng/mL dès 3 heures.

Figure 1 Comparaison entre trois formulations de méthylphénidate (OROS-MPH, MPH ER-C et MPH-SR)¹ [Shram *et al.*, 2012]

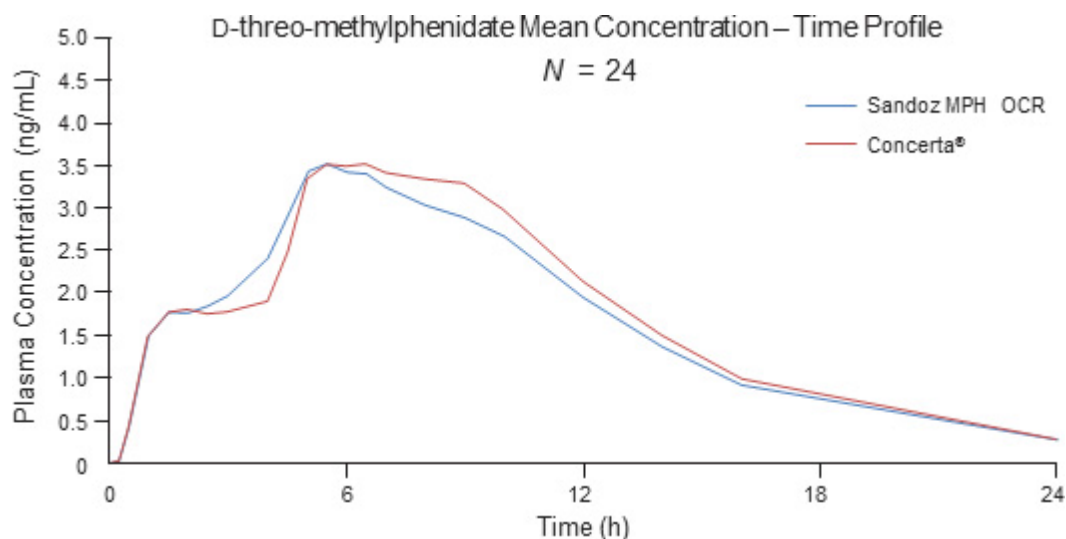


¹OROS-MPH représente Concerta^{MC}, MPH ER-C représente le Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC} et MPH-SR représente le Ritalin^{MC} SR. Concentrations plasmatiques moyennes corrigées selon la dose de méthylphénidate, en fonction du temps après une administration unique en condition à jeun à des adultes sains.

Dans leur étude, Shram et ses collaborateurs concluaient que les profils de libération *in vitro* et *in vivo* de Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC} étaient semblables à ceux du Méthylphénidate SR^{MC} (à libération soutenue), également testé, et que le Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC} ne présentait pas le profil multiphasique de Concerta^{MC}, mais un pic plus tôt et une phase d'élimination plus rapide [Shram *et al.*, 2012].

Par contre, la [figure 2](#) montre que pour une autre version générique, soit Méthylphénidate OCR^{MC} (non commercialisée au Canada), le profil pharmacocinétique comporte une phase d'absorption qui se rapproche de celle de Concerta^{MC}, avec un ralentissement après la première heure. Méthylphénidate OCR^{MC} est bioéquivalent à Concerta^{MC} pour ce qui est du taux et de l'étendue de l'absorption lorsqu'il est administré sous forme de dose unique d'un comprimé à libération prolongée de 18, 36 ou 54 mg en condition à jeun. Il est également bioéquivalent à Concerta^{MC} à une dose de 54 mg lorsqu'il est administré en présence de nourriture.

Figure 2 Comparaison entre deux formulations de méthylphénidate (Concerta^{MC} et Methylphenidate OCR)¹ [Schapperer et al., 2015]



¹Concentrations plasmatiques moyennes de D-thréo-méthylphénidate en fonction du temps après administration d'une dose de 18 mg en condition à jeun à des adultes sains.

Dans l'étude de Davanco et ses collaborateurs [2023], la comparaison entre Consiv^{MC} et Concerta^{MC} permet d'établir les constats ci-dessous.

- Selon les critères de bioéquivalence, les valeurs de C_{max} , d' ASC_{0-t} , d' ASC_{0-inf} et d' ASC partielles prédéfinies permettraient de conclure à la bioéquivalence des deux produits.
- Les T_{max} et $t_{1/2}$ de Consiv^{MC}, en comparaison avec l'innovateur Concerta^{MC}, sont légèrement plus courts. Lorsque le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale de Consiv^{MC} est comparé à celui de Concerta^{MC}, il est observé que le T_{max} est devancé de 32 minutes pour les sujets à jeun et de 6 minutes pour les sujets à qui la prise de nourriture est permise. En ce qui a trait à la demi-vie du méthylphénidate plasmatique de Consiv^{MC} en comparaison avec celle de Concerta^{MC}, il est observé que la $t_{1/2}$ est raccourcie de 24 minutes pour les sujets à jeun et de 14 minutes pour les sujets à qui la prise de nourriture est permise. L'impact clinique de ces écarts de T_{max} et $t_{1/2}$ reste à définir.
- Les auteurs de cette étude concluent que Consiv^{MC} et Concerta^{MC} sont des médicaments qui présentent une équivalence thérapeutique et qui pourraient être considérés comme interchangeables.

En ce qui concerne les conflits d'intérêts, mentionnons que les études précédemment décrites ont toutes été financées par des entreprises pharmaceutiques.

2.1.6.2 Appréciation de la preuve scientifique

Le niveau de preuve scientifique pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et Methylphenidate OCR^{MC} est évalué faible chez la population adulte. C'est le manque de publications qui atténue le niveau de preuve scientifique. Chez les enfants, il est inconnu. Le niveau de preuve scientifique de Consiv^{MC} est considéré modéré chez des adultes et inconnu pour la population pédiatrique. Le niveau de preuve scientifique est également inconnu pour, Apo-Methylphenidate ER^{MC}, pms-Methylphenidate ER^{MC}, ACT-Methylphenidate ER^{MC} et Taro-Methylphenidate ([Tableau 3](#)).

Tableau 3 Énoncés de preuve scientifique concernant les paramètres pharmacocinétiques des versions génériques de Concerta^{MC} comparativement à ceux de Concerta^{MC} lorsque ces médicaments sont administrés à des enfants et des adultes présentant un TDAH

Version générique	Adultes		Enfants*	
	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique
Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC}	Les paramètres pharmacocinétiques de l'absorption, tels que le C _{max} , l'ASC _{0-t} et l'ASC _{0-inf} , se comparent à ceux de Concerta ^{MC} . Par contre, la t _{1/2} est plus longue et le T _{max} est plus court que ceux de Concerta ^{MC} et les ASC partielles ne se comparent pas à celles de Concerta ^{MC} chez les adultes sains.	Faible	Aucune donnée n'est publiée sur les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants.	Inconnu
Apo-Methylphenidate ER ^{MC}	Aucune donnée n'est publiée sur les paramètres pharmacocinétiques chez les adultes.	Inconnu	Aucune donnée n'est publiée sur les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants.	Inconnu
pms-Methylphenidate ER ^{MC} †	Aucune donnée n'est publiée sur les paramètres pharmacocinétiques chez les adultes.	Inconnu	Aucune donnée n'est publiée sur les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants.	Inconnu
Methylphenidate OCR ^{MC***}	Les paramètres pharmacocinétiques de l'absorption, tels que le C _{max} , l'ASC _{0-t} et l'ASC _{0-inf} , se comparent à ceux de Concerta ^{MC} . Par contre, la t _{1/2} est plus longue et le T _{max} est plus court que ceux de Concerta ^{MC} et les ASC partielles ne se comparent pas à celles de Concerta ^{MC} chez les adultes sains.	Faible	Aucune donnée n'est publiée sur les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants.	Inconnu
Mise à jour 2024				
ACT-Methylphenidate ER-C ^{MC}	Aucune donnée n'est publiée sur les paramètres pharmacocinétiques chez les adultes.	Inconnu	Aucune donnée n'est publiée sur les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants.	Inconnu

Verion générique	Adultes		Enfants*	
	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique
Taro-Methylphenidate ER ^{MC} ***	Aucune donnée n'est publiée sur les paramètres pharmacocinétiques chez les adultes.	Inconnu	Aucune donnée n'est publiée sur les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants.	Inconnu
Consiv ^{MC} ***	Les paramètres pharmacocinétiques de l'absorption, tels que le C _{max} , l'ASC _{0-t} , l'ASC _{0-inf} et les ASC partielles sont comparables à ceux de Concerta ^{MC} . Par contre, la t _{1/2} et le T _{max} sont plus courts que ceux de Concerta ^{MC} chez les adultes sains.	Modéré	Aucune donnée n'est publiée sur les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants.	Inconnu

*Enfant défini comme plus jeune que 18 ans.

**Le détail de l'évaluation de l'appréciation globale de la preuve scientifique est présenté au [tableau H-1](#) de l'annexe H.

***Non commercialisé au Canada.

†Produit discontinué depuis 2019.

2.1.6.3 GPC

Les GPC retenus ne contenaient aucune donnée pharmacocinétique concernant Concerta^{MC} et ses versions génériques.

2.1.6.4 Monographies

Les données obtenues des monographies canadiennes permettent de comparer quatre autres versions génériques, soit Apo-Methylphenidate ER^{MC}, pms-Methylphenidate ER^{MC}, ACT-Methylphenidate ER^{MC} et Taro-Methylphenidate ER^{MC}, à Concerta^{MC}.

Les études incluses dans les monographies, dont les paramètres pharmacocinétiques ont été extraits, avaient toutes été faites chez des sujets sains, ainsi qu'il est requis par les agences réglementaires pour l'évaluation de la bioéquivalence entre les versions génériques et l'innovateur.

Il est important de noter que selon les normes canadiennes, la bioéquivalence d'un produit générique est évaluée sur des paramètres pharmacocinétiques (soit le C_{max} et l'ASC). La notion de bioéquivalence n'implique pas d'emblée une équivalence d'efficacité clinique ou du profil de tolérabilité. Ainsi, aucune étude d'efficacité clinique sur des patients n'est requise afin de démontrer la bioéquivalence des versions génériques du Concerta^{MC}.

- Les constats suivants ont pu être dégagés des données pharmacocinétiques issues des monographies de Concerta^{MC} et de ses versions génériques (teneurs de 18 et 54 mg) [Apotex Inc., 2024; Teva Canada Limitée, 2024; Janssen Inc., 2023; Sun Pharma Canada Inc, 2023]. L'ACT-Methylphenidate ER^{MC} et l'Apo-Methylphenidate ER^{MC} ont été autorisés par Santé Canada comme médicaments génériques de Concerta^{MC}, respectivement le 18 septembre 2017 et le 3 février 2010, soit avant l'imposition des nouvelles exigences pour établir la bioéquivalence des produits à libération modifiée. Les nouvelles exigences en

matière de bioéquivalence ne s'appliquaient donc pas à ces deux produits génériques de Concerta^{MC}. Un autre médicament générique (Taro-Methylphenidate ER^{MC}) a été approuvé par Santé Canada le 28 juin 2023 et, à ce jour, il ne semble pas être commercialisé au Canada.

- La moyenne de C_{max} ainsi que les IC à 90 % des ASC_{0-t} et ASC_{0-inf} des produits génériques ACT-Methylphenidate ER^{MC}, Apo-Methylphenidate ER^{MC} et Taro-Methylphenidate ER^{MC} se situent dans l'intervalle de 80 % à 125 % du produit de référence Concerta^{MC}. L'exposition globale au méthylphénidate est ainsi semblable chez les patients, qu'ils prennent le produit innovateur Concerta^{MC} ou l'une de ses versions génériques.
- Une variation est observable pour les valeurs de T_{max} et de $t_{1/2}$ des produits génériques comparativement à celles de Concerta^{MC}. Aucune tendance n'a pu être observée entre les teneurs, ni si le médicament avait été pris à jeun ou avec de la nourriture. Lors du passage de Concerta^{MC} vers une version générique ou d'une version générique à l'autre, et selon la version générique utilisée, les T_{max} et $t_{1/2}$ pourraient être devancés ou retardés.
- Encore ici, les valeurs de la C_{max} , de l' ASC_{0-t} et de l' ASC_{0-inf} sont plus élevées lorsque la médication est administrée avec de la nourriture en comparaison à l'administration du médicament chez des sujets à jeun.
- La $t_{1/2}$ est, encore une fois, plus longue pour les deux versions génériques que celle de Concerta^{MC}, quelle que soit la dose testée.

2.1.7 Question 2 : Efficacité des versions génériques de Concerta^{MC} comparativement à Concerta^{MC}

2.1.7.1 Données scientifiques

Lors de la mise à jour 2024, aucune nouvelle étude n'a permis de bonifier l'information pour répondre à la question 2.

De la revue systématique, trois documents ont été retenus, soit :

- 1 ECRA croisé [Fallu *et al.*, 2016], qui avait pour objectif d'évaluer la satisfaction des patients lorsqu'ils passaient d'une dose stable de Concerta^{MC} à la même dose de Novo-Methylphenidate ER-C;
- 1 série de cas [Lally *et al.*, 2016], qui présentait la comparaison de l'effet clinique du passage des patients des versions génériques bioéquivalentes à la version générique autorisée (ayant le système de libération OROS);
- 1 étude de cohortes rétrospective [Van Stralen, 2013], qui avait pour objectif d'évaluer l'impact clinique du passage de Concerta^{MC} à une version générique.

Il est important de noter qu'aucune étude comparative à répartition aléatoire sur l'efficacité entre les versions génériques de Concerta^{MC} et ce dernier n'a été recensée.

Les trois études retenues avaient pour objectif d'évaluer l'effet clinique du passage à une version générique de Concerta^{MC} chez des patients stabilisés avec Concerta^{MC} ou avec la version générique.

La qualité méthodologique de l'ECRA croisé [Fallu *et al.*, 2016] a été évaluée bonne, celle de l'étude de cohortes rétrospective a été jugée faible [Van Stralen, 2013] et la série de cas [Lally *et al.*, 2016] n'a pas été évaluée (Tableaux [G-1](#) et [G-2](#) de l'annexe G). Seul l'ECRA croisé publié par Fallu et ses collaborateurs [2016] était à répartition aléatoire et fait à double insu. Les trois publications sélectionnées portaient sur des patients présentant un TDAH. Les études de Lally et ses collaborateurs et de Van Stralen incluait des populations pédiatriques seulement, tandis que celle de Fallu ne comprenait que des adultes. Au [tableau 4](#) sont présentés les résultats d'efficacité globale synthétisés pour les trois publications [Fallu *et al.*, 2016; Lally *et al.*, 2016; Van Stralen, 2013].

Étude 1 [Fallu *et al.*, 2016] : Phase IV comparant la satisfaction au regard du traitement entre Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et Concerta^{MC} chez des adultes présentant un TDAH

L'ECRA croisé de Fallu et ses collaborateurs avait pour objectif d'évaluer la satisfaction des patients lorsqu'ils passaient d'une dose stable de Concerta^{MC} à la même dose de Novo-Methylphenidate ER-C. L'essai incluait initialement 20 patients adultes canadiens présentant un TDAH, dont 14 ont complété l'étude. Cette publication évaluait l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie des enfants et des adultes présentant un TDAH lorsque les patients passant d'une dose de Concerta^{MC} à laquelle leur état était stable à la même dose de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}. Suivant leur sélection pour l'étude et leur assignation à un premier médicament, soit Concerta^{MC} ou la version générique selon la répartition aléatoire, les patients passaient trois semaines plus tard au deuxième médicament (la version générique ou Concerta^{MC}), pour une seconde période de trois semaines.

L'étude de Fallu présente l'efficacité globale selon le TSQM-II. Le TSQM-II est une échelle de 11 éléments conçue pour évaluer le degré auquel le patient est satisfait ou insatisfait de son médicament. De façon générale, ce formulaire comprend des questions sur quatre variables, soit l'efficacité, la commodité, les effets secondaires et la satisfaction globale.

Le [tableau 4](#) montre globalement que :

- une différence de moyenne statistiquement significative de la satisfaction concernant l'efficacité était observée après trois semaines lors du passage des patients de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, comparativement au passage de Novo-Methylphenidate ER-C à Concerta^{MC}, de - 20,3 en faveur de Concerta^{MC} (moyenne du score de TSQM-II de $39 \pm 22,6$ pour le passage à la version générique et de $59,3 \pm 19,72$ pour le passage au Concerta^{MC}; $p = 0,0433$). Il faut considérer ici que les patients sélectionnés étaient initialement stabilisés avec Concerta^{MC}. Ceux qui étaient inclus par la suite dans le groupe de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} n'avaient alors été stabilisés avec cette médication que durant trois semaines, comparativement aux patients du groupe de Concerta^{MC}, qui étaient stabilisés depuis 24 mois (médiane) [Fallu *et al.*, 2016].

La publication de Fallu présentait également les résultats ([Tableau 5](#)) de la comparaison du passage des patients de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et vice versa, en fonction des critères pris en compte (l'hyperactivité et l'impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie des enfants et des adultes présentant un TDAH).

Le [tableau 5](#) montre globalement :

- une différence de moyenne statistiquement significative de l'hyperactivité / impulsivité pour le groupe passé de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, comparativement au groupe passé de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} à Concerta^{MC}, de 1,3 en faveur de Concerta^{MC} (moyenne du score CGI-I de $4,1 \pm 1,4$ pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et de $2,8 \pm 1,1$ pour Concerta^{MC}; $p = 0,0100$);
- une différence de moyenne statistiquement significative de la déficience fonctionnelle liée au fonctionnement social pour le groupe passé de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, comparativement au groupe passé de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} à Concerta^{MC}, de 2,3 en faveur de Concerta^{MC} (moyenne du score SDS de $4,0 \pm 2,9$ pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et de $1,7 \pm 2,5$ pour Concerta^{MC}; $p = 0,0428$);
- une différence de moyenne statistiquement non significative de la déficience fonctionnelle liée au fonctionnement au travail ou à l'école pour le groupe passé de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, comparativement au groupe passé de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} à Concerta^{MC} (moyenne du score SDS de $5,1 \pm 3,2$ pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et de $2,8 \pm 2,8$ pour Concerta^{MC}; $p = 0,1189$);
- une différence de moyenne statistiquement non significative de la déficience fonctionnelle liée à la qualité de vie pour le groupe passé de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, comparativement au groupe passé de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} à Concerta^{MC} (moyenne du score AAQoL de $62,8 \pm 16,0$ pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et de $72,7 \pm 20,9$ pour Concerta^{MC}; $p = 0,1237$) [Fallu *et al.*, 2016].

Les résultats de Fallu et ses collaborateurs donnent à croire que les sujets qui sont stables avec Concerta^{MC} ont quelques difficultés à passer à un médicament générique. Cependant, cette conclusion ne peut pas être généralisée à de nouveaux utilisateurs ou des patients qui ne sont pas encore stabilisés avec Concerta^{MC}, aucune donnée n'est disponible pour statuer sur le changement de l'état de patients stabilisés avec la version générique qui passeraient au Concerta^{MC}, et aucune conclusion quant à l'évaluation réelle de l'efficacité ne peut être tirée.

Tableau 4 Synthèse des résultats des études sur l'effet clinique suivant le passage de Concerta^{MC} à une version générique, et vice versa

Premier auteur, année (pays)	Devis Nombre de patients	Caractéristiques des patients		Médication évaluée (valeur initiale)	Efficacité globale (temps de mesure) ^{1,2}	Résultats			Commentaires
		Âge	Sexe			Version générique bioéquivalente (Non-OROS)	Concerta ^{MC} ou version générique autorisée (OROS)	Différence de moyenne ou de pourcentage (Valeur de p)	
Fallu 2016 (Canada)	ECRA croisé 20 adultes canadiens présentant un TDAH	Médiane : 45,5 ans (étendue 25-53 ans)	11 femmes 9 hommes (45 % hommes)	Novo-MPH ER-C ^{MC} (moyenne du score TSQM-II initial : 62,6) Concerta ^{MC} (moyenne du score TSQM-II initial : 63,2)	Moyenne du score TSQM-II ± ET (3 semaines avec le premier médicament et passés au deuxième médicament pour une autre période de 3 semaines)	<u>Groupe passé de Concerta^{MC} à Novo-MPH ER-C^{MC}</u> : 39 ± 22,6	<u>Groupe passé de Novo-MPH ER-C^{MC} à Concerta^{MC}</u> : 59,3 ± 19,72	- 20,3 (0,0433)	Différence de moyenne statistiquement significative de la satisfaction de l'efficacité entre les groupes (en faveur de Concerta ^{MC})
Lally 2016 (États-Unis)	Série de cas 14 enfants présentant un TDAH, dont 9 recevaient un diagnostic de TDAH de type combiné et 5 recevaient un diagnostic de TDAH de type prédominant principalement inattentif	Moyenne : 132.1 mois ± 26,8 mois (étendue : 8 ans 6 mois - 16 ans 2 mois)	6 femmes 8 hommes (57 % hommes)	MPH ER ^{MC} de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. (non-OROS)	Moyenne du score T ± ET (temps de mesure non mentionné)	80,00 ± 2,93 (temps de mesure 2 avec le traitement non-OROS)	56,62 ± 3,14 (temps de mesure 2 avec le traitement OROS)	23,38 (aucune valeur de p)	Aucune amélioration avec les versions génériques (score T > 65) comparativement à Concerta ^{MC} (score T < 65)
				Version générique autorisée (OROS) (moyenne du score T initial : 81,1, ET ± 3,66)	Moyenne du score T ± ET (changement de traitement : non-OROS à l'OROS) (temps de mesure non mentionné)	80,00 ± 2,37 (temps de mesure 1 avec le traitement non-OROS)	57,05 ± 2,86 (temps de mesure 2 avec le traitement OROS)	22,95 (< 0,0001)	Diminution statistiquement significative (en faveur de l'OROS, version générique autorisée)
Van Stralen 2013 (Canada)	Étude de cohortes rétrospective 153 enfants présentant un TDAH, dont 100 continuaient le traitement avec Concerta ^{MC} et 53 changeaient pour la version générique	Novo-MPH ER-C : Moyenne : 11,3 ans ± 2,6 ans (étendue : 5-16 ans) Concerta ^{MC} : Moyenne : 10,9 ans ± 3,1 ans (étendue : 5-17 ans)	Novo-MPH ER-C ^{MC} : Femmes : 11 (21 %) hommes : 42 (79 %) Concerta ^{MC} : Femmes : 17 (17 %) Hommes : 83 (83 %)	Novo-MPH ER-C ^{MC} (valeur initiale : s. o.)	% des patients déstabilisés (passage de Concerta ^{MC} au Novo-MPH-ER-C (nombre de patients : 53); maintien de Concerta ^{MC} (nombre de patients : 100) (10 mois après l'analyse initiale)	<u>Groupe passé de Concerta^{MC} à Novo-MPH ER-C^{MC}</u> : 87 % (46/53) des patients avaient été déstabilisés	<u>Groupes restés avec Concerta^{MC}</u> : 26 % (26/100) des patients avaient subi une déstabilisation	61 % (< 0,001)	Différence de pourcentage statistiquement significative (en faveur du maintien de Concerta ^{MC})
				Concerta ^{MC} (valeur initiale : s. o.)	% des patients (10 mois après l'analyse initiale)	<u>Groupe passé de Concerta^{MC} à Novo-MPH ER-C^{MC}</u> : 43 % (21/46) mentionnaient une durée d'action plus courte pour la version générique	<u>Retour à Concerta^{MC}</u> : 22 % (10/46) des patients qui sont passés à la version générique ne se sont pas restabilisés immédiatement après avoir recommencé Concerta ^{MC} 78 % (36/46) ont restabilisé leur état lorsqu'ils ont réutilisé Concerta ^{MC}	s. o.	Les effets de Novo-MPH ER-C ^{MC} ont diminué plus rapidement que ceux de Concerta ^{MC} , les patients et les parents déclarant systématiquement de 7 heures à 8 heures d'effet pour la version générique (besoin d'une dose supplémentaire de MPH à libération immédiate en soirée).

¹Évaluée selon le questionnaire « Satisfaction Questionnaire for Medication, version II » (TSQM-II) : un questionnaire de 11 éléments conçu pour évaluer dans quelle mesure le patient est satisfait ou insatisfait de son médicament, sur une échelle analogique visuelle de 7 points, où 1 = extrêmement insatisfait, 2 = très insatisfait, 3 = insatisfait, 4 = un peu satisfait, 5 = satisfait, 6 = très satisfait et 7 = extrêmement satisfait. Le questionnaire couvre quatre domaines, soit l'efficacité, la commodité, les effets secondaires et la satisfaction globale.

²Selon le score T de Conners 3-P (S), une échelle de comportement évaluée par les parents incluant 45 éléments conçue pour évaluer les symptômes d'inattention, d'hyperactivité / impulsivité, de problèmes d'apprentissage, de fonctionnement exécutif, d'agression et de problèmes sociaux chez les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans. Un score T élevé (plus grand que 65) indique un comportement plus excessif cliniquement significatif.

³Calculé avec la méthode des moindres carrés.

Tableau 5 Synthèse des résultats des études sur l'effet clinique suivant un changement de médication comparant Concerta^{MC} et ses versions génériques sur les paramètres du TDAH

Premier auteur, année (pays)	Devis Nombre de patients	Caractéristiques des patients		Médication évaluée (valeur initiale)	Paramètre d'efficacité évalué	Échelle de mesure utilisée (temps de mesure)	Résultats			Commentaires
		Âge	Sexe				Groupe passé de Concerta ^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC}	Groupe passé de Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC} à Concerta ^{MC}	Différence de moyenne (Valeur de p)	
Fallu 2016 (Canada)	ECRA croisé 20 adultes canadiens présentant un TDAH	Médiane: 45,5 ans (étendue 25-53 ans)	11 femmes 9 hommes (45 % hommes)	Novo-MPH ER-C ^{MC} (moyenne du score CGI-I initial : 2,3)	Hyperactivité et impulsivité	Moyenne du score CGI-I ± ET ¹ (3 semaines avec le premier médicament et passés au deuxième médicament pour une autre période de 3 semaines)	4,1 ± 1,4	2,8 ± 1,1	1,3 (0,0100)	Différence de moyenne statistiquement significative de la déficience fonctionnelle (en faveur de Concerta ^{MC})
				Concerta ^{MC} (moyenne du score CGI-I initial : 2,3)						
				Novo-MPH ER-C (moyenne du score SDS initial : 1,7)	Fonctionnement social	Moyenne du score SDS ± ET ¹ (3 semaines avec le premier médicament et passés au deuxième médicament pour une autre période de 3 semaines)	4,0 ± 2,9	1,7 ± 2,5	2,3 (0,0428)	Différence de moyenne statistiquement significative de la déficience fonctionnelle (en faveur de Concerta ^{MC})
				Concerta ^{MC} (moyenne du score SDS initial : 1,7)						
				Novo-MPH ER-C (moyenne du score SDS initial : 2,9)	Fonctionnement au travail ou à l'école	Moyenne du score SDS ± ET ¹ (3 semaines avec le premier médicament et passés au deuxième médicament pour une autre période de 3 semaines)	5,1 ± 3,2	2,8 ± 2,8	2,3 (0,1189)	Différence statistiquement non significative de la déficience fonctionnelle
				Concerta ^{MC} (moyenne du score SDS : 2,6)						
				Novo-MPH ER-C ^{MC} (moyenne du score AAQoL initial : 78,0)	Qualité de vie	Moyenne du score AAQoL ± ET ¹ (3 semaines avec le premier médicament et passés au deuxième médicament pour une autre période de 3 semaines)	62,8 ± 16,0	72,7 ± 20,9	- 9,9 (0,1237)	Différence statistiquement non significative de la déficience fonctionnelle
Concerta ^{MC} (moyenne du score AAQoL initial : 78,6)										
							Temps de mesure 1 avec le traitement non-OROS	Temps de mesure 2 avec le traitement OROS	Différence (Valeur de p)	
Lally 2016 (États-Unis)	Série de cas 14 enfants présentant un TDAH, dont 9 recevaient un diagnostic de TDAH de type	Moyenne : 132,1 mois ± 26,8 mois (étendue : 8 ans 6 mois - 16 ans 2 mois)	6 femmes 8 hommes (57 % hommes)	MPH ER ^{MC} de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. (non-OROS)	Hyperactivité	Moyenne du score T ± ET ² (changement du non-OROS à l'OROS) (patients présentant un TDAH de type combiné) (temps de mesure non mentionné)	82,22 ± 3,30	61,21 ± 3,91	20,79 (0,0048)	Diminution statistiquement significative de l'hyperactivité lors du passage du non-OROS à l'OROS (en faveur de l'OROS)
				Version générique autorisée (OROS) (moyenne du score T initial : s. o.)		Inattention				

Premier auteur, année (pays)	Devis Nombre de patients	Caractéristiques des patients		Médication évaluée (valeur initiale)	Paramètre d'efficacité évalué	Échelle de mesure utilisée (temps de mesure)	Résultats			Commentaires
		Âge	Sexe							
	combiné et 5 recevaient un diagnostic de TDAH de type principalement inattentif					(temps de mesure non mentionné)				amélioration en faveur de l'OROS
					Inattention	Moyenne du score T ± ET² (changement du non-OROS à l'OROS) (patients présentant un TDAH de type combiné) (temps de mesure non mentionné)	79,56 ± 3,31	58,10 ± 3,82	21,46 (0,0015)	Diminution statistiquement significative de l'inattention, donc amélioration en faveur de l'OROS

¹ Tous les questionnaires ont été remplis au recrutement, à la visite 2 et à la visite 3 (fin de l'étude ou visite d'un retrait anticipé), à l'exception du formulaire CGI-I qui a été rempli uniquement à la visite 2 et à la visite 3 (fin de l'étude ou visite d'un retrait anticipé).

- L'« Adult ADHD Quality of Life Questionnaire » (AAQoL): est un questionnaire conçu pour évaluer dans quelle mesure la vie du patient est altérée par ses symptômes, sur une échelle analogique visuelle de 5 points, où 1 = pas du tout, 2 = un peu, 3 = quelque peu, 4 = beaucoup et 5 = extrêmement.
- Le « Sheehan Disability Scale » (SDS): est une échelle conçue pour évaluer dans quelle mesure le travail du patient, la vie sociale ou les loisirs, la vie familiale ou les responsabilités familiales sont altérés par ses symptômes, sur une échelle analogique visuelle de 10 points, où 0 = pas du tout, (1, 2,3) = légèrement, (4, 5, 6) = modérément, (7, 8, 9) = nettement, 10 = extrêmement.
- Clinical Global Impression-Improvement » (CGI-I) : est une sous-échelle du CGI, évaluée sur 7 points, où 1 = beaucoup amélioré, 2 = moyennement amélioré, 3 = minimalement amélioré, 4 = aucun changement, 5 = minimalement détérioré, 6 = moyennement détérioré et 7 = beaucoup détérioré.

² Selon le score T de Conners 3-P (S), une échelle de comportement évalué par les parents, incluant 45 éléments conçus pour évaluer les symptômes d'inattention, d'hyperactivité / impulsivité, de problèmes d'apprentissage, de fonctionnement exécutif, d'agression et de problèmes sociaux chez les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans. Un score T élevé (plus grand que 65) indique un comportement plus excessif cliniquement significatif.

Étude 2 [Lally et al., 2016] : Comparaison de l'efficacité entre les doses équivalentes des non-OROS Methylphenidate ER^{MC} et du OROS Methylphenidate ER^{MC} chez les enfants (< 18 ans) présentant un TDAH

Lally et ses collaborateurs ont réalisé une série de cas qui a permis de comparer l'efficacité globale ainsi que l'efficacité au regard des symptômes d'hyperactivité / impulsivité et d'inattention lors du passage des patients des versions génériques n'utilisant pas le système de libération non-OROS, soit celles de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc., commercialisées aux États-Unis, et non au Canada, à la version générique autorisée utilisant le système de libération du méthylphénidate OROS à des doses équivalentes. L'étude comportait 14 patients pédiatriques présentant un TDAH ([Tableau H-3](#) de l'annexe H).

Tous les patients utilisaient initialement Concerta^{MC}. Plusieurs d'entre eux avaient commencé à utiliser une version générique, soit une des versions bioéquivalentes ou la version du générique autorisée utilisant le système de libération du méthylphénidate OROS, à la suite d'une visite à la pharmacie, laquelle dispensait automatiquement la formulation générique lorsque Concerta^{MC} était prescrit. Les symptômes des patients étaient évalués lors de trois visites : au diagnostic (avant la prescription), suivant le traitement avec les versions génériques non-OROS, et suivant le traitement avec la version générique autorisée.

Lally et ses collaborateurs ont présenté les résultats selon le score T de Conners 3-P (S), une échelle de comportement évalué par les parents, incluant 45 éléments, conçue pour évaluer les symptômes de TDAH chez les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans. Un score T élevé (plus grand que 65) indique un comportement plus excessif. Au [tableau 4](#) sont présentés les résultats concernant la comparaison de l'efficacité globale de Methylphenidate ER^{MC}, de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. non-OROS, à celle de la version générique autorisée OROS.

Le [tableau 4](#) montre que :

- tous les patients (n = 14) ont obtenu des scores cliniquement significatifs (score T > 65) sur l'échelle de Conners 3-P (S) au moment du diagnostic (score T moyen de $81,1 \pm 3,66$);
- aucune amélioration n'a été observée avec les versions génériques non-OROS (moyenne du score T de $80,00 \pm 2,93$; c.-à-d. un score T > 65), comparativement à la version générique autorisée OROS (moyenne du score T de $56,62 \pm 3,14$, c.-à-d. un score T < 65);
- lorsque les patients sont passés de la formulation générique non-OROS à l'OROS à la même dose, les scores T ont été réduits de façon statistiquement significative (moyenne du score T de $80,00 \pm 2,37$ pour les versions génériques non-OROS et de $57,05 \pm 2,86$ pour la version générique OROS; $p < 0,0001$). Une amélioration statistiquement significative de 22,95 de l'efficacité globale a donc été observée lors du passage à la version générique autorisée OROS [Lally et al., 2016].

Au [tableau 5](#) sont présentés les résultats concernant la comparaison de l'effet clinique du passage des patients de Methylphenidate ER^{MC}, de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc., à la version générique autorisée OROS sur l'hyperactivité / impulsivité et l'inattention.

- Lorsque les patients sont passés de la formulation générique non-OROS à l'OROS à la même dose, les scores T sur l'hyperactivité ont été réduits de façon statistiquement significative (moyenne du score T de $82,22 \pm 3,30$ avec les versions génériques non-OROS et de $61,21 \pm 3,91$ après le passage à la version générique OROS, soit une différence de 20,8 (26,4 %); $p = 0,0048$), ce qui représente une amélioration statistiquement significative en faveur de la version générique autorisée OROS.
- Lorsque les patients sont passés de la formulation générique non-OROS à l'OROS à la même dose, les scores T sur l'inattention ont été réduits de façon statistiquement significative, quel que soit le type de TDAH (moyenne du score T avec les versions génériques non-OROS de $80,80 \pm 3,27$ comparativement à $53,60 \pm 4,58$ avec la version générique OROS, soit une différence de 27,20 (33,7 %); $p = 0,0141$ pour le type de TDAH principalement inattentif et moyenne du score T des versions génériques non-OROS de $79,56 \pm 3,31$ comparativement à $58,10 \pm 3,82$ pour la version générique OROS, soit une différence de 21,46 (27,0 %); $p = 0,0015$ pour le type de TDAH combiné). Cela représente une amélioration statistiquement significative en faveur de la version générique autorisée OROS [Lally *et al.*, 2016].

Lally et ses collaborateurs concluent que leurs résultats vont dans le même sens que les préoccupations de la FDA en ce qui concerne l'équivalence thérapeutique des médicaments n'utilisant pas le système de libération OROS, en comparaison de la version générique qui utilise le système OROS pour le traitement du TDAH [Lally *et al.*, 2016].

Étude 3 [Van Stralen, 2013] : Conséquences cliniques du passage de Concerta^{MC} au Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} chez les enfants (< 18 ans) présentant un TDAH

En 2013, Van Stralen publiait une étude de cohortes rétrospective sur la population canadienne âgée entre 5 et 17 ans présentant un TDAH ($n = 153$ patients) et stabilisée pour au moins un mois avec Concerta^{MC}. L'objectif de cette étude était de déterminer si la bioéquivalence de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et de Concerta^{MC} se traduisait par une équivalence thérapeutique suivant un changement de médication du Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}. L'objectif premier s'exprimait par l'efficacité globale en évaluant la proportion des patients qui étaient déstabilisés par le changement de médication, l'efficacité globale était définie cliniquement comme un changement dans les symptômes du TDAH.

L'étude de Van Stralen a montré que :

- 46/53 (87 %) des patients avaient été déstabilisés par le passage de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, alors que 26/100 (26 %) des patients qui

avaient continué à utiliser Concerta^{MC} avaient subi une déstabilisation ($p < 0,001$). Une différence de 61 % était observée en faveur du maintien de Concerta^{MC};

- 10/46 (22 %) des patients qui étaient passés à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} ne se sont pas restabilisés immédiatement après avoir recommencé Concerta^{MC}; 36/46 (78 %) ont vu leur état se replacer lorsqu'ils sont retournés à Concerta^{MC};
- pour 21/46 (43 %) des patients, la durée d'action était plus courte pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC};
- les effets globaux de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} ont diminué plus rapidement que ceux de Concerta^{MC}, les patients et les parents déclarant systématiquement de 7 à 8 heures d'effet pour le générique. Dans certains cas, les patients ont eu besoin d'une dose supplémentaire de méthylphénidate à libération immédiate en fin d'après-midi pour assurer un contrôle adéquat des symptômes du TDAH pendant la soirée [Van Stralen, 2013].

Van Stralen conclut qu'il est important que les patients et les prescripteurs soient conscients de ce que leurs patients prennent réellement pour assurer une gestion optimale et, par conséquent, le fonctionnement optimal des personnes présentant un TDAH.

En ce qui concerne les conflits d'intérêts, seule l'étude de Lally et ses collaborateurs ne semble pas en présenter, car elle n'a pas été financée par une entreprise pharmaceutique. Les auteurs déclarent d'ailleurs n'avoir aucun conflit d'intérêts.

2.1.7.2 Appréciation de la preuve scientifique

Les études recensées sur la comparaison des versions génériques de Concerta^{MC} à ce dernier présentent l'effet clinique du passage d'une médication à l'autre (aucune étude comparative sur l'efficacité de celles-ci n'ayant été publiée). Les données reposent donc uniquement sur un ECRA croisé [Fallu *et al.*, 2016] et une série de cas [Lally *et al.*, 2016], réalisés à court terme et sur un faible échantillon de patients ($n=34$), ainsi que sur une étude de cohortes rétrospective [Van Stralen, 2013] visant à évaluer les conséquences cliniques du passage de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}.

L'ECRA croisé, de bonne qualité méthodologique, portait sur le Novo Methylphenidate ER-C^{MC}. Les résultats de cette étude sont toutefois à interpréter avec précaution. En effet, la taille initiale d'échantillon est faible ($n = 20$), le taux d'abandon est élevé ($n = 6$) et le devis en croisé n'est pas le plus approprié pour évaluer l'effet clinique du passage d'un traitement à un autre (un ECRA serait plus indiqué). De plus, les résultats ne peuvent pas être généralisés à de nouveaux utilisateurs du traitement et à des personnes non stabilisées avec Concerta^{MC}. Uniquement une étude a été réalisée auprès d'enfants avec le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, soit l'étude de cohortes, avec un devis peu approprié pour évaluer l'efficacité d'un traitement sans ajustement pour les facteurs de confusion potentiels.

Une série de cas (n = 14), portait sur Methylphenidate ER^{MC}, de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc., commercialisés aux États-Unis [Lally *et al.*, 2016]. Cette étude comporte plusieurs limites méthodologiques, notamment le fait que le devis utilisé soit l'un des moins adéquats pour évaluer l'efficacité d'une intervention puisqu'il est sujet à un risque de biais de sélection important. De plus, l'étude repose sur un faible échantillon (échantillonnage non probabiliste), ce qui engendre une impossibilité de généraliser les résultats. Les patients étant suivis en ambulatoire, les décisions relatives à leur traitement font donc partie de soins de routine.

Compte tenu de ces limites, il est probable que la conclusion tirée des données soit fortement modifiée par les résultats d'études futures. Une étude comparant directement l'efficacité des versions génériques de Concerta^{MC} à celle de ce dernier serait nécessaire afin d'apporter une conclusion pertinente à cette question de recherche. Le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité globale des versions génériques, comparativement à Concerta^{MC}, est donc jugé faible chez les adultes et insuffisant chez les enfants ([Tableau 6](#)). Par ailleurs, pour les versions génériques de Methylphenidate ER, il est inconnu chez les adultes.

Le niveau de preuve scientifique est également inconnu pour Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate ER^{MC} chez les adultes et les enfants présentant un TDAH, à cause du manque de publications scientifiques. Le niveau de preuve scientifique n'a pas été évalué pour l'ensemble des populations adulte et pédiatrique pour ACT-Methylphenidate ER^{MC}, Apo-Methylphenidate ER^{MC} et Taro-Methylphenidate ER^{MC}, étant donné qu'aucune étude scientifique qui aurait évalué leur efficacité n'était disponible lors de la mise à jour de ce document ([Tableau 6](#)).

Tableau 6 Énoncés de preuve scientifique sur l'effet clinique du passage de Concerta^{MC} à ses versions génériques

Version générique	Adultes		Enfants*	
	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique
Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC}	Le passage de Concerta ^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC} amène une déstabilisation quant à l'état général, l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes présentant un TDAH.	Efficacité globale : faible Hyperactivité et impulsivité, agressivité, inattention, fonctionnement social, fonctionnement au travail et à l'école et qualité de vie : faible	Le passage de Concerta ^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC} amène une déstabilisation quant à l'état général chez les enfants atteints de TDAH. L'efficacité de Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC} au regard de l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les enfants présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Efficacité globale : insatisfaisant Hyperactivité / impulsivité, agressivité, inattention, fonctionnement social, fonctionnement au travail et à l'école et qualité de vie : inconnue
Apo-Methylphenidate ER ^{MC}	L'efficacité, même évaluée lors d'un changement de médication, d'Apo-Methylphenidate ER ^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / l'impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Inconnu	L'efficacité, même évaluée lors d'un changement de médication, d'Apo-Methylphenidate ER ^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les enfants présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Inconnu
pms-Methylphenidate ER ^{MC} †	L'efficacité, même évaluée lors d'un changement de médication, de pms-Methylphenidate ER ^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Inconnu	L'efficacité, même évaluée lors d'un changement de médication, de pms-Methylphenidate ER ^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les enfants présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Inconnu

Version générique	Adultes		Enfants*	
	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique
Methylphenidate ER ^{MC} de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. ***	L'efficacité, même évaluée lors d'un changement de médication, des versions génériques au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Inconnu	Le passage de patients de Concerta ^{MC} à une des versions génériques de Methylphenidate ER ^{MC} amène une déstabilisation quant à l'état général, l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes présentant un TDAH.	Efficacité globale : insatisfaisant Hyperactivité / impulsivité et inattention : insatisfaisant
Mise à jour 2024				
ACT-Methylphenidate ER ^{MC}	L'efficacité, même évaluée lors d'un changement de médication, d'ACT-Methylphenidate ER ^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / l'impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Inconnu	L'efficacité, même évaluée lors d'un changement de médication, d'ACT-Methylphenidate ER ^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les enfants présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Inconnu
Taro-Methylphenidate ER ^{MC}	L'efficacité, même évaluée lors d'un changement de médication, de Taro-Methylphenidate ER ^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / l'impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Inconnu	L'efficacité, même évaluée lors d'un changement de médication, de Taro-Methylphenidate ER ^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les enfants présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Inconnu

*Enfant défini comme plus jeune que 18 ans.

**Le détail de l'évaluation de l'appréciation globale de la preuve scientifique est présenté au [tableau H-2](#) de l'annexe H.

***Non commercialisés au Canada.

†Produit discontinué depuis 2019.

2.1.7.3 GPC

Pour la question 2, trois des GPC retenus ne contenaient aucune donnée relative à l'efficacité des versions génériques de Concerta^{MC} comparativement à l'efficacité de ce dernier. Seul le GPC de la CADDRA [2011] discutait du fait que la plupart des médicaments sont couverts par les compagnies d'assurance privées, mais qu'il arrive quelquefois que des patients doivent prendre des médicaments génériques qui pourraient avoir un effet thérapeutique différent du médicament innovateur et qui, dans certains cas, pourraient être moins efficaces.

La CADDRA mentionne que le mécanisme de libération de la version générique de Concerta^{MC} commercialisée au moment de la publication de leur guide, soit le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} utilisé pour l'enfant, l'adolescent et l'adulte, qui était disponible en comprimés de 18, 27, 36 et 54 mg, n'a pas été décrit publiquement. Ce médicament n'utilise pas le système OROS, comme Concerta^{MC}. Toujours selon la CADDRA, les avantages de cette formulation générique sont liés aux coûts et au fait que son ingrédient actif est le méthylphénidate. Seulement sa bioéquivalence à Concerta^{MC} a été démontrée, ses effets thérapeutiques et indésirables n'ayant pas été testés cliniquement.

La CADDRA affirme que la bioéquivalence ne signifie pas toujours « équivalence clinique » et que des données cliniques sont nécessaires pour mieux formuler des recommandations sur le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}. Le T_{max} est plus court avec Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} que celui observé pour Concerta^{MC}. La CADDRA considérerait ne pas avoir suffisamment de données pour faire des recommandations sur l'efficacité clinique de cette version générique.

La CADDRA avait reçu des informations provenant de familles et de médecins signalant des changements radicaux de comportement chez les patients pour lesquels la prescription de Concerta^{MC} avait été changée pour la version générique, changements pouvant être attribués à une modification de la formulation. La CADDRA considère que la décision de passer à une formulation générique est une décision individuelle, que le patient et sa famille devraient en être informés. Ces derniers devraient également suivre les modifications cliniques en vérifiant l'efficacité et la « tolérabilité » de leur médication et en signalant tout changement à leur pharmacien et à leur médecin [CADDRA, 2011].

Lors de la mise à jour en 2024, la CADDRA avait publié une nouvelle édition des lignes directrices canadiennes sur le TDAH [CADDRA, 2020]. Le comité de travail pour cette nouvelle édition a alors pris position concernant l'efficacité des versions génériques de Concerta^{MC}. Il est rapporté que la courbe de distribution des versions génériques de Concerta^{MC} ressemblait davantage à celle de Ritalin SR^{MC} qu'à celle de Concerta^{MC} et que le traitement de référence OROS et les versions génériques non-OROS étaient considérés comme différents pour les raisons indiquées ci-dessous :

- une différence clinique (basée sur l'étude de Van Stralen, 2013);
- leur mode de libération différent;

- un risque d'abus de substance par inhalation ou voie intraveineuse – puisque le comprimé du traitement non-OROS peut être écrasé.

2.1.7.4 Littérature grise

Un seul document [CADDAC, 2010] a été retenu. Le Center for ADD/ADHD Advocacy, Canada (CADDAC) a publié un document mentionnant des commentaires de parents de patients sur Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}. En voici quelques exemples.

- Je crois que le système de libération de la version générique de Concerta est inférieur.
- Dès la première semaine suivant le changement, j'ai reçu un appel du professeur de mon fils indiquant que sa capacité à se concentrer n'était plus la même, et qu'il ne faisait aucun travail. Je pense qu'il est important de noter que nous n'avions pas avisé l'école que nous avons changé sa médication. Nous avons aussi remarqué un changement à la maison, surtout le soir. Il était inquiet, argumentatif et instable.
- Le médicament générique ne dure pas aussi longtemps que Concerta pour mon fils de 7 ans qui prend du 54 mg. Chaque matin, je remarque que ses symptômes réapparaissent 2 ou 3 fois plus tôt avec le médicament générique, ce qui limite ses capacités scolaires et sportives et sa socialisation en début de soirée.
- Mes filles jumelles ont changé pour la version générique et, dès le premier jour, ça n'a pas fonctionné. Des symptômes variés sont apparus. Je leur ai demandé de se donner une période d'ajustement, mais après près de 4 semaines et aucune amélioration, et après des craintes en larmes de ne pas pouvoir passer leurs examens, j'ai contacté leur pédiatre. Lorsque j'ai expliqué la raison de l'urgence à son assistante, elle savait tout de suite ce dont je parlais (beaucoup de patients ayant fait la même plainte).
- Nous avons eu une expérience extrêmement négative avec la version générique de Concerta. Nous avons eu des rapports négatifs de l'école presque immédiatement. Fondamentalement, il semblait être non médicamenté vers 13 heures lorsqu'il avait pris son comprimé à 7 heures du matin. Nous étions habitués à une couverture de 12 heures. Dans l'après-midi à l'école, il était impulsif et argumentatif. Auparavant, avec Concerta, l'école n'avait aucune inquiétude.

Plusieurs parents ont mentionné avoir demandé qu'aucune substitution à la version générique ne soit faite à l'avenir [CADDAC, 2010].

Lors de la mise à jour en 2024, une étude clinique a été repérée sur le site Web ClinicalTrials.gov du National Institute of Health (NIH) [Mahidol University, 2022]. Intitulée *Efficacy and Safety of Generic Methylphenidate Prolong-released Comparison with Original in Child with Attention-deficit-hyperactive Disorders*, cette étude clinique (n° de référence NCT054110626) vise l'évaluation de l'efficacité lors d'un changement de médication à libération prolongée chez des enfants âgés de 6 à 12 ans qui ont reçu un diagnostic de TDAH, via l'usage de l'échelle SNAP-IV ⁷. Bien que prévu pour juin 2022, le recrutement des sujets pour cette étude clinique n'avait pas commencé lors de la rédaction de la mise à jour de ce document.

2.1.8 Question 3 : Innocuité des versions génériques de Concerta^{MC} comparativement à Concerta^{MC}

2.1.8.1 Données scientifiques

Lors de la mise à jour en 2024, aucun document issu de la littérature scientifique n'a permis de bonifier l'information pour répondre à la question 3.

Les données concernant les effets indésirables, incluses dans les publications ayant servi à répondre aux questions 1 et 2, ont été extraites afin d'aider à répondre à la question 3. Encore ici, il est important de souligner que deux des publications [Schapperer *et al.*, 2015; Shram *et al.*, 2012] étaient des études de bioéquivalence réalisées avec des sujets sains et que deux autres [Fallu *et al.*, 2016; Van Stralen, 2013] avaient pour objectif de comparer l'effet clinique du changement de médication entre les versions génériques de Concerta^{MC} et ce dernier chez les enfants et les adultes présentant un TDAH. De ces deux dernières études, il est donc impossible de tirer des conclusions quant à l'innocuité comparative réelle. Les études de Lally et ses collaborateurs et de Park-Wyllie et ses collaborateurs de 2016 ne présentaient aucune donnée quant aux effets indésirables [Lally *et al.*, 2016; Park-Wyllie *et al.*, 2016].

Une récente étude de cohortes rétrospective [Park-Wyllie *et al.*, 2017] a également été recensée. Elle comportait deux analyses, une première ayant pour objectif de déterminer le nombre de rapports d'effets indésirables reportés avec le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} comparativement à Concerta^{MC} dans la base de données canadienne des effets indésirables (MedEffect^{MC} Canada). La seconde analyse avait pour objectif de comparer l'effet du Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} avec celui d'une autre version générique commercialisée aux États-Unis, celle de Mallinckrodt Inc.

La qualité méthodologique de chacune des publications est présentée à l'[annexe G](#).

⁷ L'échelle de Swanson, Nolan et Pelham, version 4 (SNAP-IV) est un outil de dépistage qui permet de documenter les symptômes observés par les parents et enseignants d'enfants chez qui un TDAH est suspecté.

Dans les sept études qui comparaient une version générique à Concerta^{MC}, les constats suivants ressortent :

- Schapperer et ses collaborateurs mentionnaient que les deux formulations utilisées lors de leur étude avaient été bien tolérées chez les sujets sains après une administration, mais qu'il y avait eu plus d'effets indésirables pour le Concerta^{MC}, soit 14, lorsque pris avec de la nourriture, que pour Methylphenidate OCR^{MC} (n = 3) pour la dose de 54 mg.
- Shram et ses collaborateurs soulignaient également que les formulations étaient bien tolérées chez les sujets sains après une administration et que l'importance des effets indésirables était similaire entre les formulations testées, avec 27 effets indésirables observés pour Concerta^{MC} et 29 pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, dont principalement des nausées, des diminutions d'appétit et des maux de tête.
- Fallu et ses collaborateurs rapportaient que 16 patients présentant un TDAH avaient mentionné 12 effets indésirables liés à la prise de Concerta^{MC}, principalement de la fatigue, de l'exacerbation des symptômes du TDAH et de l'irritabilité. Il est aussi ressorti de leur étude que 54 effets indésirables avaient été notés par 17 patients lorsqu'ils étaient passés à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, principalement de l'exacerbation des symptômes du TDAH, de la fatigue, des nausées et de la somnolence. De plus, au [tableau 7](#), une différence de moyenne statistiquement significative de - 22,9 de la satisfaction liée aux effets indésirables est observée lorsque les patients ont pris Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} (moyenne du score de TSQM-II de $60,9 \pm 31,9$ pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et de $83,8 \pm 23,4$ pour Concerta^{MC}; $p = 0,0321$). Cette différence, si statistiquement significative soit-elle, pourrait avoir été causée par le fait que la période de stabilisation initiale des patients des deux groupes était différente, soit de 3 semaines pour les patients du groupe Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et de 24 mois pour le groupe de Concerta^{MC}.
- Dans l'étude de Van Stralen, les patients présentant un TDAH et leurs parents ont signalé des effets indésirables différents lorsqu'ils sont passés à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, y compris des vertiges, le fait de manger davantage, des problèmes de sommeil et un état plus colérique. Ces effets différaient par rapport à ceux précédemment rapportés par les mêmes patients lorsqu'ils utilisaient la médication avec le système de libération OROS. Il faut toutefois considérer ici le contexte de changement de médication et le fait que les patients peuvent ne pas avoir été stabilisés suffisamment longtemps avec Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}.
- Park-Wyllie et ses collaborateurs rapportaient en 2017 qu'un nombre plus élevé d'effets indésirables jugés sérieux était observé pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} que pour Concerta^{MC}, soit de 15 par rapport à 1, respectivement, et que le taux de rapports d'effets indésirables pour 100 000 patients-années était de 411,5 pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et de 37,5 pour Concerta^{MC}. Le ratio de

rapports d'effets indésirables (Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}/Concerta^{MC}) était donc de 10,99 (IC à 95 % : 5,93-22,21), en défaveur de la version générique.

- De plus, dans la publication de Park-Wyllie en 2017, des impacts sur le fonctionnement social avaient été repérés dans les rapports d'échec thérapeutique chez des enfants de moins de 18 ans. Ainsi, sur les 230 rapports recensés au Canada, 51 patients (22,2%) avaient rapporté des impacts sur leur fonctionnement social, dont 28 patients (54,9 %) ayant spécifiquement signalé des perturbations des performances académiques ou de la fréquentation scolaire. Parallèlement, aux États-Unis, les impacts sur le fonctionnement social avaient été relevés dans 31 des 100 rapports d'échec thérapeutique recensés (31 %), où 9 patients (29 %) précisaient des perturbations au niveau académique.

Tableau 7 Synthèse des résultats des études de bioéquivalence ou de changement de médication sur les effets indésirables de Concerta^{MC} et de ses versions génériques

Premier auteur, année (pays)	Devis Nombre de patients	Caractéristiques des patients		Médication évaluée (valeur initiale)	Effets indésirables Échelle de mesure utilisée (temps de mesure)	Résultats			Commentaires
		Âge	Sexe			Version générique bioéquivalente (Non-OROS)	Concerta ^{MC} (OROS)	Différence de moyenne (Valeur de p)	
Schapperer 2015 (Canada)	ECRA croisé 24 adultes sains	Moyenne à jeun : 54 mg : 37+/-11 36 mg : 33+/-11 18 mg : 33+/-10 Moyenne avec nourriture : 54 mg : 37+/-11	Non disponible	MPH OCR ^{MC} (valeur initiale : s. o.) Concerta ^{MC} (valeur initiale : s. o.)	Nombre d'effets indésirables pour chaque groupe ² (s. o.)	3	14	s. o.	Les 2 formulations ont été bien tolérées, sans effets secondaires majeurs et aucune différence pertinente dans les profils de sécurité par rapport au nombre et à la structure des effets indésirables (équivalents des 2 formulations). La pire des conditions pour le nombre d'effets indésirables était avec la dose de 54 mg administrée avec nourriture; moins d'effets indésirables pour MPH OCR ^{MC} (n=3) que pour Concerta ^{MC} (n=14) étaient observés.
Shram 2012 (Canada)	ECRA croisé 24 adultes sains	Moyenne approximative : 33 ans	6 femmes (29 %) 17 hommes (71 %)	Novo-MPH ER-C ^{MC} (valeur initiale : s. o.) Concerta ^{MC} (valeur initiale : s. o.)	Nombre d'effets indésirables pour chaque groupe (s. o.)	29	27	s. o.	Aucun effet indésirable sérieux ou mortel n'a été signalé et aucun sujet n'a été retiré pour des raisons de sécurité. L'incidence des effets indésirables était similaire entre les traitements et était conforme aux propriétés pharmacologiques connues et à la tolérance du MPH. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (plus de 5 % des sujets) étaient des nausées (gamme entre traitements, 3,7 % à 7,1 %), diminution de l'appétit (0 % -10,3 %), maux de tête (11,1 % à 14,3 %) et hypervigilance (0 % à 7,4 %).
Fallu 2016 (Canada)	ECRA croisé 20 adultes présentant un TDAH	Médiane : 45,5 ans (étendue 25-53 ans)	11 femmes 9 hommes (45 % hommes)	Novo-MPH ER-C ^{MC} (moyenne du score TSQM-II initial : 94,6) Concerta ^{MC} (moyenne du score TSQM-II initial : 95,1)	Moyenne du score TSQM-II ¹ ± ET (3 semaines avec le premier médicament et passés au deuxième médicament pour une autre période de 3 semaines)	<u>Groupe passé de Concerta^{MC} à Novo-MPH ER-C^{MC} :</u> 60,9 ± 31,9	<u>Groupe passé de Novo-MPH ER-C^{MC} à Concerta^{MC} :</u> 83,8 ± 23,4	- 22,9 (0,0321)	Différence de moyenne statistiquement significative de la satisfaction liée aux effets indésirables (en faveur de Concerta ^{MC}).
				Novo-MPH ER-C ^{MC} (valeur initiale : s. o.) Concerta ^{MC} (valeur initiale : s. o.)	Nombre d'effets indésirables liés à la médication pour chaque groupe (s. o.)	<u>Groupe passé de Concerta^{MC} à Novo-MPH ER-C^{MC} :</u> 54	<u>Groupe passé de Novo-MPH ER-C^{MC} à Concerta^{MC} :</u> 12	s. o.	Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec Novo-MPH ER-C ^{MC} étaient : exacerbation du TDAH (59 %, 10/17), fatigue (29 %, 5/17), nausées (18 %, 3/17) et vertiges (18 %, 4/17). Lorsque les patients ont été traités avec Concerta ^{MC} , les effets indésirables les plus courants étaient la fatigue, l'aggravation du TDAH et l'irritabilité (13 %, 2/16 pour chaque effet).

Premier auteur, année (pays)	Devis Nombre de patients	Caractéristiques des patients		Médication évaluée (valeur initiale)	Effets indésirables Échelle de mesure utilisée (temps de mesure)	Résultats			Commentaires
		Âge	Sexe			Version générique bioéquivalente (Non-OROS)	Concerta ^{MC} (OROS)	Différence de moyenne (Valeur de p)	
Van Stralen 2013 (Canada)	Étude de cohortes rétrospective 153 enfants présentant un TDAH, dont 100 continuaient le traitement avec Concerta ^{MC} et 53 changeaient pour Novo-MPH ER-C ^{MC}	Novo-MPH ER-C ^{MC} : 11,3 ans ± 2,6 ans (étendue : 5-16 ans) Concerta ^{MC} : 10,9 ans ± 3,1 ans (étendue : 5-17 ans)	Novo-MPH ER-C ^{MC} : femme : 11 (21 %) hommes : 42 (79 %) Concerta ^{MC} : femme : 17 (17 %) hommes : 83 (83 %)	Novo-MPH ER-C ^{MC} (valeur initiale : s. o.) Concerta ^{MC} (valeur initiale : s. o.)	Commentaire de patients et parents	s. o.	s. o.	s. o.	Effets indésirables différents lorsque passage à Novo-MPH ER-C ^{MC} (vertiges, le fait de manger davantage, problèmes de sommeil et état plus colérique) comparativement à ceux précédemment rapportés par les mêmes patients lorsqu'ils utilisaient Concerta ^{MC} .
Park-Wyllie 2017 (Canada)	Étude de cohortes rétrospective 1 ^{re} analyse : MPH ER-C (total de 75 patients) : 45 enfants, 13 adultes et 17 d'âge inconnu Concerta ^{MC} : 12 enfants	Médiane : 12 ans (étendue : 10-15 ans)	Nombre de rapports d'effets indésirables : Novo-MPH ER-C ^{MC} : Novo-MPH ER-C ^{MC} : femme : 15 (20 %) hommes : 58 (77 %) inconnu : 2 (3 %) Concerta ^{MC} : femme : 1 (8 %) hommes : 8 (67 %) inconnu : 3 (25 %)	Novo-MPH ER-C ^{MC} (valeur initiale : s. o.) Concerta ^{MC} (valeur initiale : s. o.)	Effets indésirables jugés sérieux (Novo-MPH ER-C ^{MC} : 01 oct 2010 -30 sept 2011; Concerta ^{MC} : 01 mar 2004-28 fév 2005)	15 (20 %)	1 (8 %)	s. o.	Nombre d'effets indésirables plus important pour Novo-MPH ER-C ^{MC} que pour Concerta ^{MC} .
					Taux de rapport d'effets indésirables (pour 100 000 patients-années) (Novo-MPH ER-C ^{MC} : 01 oct 2010-30 sept 2011; Concerta ^{MC} : 01 mar 2004-28 fév 2005)	411,5	37,5	s. o.	Ratio de rapport d'effets indésirables (MPH ER-C ^{MC} /Concerta ^{MC}) : 10,99 (IC à 95 % : 5,93-22,21)
			Nombre de rapports d'effets indésirables :	Novo-MPH ER-C ^{MC} (valeur initiale : s. o.) MPH ER ^{MC} (commercialisé aux États-Unis) (valeur initiale : s. o.)	Impact sur le fonctionnement social (Novo-MPH ER-C ^{MC} : 01 oct 2010-30 sept 2011; MPH ER ^{MC} : 01 jan 2012-31 déc 2012)	Novo-MPH- ER-C ^{MC} : 51 (54,9 %) MPH ER ^{MC} : 31 (31 %)	s. o.	s. o.	Pourcentage plus élevé pour Novo-MPH ER-C ^{MC} comparativement à celui obtenu pour MPH ER ^{MC} .

Premier auteur, année (pays)	Devis Nombre de patients	Caractéristiques des patients		Médication évaluée (valeur initiale)	Effets indésirables Échelle de mesure utilisée (temps de mesure)	Résultats			Commentaires
		Âge	Sexe			Version générique bioéquivalente (Non-OROS)	Concerta ^{MC} (OROS)	Différence de moyenne (Valeur de p)	
	Étude de cohortes rétrospective 2 ^e analyse : MPH ER-C : 230 patients MPH ER ^{MC} : 100 patients	MPH ER-C ^{MC} : 114/230 patients (49,6%) âgés ≤12 ans 63/230 (27,4%) patients âgés entre 13 et 18 ans MPH ER ^{MC} : (total de 114 patients) : 40 enfants, 42 adultes et 32 d'âge inconnu	Novo-MPH ER-C ^{MC} : femmes : 57 (24,8 %) hommes : 173 (75,2 %) MPH ER ^{MC} : femmes : 38 (33 %) hommes : 64 (56 %) inconnu : 12 (11 %)		Impact sur le fonctionnement à l'école - Perturbation de la performance scolaire ou de la fréquentation scolaire (Novo-MPH- ER-C ^{MC} : 01 oct 2010-30 sept 2011; MPH ER ^{MC} : 01 jan 2012-31 déc 2012)	Novo-MPH- ER-C ^{MC} : 28 (22,2 %) MPH ER ^{MC} : 9 (29,0 %)	s. o.	s. o.	Pourcentage légèrement plus bas pour Novo-MPH ER-C ^{MC} comparativement à celui obtenu pour MPH ER ^{MC} .

¹Évalué selon le questionnaire « Satisfaction Questionnaire for Medication, version II » (TSQM-II) : un questionnaire de 11 éléments conçu pour évaluer dans quelle mesure le patient est satisfait ou insatisfait de son médicament, sur une échelle analogique visuelle de 7 points, où 1 = extrêmement insatisfait, 2 = très insatisfait, 3 = insatisfait, 4 = un peu satisfait, 5 = satisfait, 6 = très satisfait et 7 = extrêmement satisfait. Le questionnaire couvre quatre domaines, soit l'efficacité, la commodité, les effets secondaires et la satisfaction globale.

²Données pour la dose de 54 mg administrée avec de la nourriture.

2.1.8.2 Appréciation de la preuve scientifique

Les données sur les effets indésirables répertoriées pour les versions génériques, comparativement à Concerta^{MC}, proviennent uniquement de cinq publications; trois ECRA croisés, dont deux de qualité méthodologique moyenne [Schapperer *et al.*, 2015; Shram *et al.*, 2012] avaient été faits avec des sujets sains au lieu de patients présentant un TDAH et une étude de cohortes rétrospective. Le troisième ECRA croisé [Fallu *et al.*, 2016] et deux études de cohortes rétrospectives [Park-Wyllie *et al.*, 2017; Van Stralen, 2013], dont celle de Van Stralen qui avait plusieurs limites, comme il a déjà été mentionné à la question 2, avaient été faits avec des patients présentant un TDAH. L'étude de cohortes rétrospective de Park-Wyllie et ses collaborateurs, avec un devis peu approprié pour comparer deux traitements sans ajustement pour les facteurs de confusion potentiels, présente également de nombreuses limites, car, entre autres, les périodes de temps comparées ne sont pas identiques (2004-2005 pour le Concerta^{MC} et 2010-2011 pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}). De plus, dans cette étude, les cohortes ne sont pas comparables quant à l'âge et au sexe des populations ciblées, et le diagnostic de TDAH n'est pas confirmé.

Dans la majorité de ces études, l'évaluation de l'innocuité était un objectif secondaire, que légèrement traitée. Dans trois des publications, l'innocuité avait été comparée lors de changement de médication. Compte tenu de ces limites, il est probable que la conclusion tirée des données sera fortement affectée par les résultats d'études futures, particulièrement si une étude comparative portant sur l'innocuité de Concerta^{MC} et de ses versions génériques est publiée. Le niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, comparativement à Concerta^{MC}, est donc jugé faible chez les adultes et les enfants ([Tableau 8](#)). Pour les enfants présentant un TDAH, le niveau de preuve scientifique de certaines études est difficilement généralisable, car elles n'utilisaient que des adultes sains. Pour Methylphenidate OCR^{MC}, commercialisé en Europe, le niveau de la preuve scientifique est faible chez les adultes, car les études sont difficilement généralisables. Il est inconnu chez les enfants puisqu'il n'y a pas d'études de publiées.

Le niveau de preuve scientifique est également inconnu pour Apo-Methylphenidate ER^{MC}, pms-Methylphenidate ER^{MC}, ACT-Methylphenidate ER^{MC} et Taro-Méthylphénidate ER^{MC} chez les adultes et les enfants présentant un TDAH, à cause du manque de publications scientifiques.

Tableau 8 Énoncés de preuve scientifique concernant l'innocuité des versions génériques

Version générique	Adultes		Enfants*	
	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique
Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC}	Le nombre d'effets indésirables est parfois plus élevé chez les adultes présentant un TDAH qui ont utilisé Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC} par rapport à Concerta ^{MC} (manque d'efficacité).	Faible	Le nombre d'effets indésirables est parfois plus élevé chez les enfants présentant un TDAH qui ont utilisé Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC} par rapport à Concerta ^{MC} (manque d'efficacité).	Faible
Apo-Methylphenidate ER ^{MC}	Les effets indésirables d'Apo-Methylphenidate ER ^{MC} chez des adultes présentant un TDAH par rapport à ceux de Concerta ^{MC} sont inconnus. Aucune étude n'est publiée comparant les effets indésirables chez les adultes.	Inconnu	La comparaison de l'innocuité d'Apo-Methylphenidate ER ^{MC} chez des enfants présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} . Aucune étude n'est publiée comparant les effets indésirables chez les enfants.	Inconnu
pms-Methylphenidate ER ^{MC} †	Les effets indésirables de pms-Methylphenidate ER ^{MC} chez des adultes présentant un TDAH par rapport à ceux de Concerta ^{MC} sont inconnus. Aucune étude n'est publiée comparant les effets indésirables chez les adultes.	Inconnu	Les effets indésirables de pms-Methylphenidate ER ^{MC} chez des enfants présentant un TDAH par rapport à ceux de Concerta ^{MC} sont inconnus. Aucune étude n'est publiée comparant les effets indésirables chez les enfants.	Inconnu
Methylphenidate OCR ^{MC***}	Le nombre d'effets indésirables est parfois moins élevé chez les adultes présentant un TDAH qui ont utilisé Methylphenidate OCR ^{MC} par rapport à Concerta ^{MC} , surtout en présence de nourriture.	Faible	Les effets indésirables de Methylphenidate OCR ^{MC} chez des enfants présentant un TDAH par rapport à ceux de Concerta ^{MC} sont inconnus. Aucune étude n'est publiée comparant les effets indésirables chez les enfants.	Inconnu
Mise à jour 2024				
ACT-Methylphenidate ER ^{MC}	Les effets indésirables d'ACT-Methylphenidate ER ^{MC} chez des adultes présentant un TDAH par rapport à ceux de Concerta ^{MC} sont inconnus. Aucune étude publiée n'a comparé les effets indésirables chez les adultes.	Inconnu	La comparaison de l'innocuité d'ACT-Methylphenidate ER ^{MC} chez des enfants présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} . Aucune étude publiée n'a comparé les effets indésirables chez les enfants.	Inconnu
Taro-Methylphenidate ER ^{MC}	Les effets indésirables de Taro-Methylphenidate ER ^{MC} chez des adultes présentant un TDAH par rapport à ceux de Concerta ^{MC} sont inconnus. Aucune étude publiée n'a comparé les effets indésirables chez les adultes.	Inconnu	La comparaison de l'innocuité de Taro-Methylphenidate ER ^{MC} chez des enfants présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} . Aucune étude publiée n'a	Inconnu

Version générique	Adultes		Enfants*	
	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique
			comparé les effets indésirables chez les enfants.	

*Enfant défini comme plus jeune que 18 ans.

**Le détail de l'évaluation de l'appréciation globale de la preuve scientifique est présenté au [tableau H-3](#) de l'annexe H.

***Non commercialisé au Canada.

†Produit discontinué depuis 2019.

2.1.8.3 GPC

Pour la question 3, les GPC retenus ne contenaient aucune donnée relative à l'innocuité des versions génériques de Concerta^{MC} comparativement à l'innocuité de ce dernier.

2.1.8.4 Littérature grise

2.1.8.4.1 Monographies canadiennes

Dans les monographies canadiennes disponibles des versions génériques, ce sont les effets indésirables mentionnés dans la monographie de Concerta^{MC} qui sont inscrits, donc aucune comparaison n'est possible entre ces versions et Concerta^{MC}.

2.1.8.4.2 Base de données MedEffect^{MC} Canada

Une recherche a été faite dans la base de données MedEffect^{MC} Canada afin de relever les principaux effets indésirables documentés par les patients, les parents ou les professionnels de la santé concernant Concerta^{MC} et ses versions génériques. Une diminution de l'efficacité des médicaments génériques comparativement à l'original est considérée comme un effet indésirable [Santé Canada, 2012c].

Dans les effets indésirables rapportés (n = 1 534), 79 étaient associés à Concerta^{MC}, 26 à Apo-Methylphenidate ER^{MC}, 58 à pms-Methylphenidate ER^{MC} et 1 371 à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}. Le nombre d'effets indésirables mentionnés pour le produit Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} étant de 1 371/1 534, cette version générique présente 89 % des effets indésirables, contre 5 % pour Concerta^{MC}, 2 % pour Apo-Methylphenidate ER^{MC} et 4 % pour pms-Methylphenidate ER^{MC}.

Il est à noter que la date de commercialisation de l'Apo-Methylphenidate ER^{MC} était le 22 juillet 2016 et que celle du pms-Methylphenidate ER^{MC} était le 3 mars 2014. Le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} avait été commercialisé le 20 janvier 2010. Pour sa part, la date de commercialisation de Concerta^{MC} était le 23 juillet 2003 pour ses teneurs de 18, 36 et 54 mg, la teneur de 27 mg ayant été commercialisée le 6 janvier 2005. Les périodes couvertes en année pour les différents médicaments sont donc différentes et devraient être considérées dans les conclusions tirées.

Pour Concerta^{MC}, les effets indésirables les plus rapportés étaient la fatigue (n = 4) et les maux de tête (n = 4), tandis que pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, il s'agissait de l'inefficacité du médicament (n = 340), de problèmes liés à la substitution du médicament (n = 293) et de la perturbation de l'attention (n = 73). Quant à Apo-Methylphenidate ER^{MC} et à pms-Methylphenidate ER^{MC}, ils présentaient les effets indésirables suivants : inefficacité du médicament (n = 8 et n = 20, respectivement) et problèmes de qualité du produit [pms-Methylphenidate ER^{MC} seulement (n = 14)].

Les plus récentes données issues de la banque MedEffect ont été recensées le 12 février 2024. Puisque les travaux d'origine incluaient les données publiées entre le 1^{er} janvier 1965 et le 31 décembre 2016, la mise à jour du présent document a permis de recueillir l'information publiée subséquemment, soit entre le 1^{er} janvier 2017 et le 12 février 2024. Ces nouvelles données ont permis d'établir certains constats

relativement aux effets indésirables de Concerta^{MC} et de ses versions génériques, tels que :

- Le médicament Concerta^{MC} est celui qui présente le plus de rapports d'effets indésirables comparativement à ses versions génériques non-OROS disponibles au Canada. Cependant, il faut noter que Concerta^{MC} est sur le marché canadien depuis juillet 2003, alors que ses versions génériques ont été mises en marché en juillet 2016 pour Apo-Methylphenidate ER^{MC} et en octobre 2017 pour ACT-Methylphenidate ER^{MC}.
- Le nombre de rapports d'effets indésirables pour Concerta^{MC} et pour ses versions génériques Novo-Methylphenidate ER^{MC} et Teva-Methylphenidate ER^{MC} est très faible (de l'ordre de 10 %) comparativement au rapport présenté dans les cohortes de patients issues des études retenues lors des travaux d'origine.
- L'inefficacité médicamenteuse est l'effet indésirable le plus souvent rapporté dans les listes issues de la banque de données MedEffect lorsque les données de Concerta^{MC} et de ses versions génériques sont compilées.
- Avec la prise de Concerta^{MC}, 1 patient sur 140 (0,71 %) a rapporté spécifiquement des problèmes de substitution de produit, alors que pour Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC} et Teva-Methylphenidate ER-C^{MC} les ratios sont respectivement de 5/6 (83,3 %) et de 7/14 (50 %). Ni le produit d'origine, ni le produit de substitution n'ont été rapportés dans la liste générée via MedEffect.

2.1.9 Question 4 : Persistance des patients au traitement avec les versions génériques de Concerta^{MC} comparativement à Concerta^{MC}

2.1.9.1 Données scientifiques

Pour la question 4, portant sur la persistance dans le traitement avec les versions génériques de Concerta^{MC} comparativement à celle de Concerta^{MC}, deux études de cohortes rétrospectives ont été retenues, soit celle de Park-Wyllie et ses collaborateurs [2016] et celle de Van Stralen [2013]. Elles comportaient une comparaison entre Concerta^{MC} et une version générique, Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}. Lors de la mise à jour en 2024, une nouvelle étude comparant le passage de Concerta^{MC} vers une version générique non-OROS ou vers une version autorisée OROS a été ajoutée [Fife *et al.*, 2018]. La qualité méthodologique de ces études a été jugée bonne [Park-Wyllie *et al.*, 2016], modérée [Fife *et al.*, 2018] et faible [Van Stralen, 2013] ([Annexe G](#)).

Étude 1 [Park-Wyllie *et al.*, 2016] : Persistance au traitement et passage de Concerta^{MC} au Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} chez des patients enfants et adultes présentant un TDAH

L'étude de cohortes rétrospective de Park-Wyllie, incluant 61 409 patients enfants et adultes présentant un TDAH, avait pour objectif d'examiner si les résultats des études précédemment publiées étaient observés avec Concerta^{MC} et le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} au niveau de la population canadienne, dans des conditions réelles d'utilisation. Cette étude a été menée à partir d'extraction de banques de données administratives des régimes d'assurances publics et privés d'IMS Brogan.

Les auteurs avaient établi deux cohortes, soit une de population expérimentée avec Concerta^{MC} et l'autre incluant de nouveaux utilisateurs, pour comparer les modèles d'utilisation des médicaments, y compris la persistance à continuer le traitement avec le médicament et l'arrêt du traitement. Les auteurs ont formé la première cohorte en prenant les patients qui utilisaient Concerta^{MC} avant le 1^{er} mai 2010 (date environnant celle à laquelle Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} est apparu sur le formulaire provincial de l'Ontario pour la substitution de l'innovateur à la version générique) et qui sont passés à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}. La deuxième cohorte a été constituée avec les patients qui utilisaient Concerta^{MC} et qui ont continué avec Concerta^{MC} après cette date. Les patients devaient avoir eu au moins une prescription entre le 1^{er} mai 2010 et le 30 juin 2012. Les auteurs ont également stratifié les cohortes 1 et 2 selon que les patients étaient de nouveaux utilisateurs ou expérimentés dans l'usage du médicament qu'ils ont commencé ou continué à prendre après le 10 mai 2010.

L'étude de Park-Wyllie et ses collaborateurs montre ([Tableau 9](#)) que :

- L'arrêt du traitement en dedans de 3 mois après l'entrée dans la cohorte survenait plus fréquemment chez les patients qui étaient passés à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} ou l'avaient commencé (23 % des utilisateurs expérimentés et 29 % des nouveaux utilisateurs), comparativement à ceux qui avaient continué à prendre Concerta^{MC} ou qui avaient commencé à le prendre (8 % des utilisateurs expérimentés et 17 % des nouveaux utilisateurs). Les différences de pourcentage étaient statistiquement significatives en faveur de Concerta^{MC}, tant pour les utilisateurs expérimentés que pour les nouveaux
- ($p < 0,0001$ pour les deux stratifications).
- Dans la cohorte expérimentée dont les patients sont passés à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, celui-ci était associé à un bas taux de persistance à la médication, de 59 % à 12 mois, comparativement à ceux qui ont continué à prendre Concerta^{MC} (RR ajusté = 0,59; IC à 95 % : 0,56-0,61).
- Dans la cohorte de nouveaux utilisateurs de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, celui-ci était associé à un bas taux de persistance avec la médication, de 63 % à 12 mois, comparativement aux nouveaux utilisateurs de Concerta^{MC} (RR ajusté = 0,63; IC à 95 % : 0,61-0,66). Donc, selon les résultats, 37 % des patients persistent plus de 12 mois lorsqu'ils sont de nouveaux utilisateurs de

méthylphénidate et qu'ils ont commencé directement à prendre le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} comme médication [Park-Wyllie *et al.*, 2016].

Park-Wyllie et ses collaborateurs mentionnent qu'étant donné que ces produits sont bioéquivalents selon les critères actuels de Santé Canada et sont utilisés de façon interchangeable dans plusieurs provinces, ils devraient être utilisés par les patients d'une manière similaire. Cependant, les auteurs ont relevé des différences dans la façon dont les médicaments étaient utilisés par les patients dans un contexte réel. Ils suggèrent que des études futures examinent les raisons sous-jacentes pour lesquelles les patients prenant le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} persistent différemment au traitement.

Étude 2 [Van Stralen, 2013] : Conséquences cliniques du passage de Concerta^{MC} au Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} chez les enfants (< 18 ans) présentant un TDAH

L'étude de cohortes rétrospective de Van Stralen, n'incluant que des enfants (âge < 18 ans) présentant un TDAH (153 patients) stabilisés pour au moins 1 mois avec Concerta^{MC}, présentée plus haut à la question 2, traitait également du changement de médication de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}.

Cette étude de Van Stralen a montré ([Tableau 9](#)) ce qui suit.

- Parmi les 26/100 (26 %) patients qui avaient été déstabilisés malgré le fait qu'ils continuaient leur traitement avec Concerta^{MC}, 14 (54 %) avaient demandé une augmentation de la dose et 12 (46 %) avaient exigé une modification du médicament qu'ils utilisaient.
- Parmi les 46/53 (87 %) patients qui avaient été déstabilisés à la suite du passage à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, 36 (78 %) se sont replacés avec Concerta^{MC}, mais les 10 autres (22 %) ne se sont pas réstabilisés en utilisant de nouveau Concerta^{MC} et ont demandé de changer de traitement. Des 46, 7 (15 %) avaient exigé un changement de médicament pour se rétablir, 2 (4 %) avaient demandé une augmentation de la dose et 1 autre (2 %) avait sollicité une intervention intensive non pharmacologique.
- 21/46 (43 %) des patients qui étaient passés à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} avaient mentionné une durée d'action plus courte pour cette version générique.

Ces résultats montraient que Concerta^{MC} et Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} ne sont pas interchangeables sans déstabilisation de l'état d'un certain pourcentage de patients [Van Stralen, 2013].

Soulignons que des conflits d'intérêts sont possibles pour les études de Park-Wyllie et ses collaborateurs et de Van Stralen, car elles ont été financées par une compagnie pharmaceutique.

Étude 3 [Fife et al., 2018] : Changements de médication à la suite du passage de Concerta^{MC} vers une version générique à libération prolongée pour des enfants et des adultes présentant un TDAH

L'étude de Fife et ses collaborateurs est une étude de cohortes rétrospective de qualité méthodologique jugée modérée, portant sur des patients âgés de 6 à 65 ans qui ont reçu un diagnostic de TDAH. Deux groupes de patients ont été comparés, soit ceux qui sont passés de Concerta^{MC} à un générique non-OROS (Mallinckrodt Inc. ou Kudco) (n = 118) et ceux qui sont passés de Concerta^{MC} au générique autorisé aux États-Unis (Actavis Inc.) (n = 608). La persistance de l'adhésion au traitement pour les patients qui ont subi un changement de médication est évaluée en fonction de quatre critères, soit : retour à Concerta^{MC}, changement de la médication avec libération immédiate, arrêt de la médication à longue action ou début d'une nouvelle médication ([Tableau 10](#)) [Fife et al., 2018].

- Parmi les patients qui sont passés de Concerta^{MC} au générique non-OROS, 24,9 % (n = 29) sont retournés vers Concerta^{MC}, alors que 7,6 % (n = 9) ont fait le changement vers la médication à libération immédiate, 4,2 % (n = 5) ont mis fin au traitement à longue action et 4,2 % (n = 5) ont commencé une nouvelle médication.
- Parmi les patients qui sont passés de Concerta^{MC} au générique autorisé OROS, 19,7% (n = 120) sont retournés vers Concerta^{MC}, 5,6 % (n = 34) ont fait le changement vers la médication à libération immédiate, 3,0 % (n = 18) ont mis fin au traitement à longue action et 6,6% (n = 40) ont commencé une nouvelle médication.
- Le retour vers Concerta^{MC} semble cependant être la résultante la plus fréquente lors de la gestion de la médication des patients présentant un TDAH, suivi par le début d'une nouvelle médication et l'arrêt du traitement à longue action.
- Lorsque le passage de Concerta^{MC} vers le générique non-OROS a été comparé au passage de Concerta^{MC} vers le générique autorisé (OROS), aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait à la persistance de l'adhésion au traitement (RC ajusté = 1,23; IC à 95 % : 0,90-1,70; p = 0,21).

Les auteurs ont souligné que des facteurs non pharmacologiques ont pu avoir une importance substantielle lors du passage du produit innovateur au produit générique OROS autorisé, car ces deux médicaments présentaient le même mode de libération, mais avec un emballage différent. Cependant, ces mêmes facteurs non pharmacologiques auraient dû s'appliquer lors du passage de l'innovateur vers le générique non-OROS, dont les modes de libération différaient.

Certains points se doivent d'être mentionnés en lien avec l'analyse de cette étude :

- Pour chacun des groupes, seulement une quantité limitée de sujets (près du tiers) a satisfait aux paramètres d'intérêt combinés. La fin de la période d'observation semble être le facteur le plus souvent observé pour expliquer ce point.
- Les données proviennent de réclamations de régimes privés d'assurance payés par l'employeur et pourraient diverger des données issues d'autres populations.
- Des conflits d'intérêts sont possibles, car l'étude a été financée par une entreprise pharmaceutique.

Tableau 9 Persistance au traitement avec Concerta^{MC} et Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}

Premier auteur, année (pays)	Devis Nombre de patients	Caractéristiques des patients		Paramètre de résultats évalué (échelle et temps de mesure)	Résultats			Commentaires
		Âge	Sexe		Novo-MPH ER-C (Non-OROS)	Concerta ^{MC} (OROS)	Statistiques	
Park-Wyllie 2016 (Canada)	Étude de cohortes rétrospective Utilisateurs expérimentés MPH-ER-C ^{MC} : 4 617 Concerta ^{MC} : 17 323 Nouveaux utilisateurs MPH-ER-C ^{MC} : 5 367 Concerta ^{MC} : 15 043	Utilisateurs expérimentés MPH ER-C ^{MC} : ≤12 ans : 37 % 13-18 ans : 37 % ≥19 ans : 26 % Concerta ^{MC} : ≤12 ans : 42 % 13-18 ans : 39 % ≥19 ans : 19 % Nouveaux utilisateurs MPH ER-C ^{MC} : ≤12 ans : 27 % 13-18 ans : 22 % ≥19 ans : 51 % Concerta ^{MC} : ≤12 ans : 40 % 13-18 ans : 24 % ≥19 ans : 35 %	Utilisateurs expérimentés MPH ER-C ^{MC} : 3 071/4 617 (67 %) hommes Concerta ^{MC} : 11 744/17 323 (68 %) hommes Nouveaux utilisateurs MPH ER-C ^{MC} : 3 181/5 367 (59 %) hommes Concerta ^{MC} : 8 798/15 043 (58 %) hommes	Arrêt du traitement (nombre de patients en dedans de 3 mois)	Utilisateurs expérimentés 1 051 (23 %) Nouveaux utilisateurs 1 569 (29 %)	Utilisateurs expérimentés 1 357 (8 %) Nouveaux utilisateurs 2 601 (17 %)	Utilisateurs expérimentés Différence de pourcentage : 15 % p < 0,0001 Nouveaux utilisateurs Différence de pourcentage : 12 % p < 0,0001	Différence de pourcentage statistiquement significative (en faveur de Concerta ^{MC}) tant pour les utilisateurs expérimentés que pour les nouveaux utilisateurs Utilisateurs expérimentés Taux de persistance à la médication plus bas pour Novo-MPH ER-C ^{MC} de 59 % comparativement à Concerta ^{MC} Nouveaux utilisateurs Taux de persistance à la médication plus bas pour Novo-MPH ER-C ^{MC} de 63 % comparativement à Concerta ^{MC}
		Taux de persistance à la médication (nombre de patients à 12 mois)	Utilisateurs expérimentés 1 807 (39 %) Nouveaux utilisateurs 1 598 (30 %)	Utilisateurs expérimentés 11 752 (68 %) Nouveaux utilisateurs 7 417 (49 %)	Utilisateurs expérimentés Risque relatif ajusté : 0,59 (IC à 95 %: 0,56-0,61) Nouveaux utilisateurs Risque relatif ajusté : 0,63 (IC à 95 %: 0,61-0,66)			
Van Stralen 2013 (Canada)	Étude de cohortes rétrospective 153 (53 ont changé pour la version générique et 100 sont restés avec l'OROS-MPH ^{MC})	Novo-MPH ER-C ^{MC} : 11,3 ans ± 2,6 (étendue : 5-16) Concerta ^{MC} : 10,9 ± 3,1 (étendue : 5-17)	Novo-MPH ER-C ^{MC} : femmes : 11 (21 %) hommes : 42 (79 %) Concerta ^{MC} : femmes : 17 (17 %) hommes : 83 (83 %)	Taux de persistance à la médication (% des patients à 10 mois)	<u>Groupe passé de Concerta^{MC} à Novo-MPH ER-C^{MC}</u> : 46/53 (87 %) patients changeaient de traitement, car leur état s'était déstabilisé • Retour à Concerta ^{MC} : 36/46 (78 %) • Autre changement de traitement, car non restabilisation à Concerta ^{MC} : 10/46 (22 %) ○ Changement de médication : 7/46 (15 %) ○ Augmentation de la dose : 2/46 (4 %) • Intervention intensive non pharmacologique : 1/46 (2 %)	<u>Groupe resté avec Concerta^{MC}</u> : 26/100 (26 %) des patients changeaient de traitement, car leur état s'était déstabilisé • Changement de médication : 12/26 (46 %) • Augmentation de la dose : 14/26 (54 %)	s. o.	Persistance au traitement moins élevée pour le Novo-MPH ER-C ^{MC} que pour Concerta ^{MC}

Tableau 10 Persistance de l'adhésion au traitement lors du passage de Concerta^{MC} vers une version générique aux États-Unis

Premier auteur, année (pays)	Devis	Caractéristiques des patients		Paramètre de résultats évalué	Résultats			Commentaire
		Nombre de patients (n) Âge moyen	Sexe		Passage de Concerta ^{MC} vers un générique MPH ER (non-OROS)	Passage de Concerta ^{MC} vers un générique autorisé (OROS)	Statistiques Rapport de cote ajusté (IC à 95 %) p	
Fife 2018 (États-Unis)	Étude de cohortes rétrospective	<u>Passage vers générique non-OROS</u> n = 124 Âge moyen : 26,0 ans (médiane à 19 ans)	Passage vers générique non-OROS n = 75 hommes (60,5 %)	Rencontre des critères de l'étude	n = 47 (39,8 %)	n = 195 (32,1 %)	1,23 (0,90 à 1,70) p = 0,21	Aucune différence significative n'est observée entre le passage de l'innovateur Concerta ^{MC} au générique non-OROS ou au générique autorisé OROS pour tous les paramètres évalués.
				Retour vers Concerta ^{MC}	n = 29 (24,6 %)	n = 120 (19,7 %)	1,22 (0,79 à 1,82)	
				Changement de la médication à libération immédiate	n = 9 (7,6 %)	n = 34 (5,6 %)	1,42 (0,63 à 2,88)	
				Arrêt de médication	n = 5 (4,2 %)	n = 18 (3,0 %)	1,23 (0,40 à 3,14)	
				Début d'une nouvelle médication	n = 5 (4,2 %)	n = 40 (6,6 %)	0,76 (0,26 à 1,78)	
		<u>Passage vers générique autorisé OROS</u> n = 608 Âge moyen : 20,4 ans (médiane à 15 ans)	Passage vers générique autorisé OROS n = 422 mâles (69,4 %)					

2.1.9.2 Appréciation de la preuve scientifique

Les données sur la persistance au traitement des versions génériques comparativement à Concerta^{MC} reposent uniquement sur deux études de cohortes rétrospective de bonne [Park-Wyllie *et al.*, 2016] et de faible [Van Stralen, 2013] qualité méthodologique. Ces études ont été réalisées sur des échantillons acceptables (total 10 001 patients), mais les facteurs de confusion potentiels n'ont pas tous été pris en considération lors du traitement des résultats.

Compte tenu de ces limites, les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données sera modifiée par les résultats d'études futures. Le niveau de preuve scientifique concernant la persistance au traitement de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} comparativement à Concerta^{MC} est donc jugé modéré chez les adultes et les enfants présentant un TDAH ([Tableau 11](#)). La quantité d'études est limitée, mais la cohérence des résultats ainsi que l'impact clinique de l'intervention et la « généralisabilité » sont importants.

Lors de la mise à jour en 2024, le niveau de preuve scientifique concernant la persistance de l'adhésion au traitement a été jugé faible pour Methylphenidate ER^{MC} (Mallinckrodt Pharmaceuticals Inc.) et pour le générique autorisé OROS (Actavis). Le niveau de preuve scientifique est inconnu pour Apo-Methylphenidate ER^{MC}, pms-Methylphenidate ER^{MC}, ACT-Methylphenidate ER^{MC} et Taro-Methylphenidate ER^{MC} chez les adultes et les enfants présentant un TDAH, en raison du manque de publications scientifiques.

Tableau 11 Énoncés de preuve scientifique sur la persistance au traitement avec les versions génériques de Concerta^{MC} comparativement à celle de Concerta^{MC}

Version générique	Adultes		Enfants*	
	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique
Novo-Methylphenidate ER ^{MC}	Les adultes présentant un TDAH qui sont passés de Concerta ^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC} persistent moins longtemps dans le traitement et dans un pourcentage plus faible que ceux qui ont continué un traitement avec Concerta ^{MC} .	Modéré	Les enfants présentant un TDAH qui sont passés de Concerta ^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC} persistent moins longtemps dans le traitement et dans un pourcentage plus faible que ceux qui ont continué un traitement avec Concerta ^{MC} .	Modéré
Apo-Methylphenidate ER ^{MC}	La persistance au traitement des adultes présentant un TDAH qui sont passés de Concerta ^{MC} à Apo-Methylphenidate ER ^{MC} est inconnue. Aucune étude n'est publiée comparant la persistance au traitement chez les adultes.	Inconnu	La persistance au traitement des adultes présentant un TDAH qui sont passés de Concerta ^{MC} à Apo-Methylphenidate ER ^{MC} est inconnue. Aucune étude n'est publiée comparant la persistance au traitement chez les enfants.	Inconnu
pms-Methylphenidate ER ^{MC}	La persistance au traitement des adultes présentant un TDAH qui sont passés de Concerta ^{MC} à pms-Methylphenidate ER ^{MC} est inconnue. Aucune étude n'est publiée comparant la persistance au traitement chez les adultes.	Inconnu	La persistance au traitement des adultes présentant un TDAH qui sont passés de Concerta ^{MC} à pms-Methylphenidate ER ^{MC} est inconnue. Aucune étude n'est publiée comparant la persistance au traitement chez les enfants.	Inconnu
Mise à jour 2024				
ACT-Méthylphenidate ER ^{MC}	La persistance de l'adhésion au traitement des adultes présentant un TDAH qui sont passés de Concerta ^{MC} à ACT-Méthylphenidate ER ^{MC} est inconnue. Aucune étude comparative n'a été publiée concernant la persistance de l'adhésion au traitement chez les adultes.	Inconnu	La persistance de l'adhésion au traitement des enfants présentant un TDAH qui sont passés de Concerta ^{MC} à ACT-Méthylphenidate ER ^{MC} est inconnue. Aucune étude comparative n'a été publiée concernant la persistance de l'adhésion au traitement chez les enfants.	Inconnu
Taro-Méthylphenidate ER ^{MC}	La persistance de l'adhésion au traitement des adultes présentant un TDAH qui sont passés de Concerta ^{MC} à Taro-Méthylphénidate ER ^{MC} est inconnue. Aucune étude comparative n'a été publiée concernant la persistance de l'adhésion au traitement chez les adultes.	Inconnu	La persistance de l'adhésion au traitement des enfants présentant un TDAH qui sont passés de Concerta ^{MC} à Taro-Méthylphenidate ER ^{MC} est inconnue. Aucune étude comparative n'a été publiée concernant la persistance de l'adhésion au traitement chez les enfants.	Inconnu

Version générique	Adultes		Enfants*	
	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique
MPH ER ^{MC} non-OROS (Mallinckrodt Inc. ou Kudco)	À la suite du passage de Concerta ^{MC} au générique MPH ER ^{MC} non-OROS, une certaine proportion des patients (39,8 %) ont demandé des ajustements à la nouvelle médication.			Faible
Générique autorisé OROS (<i>Actavis</i>)	À la suite du passage de Concerta ^{MC} au générique autorisé OROS, une certaine proportion des patients (32,1 %) ont demandé des ajustements à la nouvelle médication.			Faible

*Enfant : défini comme plus jeune que 18 ans.

**Le détail de l'évaluation de l'appréciation globale de la preuve scientifique est présenté au [tableau H-4](#) de l'annexe H.

2.1.9.3 Littérature grise

Dans le site ClinicalTrials.gov (recherche effectuée le 21 avril 2017), 260 études ont été recensées avec les mots clés choisis. De ces études, une seule concernait les versions génériques de Concerta^{MC} en comparaison avec Concerta^{MC}. Celle-ci avait été inscrite sur le site de ClinicalTrials.gov le 1^{er} avril 2016 et son statut a été changé pour « étude complétée » le 10 février 2017. Initialement intitulée « Concerta (Methylphenidate)-To- Generic Switch Study » [Janssen Research & Development, 2017], ces résultats ont été publiés après la réalisation des travaux d'origine de l'INESSS. Ceux-ci sont rapportés dans la publication de Fife et ses collaborateurs [Fife *et al.*, 2018] recensée et retenue lors de la mise à jour en 2024 (p. 51-52 du présent document). Aucune autre étude avec ce paramètre d'intérêt n'a été trouvée sur le site ClinicalTrials.gov.

2.1.10 Question 5 : Modalités de remboursement

Lors de la mise à jour en 2024, cette question de recherche a été ajoutée aux travaux d'origine dans le but de présenter de l'information en lien avec le régime de remboursement public de Concerta^{MC} et de ses versions génériques pour des patients présentant un TDAH dans les autres provinces canadiennes.

2.1.10.1 Littérature grise

Il a été constaté que différents modes de remboursement ont été instaurés par les provinces canadiennes en ce qui a trait à la couverture de Concerta^{MC} et de ses versions génériques. En mai 2024, le produit innovateur Concerta^{MC} est :

- totalement couvert dans 5 des 10 provinces canadiennes (Saskatchewan, Manitoba, Québec, Nouveau-Brunswick et Île-du-Prince-Édouard);
- couvert au prix du produit générique dans 4 des 10 provinces canadiennes (Colombie-Britannique, Ontario, Nouvelle-Écosse, Terre-Neuve/Labrador);
- non couvert dans 1 des 10 provinces canadiennes (Alberta).

Les produits génériques non-OROS Apo-Methylphenidate ER^{MC} et ACT-Methylphenidate ER^{MC} sont remboursés dans les 10 provinces canadiennes ([Tableau 12](#)).

Tableau 12 Modalités de remboursement de Concerta^{MC} et de ses versions génériques par le régime public d'assurance des provinces canadiennes

Province	Couverture pour Concerta ^{MC}	Couverture pour les versions génériques : ACT-Methylphenidate ER ^{MC} (ACT) ou Apo-Methylphenidate ER ^{MC} (APO)
Alberta	Non couvert	ACT couvert en totalité APO en révision
Colombie-Britannique	Au prix du générique	APO et ACT couvert en totalité
Île-du-Prince-Édouard	Couvert en totalité	APO et ACT couvert en totalité
Manitoba	Couvert en totalité	APO et ACT couvert en totalité
Nouveau-Brunswick	Couvert en totalité	APO et ACT couvert en totalité
Nouvelle-Écosse	Au prix du générique	APO et ACT couvert en totalité
Ontario	Au prix du générique	APO et ACT couvert en totalité
Québec	Couvert en totalité (médicament d'exception)	APO et ACT couvert en totalité
Saskatchewan	Couvert en totalité	APO et ACT couvert en totalité
Terre-Neuve-et-Labrador	Au prix du générique	APO et ACT couvert en totalité

Au Québec, au moment de la mise à jour de ce document, Concerta^{MC} est toujours inscrit à l'annexe V⁸, donc exempt de la méthode du prix le plus bas et couvert en totalité par la RAMQ. À titre indicatif, les tarifs de remboursement de Concerta^{MC} et de ses versions génériques actuellement disponibles sont présentés au [tableau I-1](#)⁹ (Annexe I). En 2021-2022, la vente de Concerta^{MC} représentait la plus grande part du marché québécois avec 35 % (population pédiatrique) et 36 % (population adulte) des formulations à longue durée d'action pour le traitement du TDAH. Pour cette même période, les versions génériques de Concerta^{MC} ne représentaient alors que 1 % (population pédiatrique) et 3 % (population adulte) des parts de marché [INESSS, 2023a; 2023b].

Parralèlement, certaines autorités se sont prononcées en ce qui a trait à l'interchangeabilité entre le produit innovateur Concerta^{MC} et ses versions génériques. Quatre provinces canadiennes, soit le Manitoba, l'Ontario, la Nouvelle-Écosse et Terre-Neuve-et-Labrador, considèrent que les versions génériques non-OROS de Concerta^{MC} sont interchangeables avec l'innovateur Concerta^{MC}. Toutefois, aucune information n'est disponible pour étayer cette décision.

⁸ L'annexe V est disponible dans la liste des médicaments qui est publiée par la régie de l'assurance maladie du Québec et mise à jour régulièrement. Disponible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/media/18386>.

⁹ Les tarifs sont issus de la *Liste des médicaments* de la régie de l'assurance maladie du Québec, édition du 14 août 2024 [site Web]. Disponible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/a-propos/liste-medicaments> (consulté 29 août 2024).

À noter qu'au Royaume-Uni l'innovateur Concerta^{MC} et les versions génériques OROS Xaggitin^{MC} et Delmosart^{MC} sont considérés comme bioéquivalents et interchangeable. Selon les lignes directrices du NHS, les patients naïfs devraient se voir prescrire une version générique de Concerta^{MC} (Delmosart^{MC} ou Xaggitin^{MC}). Les ordonnances de Concerta^{MC} sont restreintes et devraient être rédigées seulement dans des cas d'exception lorsque les versions génériques s'avèrent inefficaces [Hogan *et al.*, 2021a; 2021b]. De plus, il est recommandé, pour les patients qui prennent Concerta^{MC}, de changer leur ordonnance pour une des versions génériques OROS lors de leur prochaine évaluation par un professionnel de la santé.

DISCUSSION

Comment se comparent les profils pharmacocinétiques des versions génériques de Concerta^{MC} à celui de Concerta^{MC}?

Les versions génériques de Concerta^{MC} commercialisées au Canada ont démontré leur bioéquivalence à Concerta^{MC} en ce qui concerne les critères de Santé Canada. Elles étaient donc bioéquivalentes quant aux IC à 90 % du ratio des moyennes géométriques de la C_{max} , l' ASC_{0-t} et l' ASC_{0-inf} , en se situant dans l'intervalle de 80 % à 125 % en condition à jeun ou en présence de nourriture. Par contre, pour le T_{max} et la $t_{1/2}$, qui ne sont pas des paramètres évalués par Santé Canada, il est observé dans la littérature scientifique et les monographies que ceux des versions génériques testées semblent différents de ceux de Concerta^{MC} [Apotex, 2016; Pharmascience, 2016; Schapperer *et al.*, 2015; Shram *et al.*, 2012].

Depuis la parution de l'état des connaissances original en 2018, les exigences de Santé Canada concernant la bioéquivalence pour les médicaments à libération modifiée ont été ajustées pour ajouter les ASC partielles prédéfinies aux critères de C_{max} , ASC_{0-t} et ASC_{0-inf} déjà exigés. Toutefois, aucune étude à répartition aléatoire recensée entre 2017 et 2024 ne permet de comparer les données pharmacocinétiques des versions génériques de Concerta^{MC} avec l'innovateur Concerta^{MC} en fonction de ces nouvelles exigences. Les monographies canadiennes nouvellement révisées ont permis, comme en 2018, de constater que les valeurs de certains paramètres (les moyennes de C_{max} et les IC à 90 % des ASC_{0-t} et des ASC_{0-inf}) se retrouvent conformément dans l'intervalle de 80 à 125 % des valeurs du produit de référence Concerta^{MC} [Apotex Inc., 2024; Teva Canada Limitée, 2024; Janssen Inc., 2023; Sun Pharma Canada Inc, 2023]. Cependant, les valeurs d'ASC partielles – exigence supplémentaire depuis 2018 pour conclure à une bioéquivalence – ne sont pas disponibles dans les monographies.

La littérature scientifique a permis d'obtenir les données pharmacocinétiques du Consiv^{MC} et de constater sa bioéquivalence selon les critères de C_{max} , ASC_{0-t} , ASC_{0-inf} et ASC partielles. Ce produit n'était cependant pas disponible au Canada lors de la mise à jour de ce document.

Dans les publications scientifiques recensées, seulement deux versions génériques sont examinées en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques, soit le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et le Methylphenidate OCR. Chez les adultes, le niveau de preuve scientifique est faible pour ces deux versions génériques; il est inconnu pour les enfants. Quant à Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate ER^{MC}, le niveau de preuve scientifique est inconnu, étant donné qu'aucune publication scientifique à leur sujet n'a été publiée à ce jour. Ce n'est qu'à partir des données présentes dans les monographies correspondantes que les paramètres pharmacocinétiques de ces versions génériques peuvent être appréciés.

Une variation est observable pour les valeurs de T_{max} et de $t_{1/2}$ des produits génériques de Concerta^{MC} comparativement à celles du produit de référence Concerta^{MC}. Aucune tendance n'a pu être observée entre les teneurs, ni lorsque le médicament avait été pris

à jeun ou avec de la nourriture. Les effets cliniques de ces différences n'étant pas connus, il est difficile de tirer des conclusions. Les profils pharmacocinétiques des versions génériques montrent une absorption plus rapide de la molécule de méthylphénidate et une élimination tardive, ce qui a permis d'obtenir des ASC_{0-t} et ASC_{0-inf} semblables à celles de Concerta^{MC} et de répondre aux critères de bioéquivalence habituels sans toutefois avoir nécessairement le même profil pharmacocinétique. Une absorption plus rapide permet d'avoir un effet clinique plus rapide chez les patients présentant un TDAH. À l'opposé, une phase d'élimination plus longue se traduit par une concentration plus faible de méthylphénidate dans le sang, qui n'est pas nécessairement de la concentration requise pour obtenir l'efficacité nécessaire aux patients. Il peut alors sembler aux patients que la durée de l'efficacité est plus courte que celle de Concerta^{MC}, ainsi qu'il est mentionné dans certaines publications concernant le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} [Fallu *et al.*, 2016; Van Stralen, 2013].

Par ailleurs, les C_{max} et les ASC étant plus élevées en présence de nourriture, l'absorption de la molécule de méthylphénidate est meilleure dans ces conditions, et ce, autant avec les versions génériques qu'avec Concerta^{MC} [Apotex, 2016; Janssen, 2016; Pharmascience, 2016; Schapperer *et al.*, 2015].

Quelle est l'ampleur de l'effet clinique lors du changement de médication de Concerta^{MC} à une de ses versions génériques?

Aucune étude comparative à répartition aléatoire portant sur l'efficacité entre les versions génériques de Concerta^{MC} et le médicament innovateur n'a été recensée lors des premiers travaux de l'INESSS, ni lors de la mise à jour effectuée en 2024. Les trois études retenues avaient pour objectif d'évaluer l'effet clinique du passage à une version générique de Concerta^{MC} chez des patients stabilisés avec Concerta^{MC} ou avec la version générique.

Selon les résultats de deux de ces études [Fallu *et al.*, 2016; Van Stralen, 2013], l'effet clinique de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} ne serait pas semblable à celui de Concerta^{MC} sur l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie des adultes présentant un TDAH (niveau de preuve scientifique faible), même s'il a été jugé bioéquivalent selon les critères de Santé Canada. Dans l'ECRA croisé de Fallu et ses collaborateurs, l'efficacité au regard de l'état général des patients était diminuée lors du passage à la version générique, comparativement à Concerta^{MC}, et une augmentation de l'hyperactivité / impulsivité et de l'agressivité ainsi que des changements négatifs liés au fonctionnement social, au fonctionnement au travail et à l'école et à la qualité de vie étaient observés. Cette étude est tout de même à prendre avec réserve, car son devis ne permet pas de savoir si les patients présentant un TDAH auraient répondu de la même façon si la formulation Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} avait été prise dès le début du traitement au lieu de Concerta^{MC}. Seuls les patients associés initialement au groupe Concerta^{MC} avaient été stabilisés avec leur médication, ceux du groupe Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} n'ayant pris leur médication que durant trois semaines (période 1) avant le retour à Concerta^{MC}. Les résultats de l'étude de cohortes

rétrospective de Van Stralen montraient également une déstabilisation de l'état des patients lors d'un passage de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}.

Le niveau de preuve scientifique pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} est insatisfaisant chez les enfants présentant un TDAH en ce qui concerne l'état général, et il est inconnu pour les autres paramètres étudiés (hyperactivité / impulsivité, agressivité, inattention, fonctionnement social, fonctionnement au travail et à l'école et qualité de vie).

Les résultats d'une série de cas (n=14) [Lally *et al.*, 2016] indiquent que les versions génériques Methylphenidate ER^{MC}, de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. (non disponibles au Canada), n'auraient pas non plus un effet clinique comparable à celui de Concerta^{MC} chez les enfants sur les mêmes paramètres. Selon les résultats de l'étude de Lally et ses collaborateurs, aucune amélioration significative n'était observée lorsque les patients utilisaient une version générique. Le score T de Conners 3-P (S) restait au-dessus de 65 (score T > 65 = un comportement plus excessif), comparativement à Concerta^{MC} qui démontrait une efficacité avec un score T en dessous de 65. De plus, lorsque les patients ont commencé à prendre les versions génériques non-OROS, soit celles de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc., commercialisées aux États-Unis, il n'y a pas eu d'amélioration (réduction moyenne du score T de 22,95; p < 0,0001). Un manque d'efficacité pour les versions génériques était aussi observé lorsque l'hyperactivité et l'inattention étaient plus spécifiquement évaluées [Lally *et al.*, 2016]. Cette étude est la seule répertoriée ne présentant pas de conflit d'intérêts. Par contre, ses données scientifiques sont très limitées puisqu'elles reposent uniquement sur une série de cas. Cela est insuffisant pour permettre de tirer des conclusions sur l'efficacité de Methylphenidate ER^{MC}, de Mallinckrodt Inc. et Kremers Urban Pharmaceuticals Inc., comparativement à Concerta^{MC} chez les enfants.

La [figure 1](#) montre que l'ASC du profil pharmacocinétique de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} est déplacée vers la gauche (T_{max} plus court) par rapport à celle de Concerta^{MC}. Une durée d'efficacité apparemment moins longue que celle de Concerta^{MC} est observée, et il en résulte que les concentrations plasmatiques sont plus basses entre 8 à 16 heures pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}. Ce fait est appuyé par l'étude de Van Stralen, dans laquelle des parents de patients avaient déclaré que la version générique avait un effet de 7 à 8 heures seulement, contrairement à Concerta^{MC} qui montre une efficacité de 10 à 12 heures [Lally *et al.*, 2016].

Quant aux autres versions génériques commercialisées au Canada, soit l'Apo-Methylphenidate ER^{MC}, l'ACT-Methylphenidate ER^{MC} et le Taro-Methylphenidate ER^{MC}, il n'y a pas d'études publiées qui permettent de comparer leur efficacité à celle de Concerta^{MC}.

Comment se comparent l'innocuité de Concerta^{MC} et celle de ses versions génériques?

Peu de littérature scientifique [Park-Wyllie *et al.*, 2017; Fallu *et al.*, 2016; Schapperer *et al.*, 2015; Van Stralen, 2013; Shram *et al.*, 2012] compare les effets indésirables des versions génériques à ceux de Concerta^{MC}. Ces effets indésirables sont mentionnés dans des études de bioéquivalence et de changement de médication plutôt que dans des études comparatives d'innocuité proprement dites. De plus, étant donné que ce n'est pas un objectif premier des publications répertoriées, certains auteurs ne font qu'effleurer le sujet. Le niveau de preuve scientifique est faible pour Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC} et Méthylphénidate OCR^{MC}, tandis qu'il est inconnu pour les autres versions génériques (Apo-Méthylphénidate ER^{MC} et pms-Méthylphénidate ER^{MC}).

Ce sont les données extraites de la base MedEffect^{MC} Canada qui permettent de comparer le mieux les effets indésirables des versions génériques avec ceux de Concerta^{MC}. Sur les 1 534 rapports d'effets indésirables contenus dans cette base, près de 1 400, c'est-à-dire plus de 89 %, ont été faits sur Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC}, dont plus de 600 concernant l'inefficacité du médicament ou des produits de substitution, comparativement aux 79 effets indésirables rapportés pour Concerta^{MC} (5,1 %). À ces données s'ajoutent, à la suite de la mise à jour, 160 rapports d'effets indésirables recensés dans la banque de données MedEffect entre janvier 2017 et février 2024 pour Concerta^{MC}, Novo-Méthylphénidate ER^{MC} et Teva-Méthylphénidate ER^{MC}. L'inefficacité du médicament et la substitution du produit restent les effets indésirables les plus souvent rapportés. Ces résultats sont appuyés par la publication de Fallu et ses collaborateurs [2016], qui mentionnait que 16 sujets avaient eu 12 effets indésirables avec Concerta^{MC}, comparativement à 17 autres qui en avaient eu 54 avec Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC}. Donc, dans cette publication, 82 % des effets indésirables étaient associés à Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC}. L'étude publiée par Park-Wyllie et ses collaborateurs en 2017 utilise également la base de données de MedEffect^{MC} Canada. Les résultats obtenus ne se comparent toutefois pas directement avec ceux de l'analyse effectuée par l'INESSS, car les mesures utilisées ne sont pas les mêmes, soit les rapports d'effets indésirables pour l'étude de Park-Wyllie et le nombre total d'effets indésirables pour l'analyse de l'INESSS. De plus, les périodes couvertes par les analyses diffèrent. Par contre, la tendance des résultats est la même, c'est-à-dire que plus d'effets indésirables ont été rapportés chez les patients prenant la version générique Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC} que chez ceux prenant Concerta^{MC} [Park-Wyllie *et al.*, 2017].

Il faut noter que les effets indésirables et d'Apo-Méthylphénidate ER^{MC} vont être également à surveiller dans le futur, car ils ne sont sur le marché que depuis 2014 et 2016, respectivement. L'effet indésirable en tête de liste pour ces deux versions génériques est également l'inefficacité du médicament. En fait, ce n'est pas que ces médicaments sont inefficaces, mais plutôt qu'ils apparaissent moins efficaces chez des patients qui étaient habitués à Concerta^{MC} et qui ont changé pour une des versions génériques.

Est-ce que les patients passés de Concerta^{MC} à une de ses versions génériques persistent dans leur traitement?

Il ressort des données scientifiques [Park-Wyllie *et al.*, 2016; Van Stralen, 2013] et de la littérature grise recensées que les patients ne persistent pas de la même façon dans leur traitement lorsqu'ils passent de Concerta^{MC} à une de ses versions génériques.

Les études de Park-Wyllie et ses collaborateurs [2016] et Van Stralen [2013] avaient pour objectif de comparer la persistance au traitement de Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} à celle de Concerta^{MC}. Les résultats indiquent que les patients utilisant la version générique persistaient moins avec leur médication, en raison d'une diminution plus rapide de son action (7 à 8 heures d'effet) [Van Stralen, 2013] par rapport à Concerta^{MC} (habituellement 10 à 12 heures d'effet) [Lally *et al.*, 2016]. De plus, l'arrêt du traitement en dedans de 3 mois était plus fréquent chez les patients utilisant la version générique que chez ceux prenant Concerta^{MC}. Les patients de l'étude de Van Stralen ont, dans certains cas, eu besoin d'une dose supplémentaire de méthylphénidate à libération immédiate en fin d'après-midi pour assurer un contrôle adéquat des symptômes du TDAH pendant la soirée.

Avec le peu de données disponibles, il n'est pas possible d'évaluer si la persistance au traitement serait différente avec Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate.

Par ailleurs, il est connu qu'aux États-Unis, certains médecins prescrivent du Ritalin^{MC} à libération immédiate pour compenser l'effet tardif de Concerta^{MC} au début du profil pharmacocinétique ([Figure 1](#)). Cela signifie que les patients, lorsqu'ils passent à une version générique qui a un T_{max} plus court que Concerta^{MC}, pourraient se retrouver en dose plus élevée que nécessaire de méthylphénidate. Par contre, selon les profils pharmacocinétiques ([Figure 2](#)), cette pratique pourrait être acceptable si Concerta^{MC} était remplacé par Methylphenidate OCR^{MC} [Schapperer *et al.*, 2015], car le profil de la version générique ressemble plus à celui de Concerta^{MC}, si ce dernier venait qu'à être approuvé au Canada.

Contrairement aux études présentées ci-haut, l'étude effectuée par Fife et ses collaborateurs [Fife *et al.*, 2018] n'a relevé aucune différence significative en ce qui a trait à la persistance de l'adhésion au traitement lors du passage de Concerta^{MC} vers un produit générique de Concerta^{MC}, qu'il utilise la technologie OROS (MPH ER d'Actavis Inc.) ou non (MPH ER de Mallinckrodt Inc. ou UCB/Kremers Urban, anciennement Kudco). Selon les auteurs, des facteurs non pharmacologiques semblent avoir une importance substantielle lors d'un changement de médication à libération prolongée vers une autre pour des patients qui présentent un TDAH [Fife *et al.*, 2018].

Implications pour le système de santé québécois

Bien que les versions génériques de Concerta^{MC} à l'étude aient été approuvées par Santé Canada, il semble exister des différences au niveau pharmacocinétique pouvant causer une déstabilisation de la maladie lors du passage de l'innovateur au générique. Actuellement au Québec, la dénomination commune « méthylphénidate Co. L.A. (12 h) » n'est pas soumise à la méthode du prix le plus bas pour les versions génériques de

Concerta^{MC} [INESSS, 2011]. L'innovateur Concerta^{MC} est ainsi remboursé en totalité pour les Québécois présentant un TDAH. Une certaine variation est observable entre les provinces canadiennes concernant le remboursement de Concerta^{MC} par le régime public d'assurance : quatre autres provinces canadiennes ont maintenu un remboursement complet du produit innovateur, quatre provinces remboursent le Concerta^{MC} au prix du générique alors qu'une province ne rembourse pas le Concerta^{MC}. La commercialisation d'un produit générique utilisant la technologie OROS pourrait modifier les critères de remboursement, comme observé au Royaume-Uni.

Forces et limites de la présente analyse

La présente analyse s'appuie sur une recherche systématique de littérature dans plusieurs banques de données et sites spécialisés en recherche de littérature grise, sur une évaluation de la qualité méthodologique des documents scientifiques retenus selon des critères de sélection précis et sur une synthèse narrative analytique. De plus, une attention particulière a été portée afin de retenir tous les articles comportant des données sur la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité des versions génériques en comparaison de celles de Concerta^{MC}.

Peu d'études ont été répertoriées pour chacune des questions de recherche. La limite principale de la revue systématique est qu'aucune étude comparative à répartition aléatoire sur l'efficacité entre les versions génériques de Concerta^{MC} et ce dernier n'a été recensée. Les trois études retenues avaient pour objectif d'évaluer l'effet clinique du passage à une version générique de Concerta^{MC} chez des patients stabilisés avec Concerta^{MC} ou avec la version générique.

Par ailleurs, il existe plusieurs limites inhérentes aux études primaires incluses dans la présente revue. La majorité d'entre elles avaient été financées de près ou de loin par une compagnie pharmaceutique. De plus, certaines études pourraient ne pas avoir la puissance statistique requise pour que les conclusions tirées soient solides, particulièrement lorsqu'aucune différence significative entre les groupes des versions génériques non-OROS et Concerta^{MC} / versions génériques OROS n'est observée, comme c'est le cas pour certains paramètres évalués dans les études de Fallu et ses collaborateurs et de Lally et ses collaborateurs (ces études n'incluaient que 14 patients chacune). Des études de plus grande envergure seraient souhaitables.

De façon plus spécifique, même si elles ont un devis approprié (ECRA), les études de Schapperer et ses collaborateurs et de Shram et ses collaborateurs ont été faites avec des sujets sains, ce qui peut représenter une limite. Il aurait été intéressant d'avoir des données pharmacocinétiques sur des patients présentant un TDAH. Ces essais n'ayant pas été faits à double insu, un biais d'information pourrait être présent. L'étude de Van Stralen, même si son devis était suffisamment approprié, était plus descriptive, et les facteurs de confusion potentiels n'avaient pas été pris en ligne de compte dans l'analyse des résultats. Dans l'étude de Lally et ses collaborateurs, ces facteurs n'ont également pas été considérés. Les études de cohortes rétrospectives [Lally *et al.*, 2016; Park-Wyllie *et al.*, 2016; Van Stralen, 2013] avaient quant à elles des biais de sélection, compte tenu de la répartition non contrôlée du groupe Concerta^{MC} / version générique autorisée et des

groupes de versions génériques bioéquivalentes. Seuls Fallu et ses collaborateurs avaient publié un ECRA de bonne qualité méthodologique et suffisamment exhaustif du point de vue des résultats. L'étude de Davanco et ses collaborateurs présentait un devis approprié (ECRA) pour tirer des conclusions sur la bioéquivalence du Consiv^{MC} en comparaison avec Concerta^{MC}, en se basant sur les paramètres pharmacocinétiques [Davanco *et al.*, 2023]. À noter cependant que Consiv^{MC} n'est pas commercialisé au Canada. De qualité méthodologique modérée, l'étude de cohortes rétrospective de Fife et ses collaborateurs présentait un biais de sélection, puisque les données sont issues d'un programme privé d'assurance et pourraient ne pas refléter la réalité d'une population plus large [Fife *et al.*, 2018]. Le nombre de patients dans chacun des groupes était limité et un faible pourcentage de ces patients ont satisfait aux critères à l'étude. De plus, les deux études ajoutées lors de la mise à jour du présent document pourraient présenter un biais de financement, puisque ce sont des entreprises pharmaceutiques qui ont appuyé la publication des travaux.

CONCLUSION

La revue systématique réalisée et le niveau de preuve global des données scientifiques répertoriées sur les versions génériques de Concerta^{MC} commercialisées au Canada en incluant les nouvelles données issues de la mise à jour en 2024 permettent à l'INESSS d'en arriver aux conclusions suivantes :

Question 1 (pharmacocinétique)

- Certaines données pharmacocinétiques des versions génériques Apo-Methylphenidate ER^{MC} et ACT-Methylphenidate ER^{MC} sont similaires à celles de Concerta^{MC} – les IC à 90 % de C_{max}, ASC_{0-t} et ASC_{0-inf} se situent dans l'intervalle entre 80 % et 125 % de ceux du produit innovateur. Cependant, pour répondre aux nouvelles exigences en termes de bioéquivalence, les ASC partielles prédéfinies devraient elles aussi se situer dans cet intervalle, mais ces valeurs n'étaient pas disponibles dans les monographies de produits au moment de la mise à jour en 2024 [Apotex Inc., 2024; Teva Canada Limitée, 2024; Janssen Inc., 2023].
- Les T_{max} et t_{1/2} d'Apo-Methylphenidate ER^{MC} et d'ACT-Methylphenidate ER^{MC} sont variables comparativement à ceux de Concerta^{MC} et pourraient induire des fluctuations dans le traitement du TDAH lors d'un changement de médication [Apotex Inc., 2024; Teva Canada Limitée, 2024; Janssen Inc., 2023].
- Les versions génériques ACT-Methylphenidate ER^{MC} et Apo-Methylphenidate ER^{MC} ne semblent pas être des équivalents thérapeutiques de Concerta^{MC}. Les auteurs du guide de la CADDRA ont considéré ces traitements comme étant différents de l'innovateur Concerta^{MC} [CADDRA, 2020].
- Même s'ils ont été approuvés par Santé Canada par le passé, les produits Novo-Méthylphénidate ER^{MC} et pms-Méthylphenidate ER^{MC} n'étaient plus disponibles sur le marché canadien lors de la mise à jour effectuée en 2024. Quant au produit Taro-Méthylphenidate ER^{MC}, il n'était pas encore commercialisé au moment de publier la mise à jour du présent document.

Question 2 (efficacité)

- Aucune étude comparative à répartition aléatoire sur l'efficacité entre les versions génériques de Concerta^{MC} et ce dernier n'a été recensée. Les trois études retenues [Fallu *et al.*, 2016; Lally *et al.*, 2016; Van Stralen, 2013] avaient pour objectif d'évaluer l'effet clinique du passage à une version générique de Concerta^{MC} chez des patients stabilisés avec Concerta^{MC} ou avec la version générique.

- Le passage de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} pourrait amener une déstabilisation quant à l'état général, l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes présentant un TDAH (niveau de preuve scientifique : faible).
- Le passage de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} pourrait amener une déstabilisation de l'état général des enfants présentant un TDAH (niveau de preuve scientifique : insatisfaisant) [Fallu *et al.*, 2016; Van Stralen, 2013].
- L'efficacité, même lors d'un changement de médication, de Methylphenidate ER^{MC} (non approuvés au Canada) de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals, au regard de l'état général, l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie des adultes présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta^{MC} (niveau de preuve scientifique : inconnu).
- Le passage de Concerta^{MC} à une des versions génériques de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals (Methylphenidate ER^{MC}, non approuvé au Canada) pourrait amener une déstabilisation quant à l'état général, l'hyperactivité / impulsivité ainsi que l'inattention chez les enfants présentant un TDAH (niveau de preuve scientifique : insuffisant).
- L'efficacité, même lors d'un changement de médication, d'Apo-Methylphenidate ER^{MC} et de pms-Methylphenidate ER^{MC}, au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes et les enfants présentant un TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta^{MC} (niveau de preuve scientifique : inconnu).
- Aucune étude publiée ne s'est ajoutée lors de la mise à jour en 2024.

Question 3 (innocuité)

- Le nombre d'effets indésirables est parfois plus élevé chez les adultes présentant un TDAH qui sont passés de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} par rapport à ceux qui ont continué avec Concerta^{MC}. Un manque d'efficacité apparent est mentionné par les patients [Park-Wyllie *et al.*, 2017]. Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate ER^{MC} ne sont pas sur le marché depuis suffisamment de temps pour conclure sur leur innocuité. Les effets indésirables de ces versions génériques chez les adultes et les enfants présentant un TDAH par rapport à ceux de Concerta^{MC} sont inconnus.
- Aucune étude publiée ne s'est ajoutée lors de la mise à jour en 2024.

Question 4 (persistance au traitement)

- Les adultes et les enfants présentant un TDAH qui sont passés de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} persistent dans leur traitement moins longtemps [Park-Wyllie *et al.*, 2016; Van Stralen, 2013] et dans un pourcentage plus faible que ceux qui ont continué un traitement avec Concerta^{MC} (niveau de preuve scientifique chez les adultes et les enfants : modéré).
- Aucune donnée n'est disponible quant à la persistance au traitement chez les adultes présentant un TDAH qui sont passés de Concerta^{MC} à Apo-Methylphenidate ER^{MC} ou à pms-Methylphenidate ER^{MC} (Niveau de preuve : inconnu).
- Aucune donnée n'est disponible concernant le passage de patients d'une des versions génériques de Concerta^{MC} à une autre version générique lorsque leur état est préalablement stabilisé.
- Même si les versions génériques utilisées ne sont pas commercialisées au Canada, les données d'une étude qui a comparé le passage de Concerta^{MC} vers une version générique non-OROS au passage de Concerta^{MC} vers une version autorisée OROS rapportent qu'une proportion similaire de patients demandent des ajustements à leur médication, dont le retour à Concerta^{MC} (niveau de preuve scientifique faible) [Fife *et al.*, 2018].

Question 5 (modalités de remboursement)

En mai 2024, le produit innovateur Concerta^{MC} est :

- totalement couvert dans cinq des dix provinces canadiennes (Île-du-Prince-Édouard, Manitoba, Nouveau-Brunswick, Québec et Saskatchewan);
- couvert au prix du produit générique dans quatre des dix provinces canadiennes (Colombie-Britannique, Nouvelle-Écosse, Ontario et Terre-Neuve-et-Labrador);
- non couvert dans une province canadienne (Alberta);
- considéré comme interchangeable avec les versions génériques ACT-Methylphenidate ER^{MC} et Apo-Methylphenidate ER^{MC} dans quatre provinces canadiennes (Manitoba, Nouvelle-Écosse, Ontario et Terre-Neuve-et-Labrador).

RÉFÉRENCES

- Apotex Inc. Apo-Methylphenidate ER^{MC} - Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate - 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg - Norme du fabricant - Stimulant du SNC. Toronto, ON : Apotex Inc.; 2024. Disponible à : <https://myhealthbox.eu/web/cache/3107123.pdf>
- Apotex. APO-Methylphenidate ER - Methylphenidate Hydrochloride - Extended-release tablets, Apotex standard - 18 mg, 27 mg, 36 mg and 54 mg - Central nervous system stimulant. Product Monograph. Toronto, ON : Apotex Inc.; 2016.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation critique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspcphac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Bowen DL. Concerta® (methylphenidate HCl) ER Tablets - McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals Citizen Petition [petition submitted to the FDA, March 19, 2004]. Fort Washington, PA : McNeil-PPC, Inc.; 2004.
- Canadian ADHD Ressource Alliance (CADDRA). Lignes directrices canadiennes sur le TDAH. Édition 4.1. Toronto (Ontario) : CADDRA; 2020.
- Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). Lignes directrices canadiennes pour le TDAH. Troisième édition. Toronto, ON : CADDRA; 2011. Disponible à : http://www.caddra.ca/pdfs/fr_caddraGuidelines2011.pdf.
- Centre for ADD/ADHD Advocacy, Canada (CADDAC). Samples of feedback on Novo-Methylphenidate -ER-C. Markham, ON : CADDAC; 2010. Disponible à : <http://caddac.ca/adhd/wp-content/uploads/2017/03/Gen-Meds-Feedback-Sept1.pdf>.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Critical Appraisal Skills Programme randomised controlled trials checklist. 11 questions to help you make sense of a trial. Oxford, Royaume-Uni : Better Value Healthcare Ltd (BVHC); 2017a. Disponible à : http://docs.wixstatic.com/ugd/dded87_4239299b39f647ca9961f30510f52920.pdf.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Critical Appraisal Skills Programme cohort study checklist. 12 questions to help you make sense of cohort study. Oxford, Royaume-Uni : Better Value Healthcare Ltd (BVHC); 2017b. Disponible à : http://docs.wixstatic.com/ugd/dded87_5ad0ece77a3f4fc9bcd3665a7d1fa91f.pdf.
- Davanco MG, Meulman J, da Silva TM, Costa F, Bellorio KB, Mundim IM, et al. Methylphenidate Multiphasic Release Tablet: Bioequivalence Assessment between Two Formulations Administered under Fasting and Fed Conditions. *Pharmaceutics* 2023;15(6).

- Development Group of the CPG on ADHD. Clinical practice guideline on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. AATRM No 2007/18. Madrid, Espagne : Ministry of Science and Innovation ; Ministry of Health, Social Policy and Equality; 2010. Disponible à : http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_477_TDAH_AIAQS_compl_en.pdf.
- European Medicines Agency (EMA). List of nationally authorised medicinal products. Active substance: methylphenidate - Procedure No.: PSUSA/00002024/201510. Londres, Royaume-Uni : EMA; 2016. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2016/10/WC500214542.pdf.
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). Londres, Royaume-Uni : EMA; 2014. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177884.pdf.
- European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on Methylphenidate Hexal (methylphenidate hydrochloride, prolonged-release tablet 18, 36 and 54 mg). Outcome of a procedure under Article 29 of Directive 2001/83/EC. Londres, Royaume-Uni : EMA; 2013a. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methylphenidate_Hexal/WC500146643.pdf.
- European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on Methylphenidate Sandoz (methylphenidate hydrochloride, prolonged-release tablet 18, 36 and 54 mg). Outcome of a procedure under Article 29 of Directive 2001/83/EC. Londres, Royaume-Uni : EMA; 2013b. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methylphenidate_Sandoz_29/WC500146634.pdf.
- Fallu A, Dabouz F, Furtado M, Anand L, Katzman MA. A randomized, double-blind, cross-over, phase IV trial of OROS-methylphenidate (Concerta®) and generic novo-methylphenidate ER-C (Novo-generic). *Ther Adv Psychopharmacol* 2016;6(4):237-51.
- Fife D, Cepeda MS, Baseman A, Richards H, Hu P, Starr HL, Sena AG. Medication changes after switching from CONCERTA® brand methylphenidate HCl to a generic long-acting formulation: A retrospective database study. *PLoS One* 2018;13(2):e0193453.
- Food and Drug Administration (FDA). Orange Book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2024. Disponible à : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA list of authorized generic drugs [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2017a. Disponible à : <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/abbreviatednewdrugapplicationandagenerics/ucm126389.htm>.

- Food and Drug Administration (FDA). Orange Book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2017b. Disponible à : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>.
- Food and Drug Administration (FDA). Orange Book preface. 37th ed [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2017c. Disponible à : <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/ucm079068.htm>.
- Food and Drug Administration (FDA). Kremers Urban Pharmaceuticals Inc.; Proposal to withdraw approval of an abbreviated new drug application for extended-release methylphenidate tablets; Opportunity for a hearing. Federal Register 2016a;81(201):71741-45. Disponible à : <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2016-10-18/pdf/2016-25092.pdf>.
- Food and Drug Administration (FDA). Methylphenidate hydrochloride extended release tablets (generic Concerta) made by Mallinckrodt and Kudco [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2016b. Disponible à : <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm422568.htm>.
- Food and Drug Administration (FDA). Questions and answers regarding methylphenidate hydrochloride extended release tablets (generic Concerta) made by Mallinckrodt and UCB/Kremers Urban (formerly Kudco) [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2016c. Disponible à : <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm422569.htm>.
- Food and Drug Administration (FDA). Mallinckrodt Pharmaceuticals; Proposal to withdraw approval of an abbreviated new drug application for extended-release methylphenidate tablets; Opportunity for a hearing. Federal Register 2016d;81(201):71737-41. Disponible à : <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2016-10-18/pdf/2016-25093.pdf>.
- Food and Drug Administration (FDA). Product-specific bioequivalence recommendations; Draft and revised draft guidances for industry; Availability. Federal Register 2015;80(45):12502-4. Disponible à : <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2015-03-09/pdf/2015-05347.pdf>.
- Food and Drug Administration (FDA). Bioequivalence recommendations for Concerta (Methylphenidate Hydrochloride) extended-release tablets; Draft guidance for industry; Availability. Federal Register 2014;79(215):65978-9. Disponible à : <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2014-11-06/pdf/2014-26306.pdf>.
- Food and Drug Administration (FDA). Draft and revised draft guidances for industry describing product-specific bioequivalence recommendations; Availability. Federal Register 2012;77(179):56851-3. Disponible à : <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-09-14/pdf/2012-22658.pdf>.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2014. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2012570/fr/tdah-recommandations.

- Hogan R, Addison M, Clacey J. 796M.5 Methylphenidate, Atomoxetine, Lisdexamphétamine and Dexamphetamine for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults. Royaume-Uni : National Health Service (NHS); 2021a.
- Hogan R, Addison M, Clacey J, Sawhney K. 809FM.1 Methylphenidate, Lisdexamfetamine, Dexamfetamine, Guanfacine and Atomoxetine for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents – Shared Care Protocol. Royaume-Uni : National Health Service (NHS); 2021b.
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Outil d'aide à la prise en charge pour le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) - Jeunes de 18 ans et moins et transition vers la vie adulte. Manuscrit en préparation.
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Foquest^{MC} - Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité - Adulte. Avis transmis au ministre en janvier 2023. Québec, Qc : INESSS ; 2023a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca>.
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Foquest^{MC} - Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité - Pédiatrie. Avis transmis au ministre en janvier 2023. Québec, Qc : INESSS; 2023b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des médicaments spécifiques au trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les Québécois de 25 ans et moins. Rédigé par Mélanie Turgeon. Québec, Qc : INESSS; 2017a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/ServicesSociaux/INESSS-Rapport_TDAH_Qc.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des médicaments spécifiques au trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les Québécois de 25 ans et moins. Revue systématique sur les recommandations de bonne pratique quant à l'usage optimal des médicaments spécifiques au traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et annexes complémentaires. Rédigé par Mélanie Turgeon, Marie-Claude Breton et Hélène Guay. Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/ServicesSociaux/INESSS-TDAH_RS.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques : guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Extrait d'avis au Ministre – Novo-Methylphenidate ER-C [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2011. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/novo-methylphenidate-er-c-892.html>.
- Janssen Inc. Concerta^{MC} - chlorhydrate de méthylphénidate. Comprimés à libération prolongée - 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg - Norme du fabricant - Stimulant du SNC. Toronto, ON : Janssen Inc.; 2023.
- Janssen Inc. Concerta® - chlorhydrate de méthylphénidate. Comprimés à libération prolongée - 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg - Norme interne - Stimulant du SNC - Monographie de produit. Toronto, ON : Janssen Inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035872.PDF.
- Janssen Research & Development, LLC. Concerta (Methylphenidate) -To-Generic Switch Study [site Web]. Identifier: NCT02730572. Raritan, NJ : Janssen Research & Development; 2017. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02730572>.
- LaFrance ND. Re: McNeil-PPC, Inc. Citizen Petition 2004P-0139 [letter submitted to the FDA, May 6, 2004]. Rochester, NY : Celltech Americas, Inc.; 2004.
- Lally MD, Kral MC, Boan AD. Not all generic Concerta is created equal: Comparison of OROS versus non-OROS for the treatment of ADHD. Clin Pediatr (Phila) 2016;55(13):1197-201.
- Mahidol University. The Study of Efficacy and Safety of Generic Methylphenidate Prolong-released Comparison With Original. Identifier: NCT05410626 [site Web]. Bethesda, MD : National Library of Medicine; 2022. Disponible à : <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05410626>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Ann Intern Med 2009;151(4):264-9, W64.
- Park-Wyllie L, van Stralen J, Castillon G, Sherman SE, Almagor D. Differences in adverse event reporting rates of therapeutic failure between two once-daily extended-release methylphenidate medications in Canada: Analysis of spontaneous adverse event reporting databases. Clin Ther 2017;39(10):2006-23.
- Park-Wyllie L, Van Stralen J, Almagor D, Dobson-Belaire W, Charland K, Smith A, Le Lorier J. Medication persistence, duration of treatment, and treatment-switching patterns among Canadian patients taking once-daily extended-release methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based retrospective cohort study. Clin Ther 2016;38(8):1789-802.
- Pharmascience. pms-Methylphenidate ER - Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate, norme maison - 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg - Stimulant du SNC. Monographie de produit [site Web]. Montréal, Qc : Pharmascience Inc.; 2016. Disponible à : <https://myhealthbox.eu/fr/m%C3%A9dicament/pmsmethylphenidateer/3842534>.

- Santé Canada. Ligne directrice - Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Ottawa, ON : Santé Canada; 2018.
- Santé Canada. Ligne directrice sur la dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bcs_guide_ld_scb-fra.pdf.
- Santé Canada. Ligne directrice – Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012a. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-fra.pdf.
- Santé Canada. Ligne directrice – Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012b. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_cbs_ebc_ld-fra.pdf.
- Santé Canada. Formulaire de déclaration des effets secondaires. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012c. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/report-declaration/ser-des_form-fra.pdf.
- Schapperer E, Daumann H, Lamouche S, Thyroff-Friesinger U, Viel F, Weitschies W. Bioequivalence of Sandoz methylphenidate osmotic-controlled release tablet with Concerta® (Janssen-Cilag). *Pharmacol Res Perspect* 2015;3(1):e00072.
- Shram MJ, Quinn AM, Chen N, Faulknor J, Luong D, Sellers EM, Endrenyi L. Differences in the in vitro and in vivo pharmacokinetic profiles of once-daily modified-release methylphenidate formulations in Canada: Examination of current bioequivalence criteria. *Clin Ther* 2012;34(5):1170-81.
- Sun Pharma Canada Inc. Taro-Methylphenidate ER^{MC} - Chlorhydrate de méthylphénidate, Comprimés à libération prolongée - 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg, orale - USP - Stimulant du SNC. Brampton, ON : Sun Pharma Canada Inc.; 2023.
- Teva Canada Limitée. ACT-Methylphenidate ER^{MC} - Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate - 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg - Norme du fabricant - Stimulant du SNC. Montréal, Qc : Teva Canada Limitée; 2024.
- Van Stralen JP. The clinical impact of switching attention deficit hyperactivity disorder patients from OROS®-MPH to Novo-MPH ER-C®: A paediatric practice review. *Paediatr Child Health* 2013;18(2):70-3.
- Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011;128(5):1007-22.

ANNEXE A

Mise en contexte

Tableau A-1 Liste des formulations de Concertamc et ses versions génériques approuvées et commercialisées au Canada

DIN	Compagnie pharmaceutique	Nom du produit	Concentration	Commercialisation originale
2452731	Apotex Inc.	Apo-Methylphenidate ER ^{MC}	18 mg	2016-07-22
2452758	Apotex Inc.	Apo-Methylphenidate ER ^{MC}	27 mg	2016-07-22
2452766	Apotex Inc.	Apo-Methylphenidate ER ^{MC}	36 mg	2016-07-22
2330377	Apotex Inc.	Apo-Methylphenidate ER ^{MC}	54 mg	2016-07-22
2247732	Janssen Inc.	Concerta ^{MC}	18 mg	2003-07-23
2250241	Janssen Inc.	Concerta ^{MC}	27 mg	2005-01-06
2247733	Janssen Inc.	Concerta ^{MC}	36 mg	2003-07-23
2247734	Janssen Inc.	Concerta ^{MC}	54 mg	2003-07-23
2413728	Pharmascience Inc.	pms-Methylphenidate ER ^{MC}	18 mg	2014-03-03 Discontinué en 2019
2413736	Pharmascience Inc.	pms-Methylphenidate ER ^{MC}	27 mg	2014-03-03 Discontinué en 2019
2413744	Pharmascience Inc.	pms-Methylphenidate ER ^{MC}	36 mg	2014-03-03 Discontinué en 2019
2413752	Pharmascience Inc.	pms-Methylphenidate ER ^{MC}	54 mg	2014-03-03 Discontinué en 2019
2441934 2315068	Teva Canada Limited	ACT-Methylphenidate ER ^{MC} TEVA-Methylphenidate ER-C ^{MC} , NOVO-Methylphenidate ER-C ^{MC}	18 mg	2010-01-20
2441942 2315076	Teva Canada Limited	ACT-Methylphenidate ER ^{MC} TEVA-Methylphenidate ER-C ^{MC} , NOVO-Methylphenidate ER-C ^{MC}	27 mg	2010-01-20
2441950 2315084	Teva Canada Limited	ACT-Methylphenidate ER ^{MC} TEVA-Methylphenidate ER-C ^{MC} , NOVO-Methylphenidate ER-C ^{MC}	36 mg	2010-01-20
2441969 2315092	Teva Canada Limited	ACT-Methylphenidate ER ^{MC} TEVA-Methylphenidate ER-C ^{MC} , NOVO-Methylphenidate ER-C ^{MC}	54 mg	2010-01-20
2539004	Sun Pharma Canada Inc.	Taro-Methylphenidate ER ^{MC}	18 mg	Approuvé, non commercialisé
2539012	Sun Pharma Canada Inc.	Taro-Methylphenidate ER ^{MC}	27 mg	Approuvé, non commercialisé
2539020	Sun Pharma Canada Inc.	Taro-Methylphenidate ER ^{MC}	36 mg	Approuvé, non commercialisé
2539039	Sun Pharma Canada Inc.	Taro-Methylphenidate ER ^{MC}	54 mg	Approuvé, non commercialisé

Tableau A-2 Suivi des publications de la FDA sur les versions génériques de Concerta^{MC}

Date	Correspondance	Résumé ou état des faits
19 mars 2004 et 6 mai 2004	McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals [Bowen, 2004; LaFrance, 2004]	Suivant une pétition de citoyens américains, McNeil Consumer & Specialty Pharmaceuticals (filiale de J&J) ont demandé à la FDA de changer les critères de bioéquivalence pour les versions génériques de Concerta^{MC}, Concerta^{MC} est le produit innovateur commercialisé par Janssen (aussi filiale de J&J). Selon eux, malgré qu'avec l'utilisation des paramètres de bioéquivalence conventionnels (ASC et C_{max}), Concerta^{MC} et Metadate^{MC} avaient été jugés bioéquivalents, l'étude avait également démontré que les profils de concentration plasmatique de ces deux formulations étaient clairement différents. Les concentrations plasmatiques de MPH étaient significativement plus élevées pour le Metadate^{MC} que pour Concerta^{MC} pendant les 6 premières heures suivant l'administration, et les concentrations plasmatiques étaient plus élevées pour Concerta^{MC} à 8, 10 et 12 heures suivant l'administration. Pour cette raison, les médecins prescrivant Concerta^{MC} ajoutaient parfois du MPH à libération immédiate pour compenser les concentrations de MPH plasmatiques matinales inférieures avec Concerta^{MC}. Ceci était une preuve supplémentaire que la réponse clinique n'était pas prédite par des mesures bioéquivalentes typiques.
14 septembre 2012	FDA [2012]	Publication par la FDA du premier guide sur les critères de bioéquivalence de chlorhydrate de MPH (à libération prolongée, administration orale) pour une dose orale ER 54 mg. Deux études sont requises, une en conditions à jeun et l'autre en présence de nourriture.
28 décembre 2012	Mallinckrodt [FDA, 2017b]	Mallinckrodt a reçu l'approbation de la FDA de sa nouvelle application de médicaments abrégée (ANDA) pour les doses de 27, 36 et 54 mg de sa version générique de Concerta ^{MC} .
9 juillet 2013	Kudco (now UCB/Kremers Urban) [FDA, 2017b]	Kudco (maintenant UCB / Kremers Urban) a reçu l'approbation par la FDA de son ANDA pour les doses de 18 et 27 mg de sa version générique de Concerta ^{MC} .
23 septembre 2013	Kudco (now UCB/Kremers Urban) [FDA, 2017b]	Kudco (maintenant UCB / Kremers Urban) a reçu l'approbation par la FDA de son ANDA pour les doses de 36 et 54 mg de sa version générique de Concerta ^{MC} .
Entre mai 2013 et juin 2014	FDA [2016c]	Le système de déclaration des événements indésirables de la FDA (FAERS) (http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm) a reçu des rapports de patients décrivant un effet thérapeutique insuffisant. Il y avait près de 200 rapports sur le produit Mallinckrodt et plus de 100 rapports sur le produit Kudco (maintenant UCB / Kremers Urban).
6 novembre 2014	FDA [2014]	Révision du guide sur les critères de bioéquivalence de chlorhydrate de MPH (à libération prolongée, administration orale) publié par la FDA pour une dose orale ER de 54 mg. Deux études sont encore requises, une en conditions à jeun et l'autre en présence de nourriture. Conditions à jeun : ASC ₀₋₃ , ASC ₃₋₇ , ASC ₇₋₁₂ , ASC _{0-inf} ; Avec nourriture : ASC ₀₋₄ , ASC ₄₋₈ , ASC ₈₋₁₂ , ASC _{0-inf} .

Date	Correspondance	Résumé ou état des faits
13 novembre 2014	FDA [2016b]	Sur la base d'une analyse des données, la FDA s'inquiétait sur la question à savoir si deux versions génériques approuvées de Concerta^{MC} (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de MPH), utilisées pour traiter le TDAH chez les adultes et les enfants, sont thérapeutiquement équivalentes au médicament innovateur. Les deux versions génériques approuvées de Concerta^{MC} sont fabriquées par Mallinckrodt Pharmaceuticals et Kudco Ireland Ltd. La FDA n'a identifié aucun problème de sécurité sérieux avec ces deux produits génériques. <u>Les patients ne devraient pas apporter de modifications à leur traitement</u>, sauf après consultation avec leurs professionnels de la santé. Évaluation scientifique des produits génériques de Concerta^{MC} par la FDA: Une analyse des rapports sur les événements indésirables, un réexamen interne de la FDA sur les données soumises précédemment et les tests de laboratoire de la FDA sur les versions génériques fabriquées par Mallinckrodt et Kudco ont soulevé des craintes que les produits ne produisent pas les mêmes avantages thérapeutiques pour certains patients que le produit innovateur Concerta^{MC}, fabriqué par Janssen Pharmaceuticals, Inc. <u>Janssen fabrique également une version générique autorisée de Concerta^{MC}, commercialisée par Actavis dans le cadre d'un accord de licence</u> et identique à Concerta^{MC} de Janssen. La FDA a inclus la version générique autorisée dans son analyse et a jugé qu'il était bioéquivalent et substituable à Concerta^{MC}. Outre les produits Mallinckrodt, Kudco et Actavis, il n'y a pas d'autres versions génériques pour Concerta^{MC} (à cette date). Observation de la FDA: Les produits à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate approuvés comme versions génériques de Concerta^{MC} sont destinés à libérer le médicament dans l'organisme sur une période de 10 à 12 heures. Cela devrait permettre un produit unique qui est compatible avec l'effet d'une dose de trois fois par jour d'un chlorhydrate de méthylphénidate à libération immédiate. Chez certains individus, les produits Mallinckrodt et Kudco peuvent administrer des médicaments dans le corps à un taux plus lent pendant l'étendue de 7 à 12 heures. La diminution du taux de libération peut entraîner l'absence d'effet désiré chez les patients. Action de la FDA: En conséquence, la FDA a changé le code d'équivalence thérapeutique (TE) pour les produits Mallinckrodt et Kudco d'AB à BX. Cela signifie que les produits Mallinckrodt et Kudco sont encore approuvés et peuvent être prescrits, mais ne sont plus recommandés comme substituables automatiquement à la pharmacie (ou par un pharmacien) pour Concerta^{MC}.
Mars 2015	FDA [2015] (pour les versions génériques de Ritalin LA)	La FDA émet de nouveaux critères de BE avec AUC tronquée (AUC₀₋₄, AUC₄₋₈, AUC₈₋₁₂). Trois études sont maintenant requises, une en conditions à jeun, une en présence de nourriture, et une à jeun administrée avec de la compote de pommes.

Date	Correspondance	Résumé ou état des faits
18 octobre 2016	FDA [2016a]	Adressé à Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. : Proposition visant à retirer l'approbation d'une nouvelle demande abrégée de médicaments pour comprimés de méthylphénidate à libération prolongée, possibilité d'audience. Le CDER de la FDA propose de <u>retirer l'approbation</u> d'une nouvelle application de médicament abrégée (ANDA) pour les comprimés de libération prolongée (chlorhydrate de méthylphénidate) (HCl) et annonce une opportunité pour le titulaire de l'ANDA de demander une audience sur cette proposition. Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. peut donc soumettre une demande d'audience avant le 17 novembre 2016, soumettre toutes les données, les informations et les analyses sur lesquelles la demande d'audition se fonde d'ici le 19 décembre 2016 et présenter des commentaires écrits ou électroniques d'ici le 19 décembre 2016.
18 octobre 2016	FDA [2016d]	Adressé à Mallinckrodt Pharmaceuticals : Proposition visant à <u>retirer l'approbation</u> d'une nouvelle demande abrégée de médicament pour les comprimés de méthylphénidate à libération prolongée; possibilité d'audience. Mallinckrodt Pharmaceuticals a donc l'opportunité de soumettre une demande d'audience avant le 17 novembre 2016, soumettre toutes les données, les informations et les analyses sur lesquelles la demande d'audience se fondera avant le 19 décembre 2016 et présenter des commentaires écrits ou électroniques d'ici le 19 décembre 2016.
18 octobre 2016	FDA [2016a; 2016d]	À cette époque, la FDA a annoncé que, sur la base d'une analyse de données, il était préoccupant que les produits Mallinckrodt et Kudco (maintenant UCB / Kremers Urban) ne produisent pas les mêmes effets thérapeutiques que Concerta^{MC}. La FDA a demandé que les compagnies Mallinckrodt et Kudco : (1) retirent volontairement leurs produits du marché et demandent à la FDA de retirer l'ANDA de leur produit, ou (2) dans les six mois, fournir des données pour confirmer que leurs produits sont bioéquivalents à Concerta^{MC} conformément au projet de directive révisé pour l'industrie pour les tests de bioéquivalence pour ces produits. La FDA a changé le code d'équivalence thérapeutique du « Orange Book » pour ces deux produits d'AB (indiquant l'équivalence thérapeutique) en BX (données insuffisantes pour déterminer l'équivalence thérapeutique).
18 octobre 2016	FDA [2016a]	Le CDER de la FDA propose de retirer l'approbation d'une nouvelle application de médicament abrégée (ANDA) pour les comprimés à libération prolongée (chlorhydrate de méthylphénidate) (HCl) et annonce une opportunité pour que le titulaire de l'ANDA demande une audience sur cette proposition. Produit de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. : À partir de septembre 2013, le Système de déclaration des événements indésirables de la FDA (FAERS) a reçu des rapports décrivant l'effet thérapeutique insuffisant du produit Kremers, en particulier des rapports d'effet insuffisant plus tard dans la journée. Rapports d'événements indésirables : Une analyse a été menée sur les rapports FAERS, ainsi que des données supplémentaires concernant l'échec thérapeutique fournies par Kremers et Janssen (titulaire de la NDA de Concerta^{MC}), afin d'évaluer, entre autres, le taux de déclaration

Date	Correspondance	Résumé ou état des faits
		pour l'échec thérapeutique du produit Kremers par rapport au taux de déclaration d'échec thérapeutique pour la version générique autorisée de Concerta^{MC} commercialisée par Actavis. <u>Le taux de déclaration pour échec thérapeutique a été estimé à 67 pour 100 000 personnes d'années d'exposition pour le produit Kremers et 7,0 pour 100 000 personnes d'exposition pour le médicament générique autorisé.</u> L'analyse de la FDA a montré que la plus grande différence dans l'absorption du produit entre le produit Kremers et Concerta^{MC} s'est produite à 8 heures après l'administration dans des conditions de jeûne. Le produit Kremers peut administrer du méthylphénidate dans le corps à un taux plus lent que Concerta^{MC} pendant la période de 7 à 12 heures après l'administration et, par conséquent, le produit peut ne pas être bioéquivalent ou thérapeutiquement équivalent à Concerta^{MC}.
21 octobre 2016	FDA [2017b]	La FDA a approuvé une version générique pour Concerta ^{MC} commercialisée par Mylan Pharmaceuticals.
4 novembre 2016	FDA [2016b]	Publication d'un document Q&A pour le grand public expliquant la décision de retirer les deux versions génériques de Mallinckrodt et Kudco. Il y est indiqué, entre autres, que : - La FDA a demandé que dans les six mois, Mallinckrodt et Kudco (maintenant UCB / Kremers Urban) confirment la bioéquivalence de leurs produits en utilisant les normes de bioéquivalence révisées ou retirent volontairement leurs produits du marché. La FDA a changé la cote d'équivalence thérapeutique (TE) pour les produits des deux entreprises dans les produits pharmaceutiques approuvés avec des évaluations d'équivalence thérapeutique (communément appelé «Orange Book») de AB à BX. Cela signifie que les données sont insuffisantes pour montrer que les produits offrent le même effet thérapeutique que Concerta^{MC} (ou la version générique autorisée commercialisée par Actavis). Un médicament avec une note BX est toujours approuvé et peut être prescrit, mais il n'est pas recommandé en tant que substituable automatiquement à la pharmacie (ou par un pharmacien) pour le médicament de marque. - La FDA et les parties prenantes ont identifié l'étude des comprimés génériques de chlorhydrate de méthylphénidate comme une priorité. En vertu des modifications génériques des frais d'utilisation des médicaments de l'initiative de la science réglementaire de 2012, la FDA a demandé deux études: une étude de bioéquivalence chez des volontaires adultes en bonne santé examinant le produit Mallinckrodt, qui a débuté en octobre 2014 et a été complété, et une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique chez les enfants TDAH, qui a débuté en octobre 2014 et devrait se terminer en septembre 2017. Dans l'étude de bioéquivalence complétée, il a été constaté que le produit Mallinckrodt ne satisfaisait pas aux critères de bioéquivalence relatifs à Concerta^{MC}.
26 mai 2017	FDA [2017b]	Les formulations de Mallinckrodt Inc. et Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. sont encore identifiées comme BX (données insuffisantes pour déterminer l'équivalence thérapeutique).

ANNEXE B

Stratégie de recherche de l'information

Bases de données bibliographiques

Concerta, méthylphénidate et TDAH – pharmacocinétique, efficacité, effets indésirables

Date de la recherche : 8 mai 2017

Limites : 1997 - ; anglais et français

MEDLINE (Ovid)

- #1 *methylphenidate/
- #2 (methylphenidate* OR aptensio OR biphentin OR centedrin OR concerta OR daytrana OR equasym OR metadate OR methylin OR phenidylate OR quillichew OR quillivant OR ritalin? OR tsentedrin).ti,ab
- #3 1 OR 2
- #4 (ADHD* OR ADDH OR (attention ADJ (deficit ADJ3 disorder)) OR hyperkinetic syndrome).ti,ab
- #5 *pharmacokinetics/
- #6 (pharmacokinetic* OR absorpt* OR bioavailab* OR cmax OR (plasma ADJ3 concentration*) OR AUC* OR concentration time curve OR area under the curve OR t max OR tmax OR "t1/2" OR half life).ti,ab
- #7 5 OR 6
- #8 (SKAMP* OR PERMP* OR scale* OR subscale* OR score* OR efficacy OR academic* OR interpersonal OR employment OR math OR reading OR (social ADJ (skill* OR function*))).ti,ab
- #9 *methylphenidate/ae [adverse effects]
- #10 (risk* OR toxic*).ti OR ((adverse* ADJ3 (event* OR effect* OR reaction* OR outcome*)) OR side effect* OR long term effect* OR safety OR tolerability OR harm* OR complication*).ti,ab
- #11 (4 AND 9) OR (3 AND 4 AND (7 OR 8 OR 10))
- #12 (exp guidelines as topic/ OR exp practice guidelines as topic/ OR guideline.pt OR exp health planning guidelines/ OR practice guideline.pt OR exp consensus/ OR consensus development conference, NIH.pt OR consensus development conference.pt OR exp consensus development conferences, NIH as topic/ OR exp consensus development conferences as topic/ OR exp critical pathways/ OR clinical conference.pt OR exp algorithms/ OR exp review literature as topic/ OR exp meta-analysis as topic/ OR exp meta-analysis/ OR meta-analysis.pt OR exp technology assessment,biomedical/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR practice parameter* OR (best ADJ3 practice*) OR evidence base* OR consensus OR algorithm* OR (clinical ADJ3 pathway*) OR (critical ADJ3 pathway*) OR recommendation* OR committee opinion* OR policy statement* OR position statement* OR standard OR standards OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR HTA OR HTAs OR technology assessment* OR technology overview* OR technology appraisal*).ti,ab OR (review.pt AND ((medline OR pubmed) AND (cochrane OR embase OR cinahl OR psycinfo)).ti,ab)) NOT (case reports.pt OR comment.pt OR editorial.pt OR letter.pt)
- #13 11 AND 12
- #14 11 NOT 13

Date de la recherche : 8 mai 2017

Limites : 1997 - ; anglais et français; « article » et « review »; « Exclude MEDLINE Journals »

Embase (Ovid)

- #1 *methylphenidate/
- #2 (methylphenidate* OR aptensio OR biphentin OR centedrin OR concerta OR daytrana OR equasym OR metadate OR methylin OR phenidylate OR quillichew OR quillivant OR ritalin? OR tsentedrin).ti,ab
- #3 1 OR 2
- #4 (ADHD* OR ADDH OR (attention ADJ (deficit ADJ3 disorder)) OR hyperkinetic syndrome).ti,ab
- #5 *Pharmacokinetics/
- #6 (pharmacokinetic* OR absorpt* OR bioavailab* OR cmax OR (plasma ADJ3 concentration*) OR AUC* OR concentration time curve OR area under the curve OR t max OR tmax OR "t1/2" OR half life).ti,ab
- #7 5 OR 6
- #8 (SKAMP* OR PERMP* OR scale* OR subscale* OR score* OR efficacy OR academic* OR interpersonal OR employment OR math OR reading OR (social ADJ (skill* OR function*))).ti,ab
- #9 *methylphenidate/ae [adverse drug reaction]
- #10 (risk* OR toxic*).ti OR ((adverse* ADJ3 (event* OR effect* OR reaction* OR outcome*)) OR side effect* OR long term effect* OR safety OR tolerability OR harm* OR complication*).ti,ab
- #11 (4 AND 9) OR (3 AND 4 AND (7 OR 8 OR 10))
- #12 (exp practice guideline/ OR health care planning/ OR consensus/ OR algorithm/ OR systematic review/ OR "systematic review (topic)"/ OR meta-analysis/ OR "meta analysis (topic)"/ OR biomedical technology assessment/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR practice parameter* OR (best ADJ3 practice*) OR evidence base* OR consensus OR algorithm* OR (clinical ADJ3 pathway*) OR (critical ADJ3 pathway*) OR recommendation* OR committee opinion* OR policy statement* OR position statement* OR standard OR standards OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR HTA OR HTAs OR technology assessment* OR technology overview* OR technology appraisal*).ti,ab.) NOT (case report/ OR editorial/ OR letter/ OR news/ OR newspaper article/)
- #13 11 AND 12
- #14 11 NOT 13

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database

Date de la recherche : 8 mai 2017

Limites : 1997- ; anglais et français

- #1 (methylphenidate* OR aptensio OR biphentin OR centedrin OR concerta OR daytrana OR equasym OR metadate OR methylin OR phenidylate OR quillichew OR quillivant OR ritalin? OR tsentedrin).ti
- #2 (ADHD* OR ADDH OR (attention ADJ (deficit ADJ3 disorder)) OR hyperkinetic syndrome).ti,ab
- #3 (methylphenidate* OR aptensio OR biphentin OR centedrin OR concerta OR daytrana OR equasym OR metadate OR methylin OR phenidylate OR quillichew OR quillivant OR ritalin? OR tsentedrin).ab,hw,kw
- #4 1 OR (2 AND 3)

Tableau B-1 Stratégie de repérage de l'information scientifique pour la mise à jour 2024

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to January 24, 2024	
Date du repérage : 25 janvier 2024	
Limites : 2017- ; anglais, français	
#	Requêtes
1	*Methylphenidate/
2	(113-45-1 OR concerta* OR delmosart* OR matorid* OR methyl phenidate* OR methylfenid* OR methylphen?dat* OR nt 0102* OR nt0102* OR nwp 06* OR nwp 09* OR nwp06* OR nwp09* OR OROS* MPH OR prc 063* OR prc063* OR xaggitin* OR xenidat*).ti,bt,kf
3	1 OR 2
4	*Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/
5	(ADHD OR ADDHs OR ADHD OR ADHDs OR (attention ADJ1 (deficit* OR disorder*)) OR (((attention-deficit ADJ2 hyperactivity) OR (attention ADJ2 deficit-hyperactivity)) ADJ2 disorder*) OR (attention-deficit ADJ3 disorder*) OR (hyperkinetic ADJ2 syndrome*) OR (minimal ADJ2 brain ADJ2 dysfunction*)).ti,bt,ab,kf.
6	((abnormal* OR disproportionate* OR dysfunction* OR inadequate* OR inappropriate* OR "out of line" OR problem* OR unnatural* OR un-natural*) ADJ2 ((attention ADJ (lapse* OR span*)) OR distractibility OR hyperactiv* OR hyper-activ* OR inattenti* OR impulsiv*).ti,bt,ab,kf.
7	OR/4-6
8	Methylphenidate/ad,bl,pk
9	exp Pharmacokinetics/
10	(absorpt* OR ADME OR (area* ADJ3 under ADJ3 curve*) OR AUC? OR availab* equivalenc* OR bioavailab* OR biologic* availab* OR ((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR cmx OR (concentration* ADJ3 time* ADJ3 curve*) OR distribut* OR dosage* OR (drug? ADJ2 kinetic*) OR eliminat* OR half life* OR LADMER? OR liberat* OR metabolism* OR pharmacokinetic* OR physiologic* availab* OR t max OR tmax OR "t1/2" OR toxicolog*).ti,bt,ab,kf
11	9 OR 10
12	Methylphenidate/ae
13	(SKAMP? OR PERMP* OR scale* OR subscale* OR score*).ti,bt,ab
14	(academic* OR ((class OR classes OR school*) ADJ2 (achiev* OR challeng* OR failure* OR function* OR manag* OR problem* OR progress*)) OR classroom* OR employment* OR math* OR reading).ti,bt,ab
15	(anxiety OR anxious OR behavio?* OR depress* OR distress* OR emotion* OR fatigue OR inattention OR impulsiv* OR mood? OR "peace of mind" OR psycholog* OR psychosoci* OR psycho-soci* OR self-esteem).ti,bt,ab
16	((activit* ADJ1 (impair* OR limit* OR restrict*)) OR burden* OR efficacy OR ((interpersonal* OR inter personal* OR social) ADJ2 (achiev* OR challeng* OR failure* OR function* OR manag* OR problem* OR progress* OR skill*))).ti,bt,ab
17	(HRQoL OR QALY OR QoL OR (quality ADJ2 life) OR "subjective health" OR wellbeing OR well-being).ti,bt,ab
18	((((clinic* OR medical* OR pathologic* OR physical*) ADJ2 (characteristic* OR condition* OR manifestation* OR measure? OR sign?)) OR (cognitive ADJ2 (function* OR impairment*)) OR (executive ADJ2 function*) OR (function* ADJ2 (capacity* OR impairment*)) OR (health ADJ1 (global OR mental OR status OR visit*)) OR relapse* OR (symptom* ADJ2 sever*).ti,bt,ab
19	(adequate* OR ((adverse OR offtarget OR off-target OR serious* OR side OR undesirable OR unintended) ADJ2 (effect* OR event* OR incident* OR reaction* OR result?)) OR benefi* OR best OR better OR complicat* OR contribut* OR deteriorat* OR effective* OR efficien* OR efficac* OR enhanc* OR evidence* OR fail* OR harm* OR impact* OR improv* OR innocuit* OR irrelevant* OR (long term* ADJ2 effect*) OR negative* OR "no significant" OR nonsignificant* OR non-significant* OR "not significant*" OR outcome* OR out-come* OR performance OR positive* OR prognos* OR quality* OR recurren* OR reduc* OR rehabilit* OR relaps* OR relevan* OR reoccur* OR re-occur* OR risk* OR safe* OR significant* OR success* OR timeout OR time-out OR toxic* OR worse* OR worst).ti,bt,ab.
20	(accept* OR accountable OR adheren* OR adhering OR adopt* OR affect* OR agree* OR appreciat* OR approv* OR attitude* OR barrier* OR belief* OR believ* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR concern? OR cooperat* OR decide* OR deciding OR decision* OR disapprov* OR discomfort* OR dislik* OR dissatisf* OR elicit* OR empower* OR engag* OR evaluat* OR expect* OR experienc* OR facilitat* OR feasib* OR feedback* OR feed-back* OR idea* OR input* OR involv* OR judg* OR like* OR liking OR needs OR nonadher* OR non-adher* OR observance* OR opinion* OR participat* OR (patient ADJ (experience OR reported) ADJ outcome measure*) OR perceiv*

	OR perception* OR perspective* OR point-of-view* OR preference* OR preferred OR prefers OR preferring OR PREM OR PREMs OR priorit* OR PROM OR PROMs OR refus* OR reported OR resistan* OR satisf* OR self-efficacy OR think* OR tolerab* OR trust* OR unsatisf* OR un-satisf* OR valuation OR value OR values OR valueing OR view? OR voice* OR willing* OR wish*).ti,bt,ab.
21	OR/13-20
22	(7 AND (8 OR 12)) OR (3 AND 7 AND (11 OR 21))
23	Drugs, Generic/ OR Therapeutic Equivalency/
24	(bioequivalen* OR equivalen* OR generic* OR nonproprietary OR non proprietary).ti,ab,bt,kf
25	23 OR 24
26	3 AND 25
27	22 OR 26
28	(exp Animals/ NOT (exp Animals/ AND exp Humans/)) OR (animal* OR drosophila* OR mice OR mouse OR rat OR rats OR rodent* OR veterinar* zebrafish*).ti NOT (human* OR patient*).ti
29	27 NOT 28

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2024 January 24	
Date du repérage : 25 janvier 2024	
Limites : 2017- ; anglais, français	
#	Requêtes
1	*Methylphenidate/
2	(113-45-1 OR concerta* OR delmosart* OR matorid* OR methyl phenidate* OR methylfenid* OR methylphen?dat* OR nt 0102* OR nt0102* OR nwp 06* OR nwp 09* OR nwp06* OR nwp09* OR OROS* MPH OR prc 063* OR prc063* OR xaggitin* OR xenidat*).ti,bt,kf
3	1 OR 2
4	*Attention Deficit Hyperactivity Disorder/
5	(ADDH OR ADDHs OR ADHD OR ADHDs OR (attention ADJ1 (deficit* OR disorder*)) OR (((attention-deficit ADJ2 hyperactivity) OR (attention ADJ2 deficit-hyperactivity)) ADJ2 disorder*) OR (attention-deficit ADJ3 disorder*) OR (hyperkinetic ADJ2 syndrome*) OR (minimal ADJ2 brain ADJ2 dysfunction*)).ti,bt,ab,kf.
6	((abnormal* OR disproportionate* OR dysfunction* OR inadequate* OR inappropriate* OR "out of line" OR problem* OR unnatural* OR un-natural*) ADJ2 ((attention ADJ1 (lapse* OR span*)) OR distractibility OR hyperactiv* OR hyper-activ* OR inattenti* OR impulsiv*).ti,bt,ab,kf.
7	OR/4-6
8	Methylphenidate/cr,do,pk
9	exp Pharmacokinetics/
10	(absorpt* OR ADME OR (area* ADJ3 under ADJ3 curve*) OR AUC? OR availab* equivalenc* OR bioavailab* OR biologic* availab* OR ((blood* OR plasma* OR serum*) ADJ5 (concentration* OR level OR levels)) OR cmx OR (concentration* ADJ3 time* ADJ3 curve*) OR distribut* OR dosage* OR (drug? ADJ2 kinetic*) OR eliminat* OR half life* OR LADMER? OR liberat* OR metabolism* OR pharmacokinetic* OR physiologic* availab* OR t max OR tmax OR "t1/2" OR toxicolog*).ti,bt,ab,kf
11	9 OR 10
12	Methylphenidate/ae
13	(SKAMP? OR PERMP* OR scale* OR subscale* OR score*).ti,bt,ab
14	(academic* OR ((class OR classes OR school*) ADJ2 (achiev* OR challeng* OR failure* OR function* OR manag* OR problem* OR progress*)) OR classroom* OR employment* OR math* OR reading).ti,bt,ab
15	(anxiety OR anxious OR behavio?r* OR depress* OR distress* OR emotion* OR fatigue OR inattention OR impulsiv* OR mood? OR "peace of mind" OR psycholog* OR psychosoci* OR psycho-soci* OR self-esteem).ti,bt,ab
16	((activit* ADJ1 (impair* OR limit* OR restrict*)) OR burden* OR efficacy OR ((interpersonal* OR inter personal* OR social) ADJ2 (achiev* OR challeng* OR failure* OR function* OR manag* OR problem* OR progress* OR skill*))).ti,bt,ab
17	(HRQoL OR QALY OR QoL OR (quality ADJ2 life) OR "subjective health" OR wellbeing OR well-being).ti,bt,ab
18	((clinic* OR medical* OR pathologic* OR physical*) ADJ2 (characteristic* OR condition* OR manifestation* OR measure? OR sign?)) OR (cognitive ADJ2 (function* OR impairment*)) OR (executive ADJ2 function*) OR (function* ADJ2 (capacity* OR impairment*)) OR (health ADJ1 (global OR mental OR status OR visit*)) OR relapse* OR (symptom* ADJ2 sever*).ti,bt,ab
19	(adequate* OR ((adverse OR offtarget OR off-target OR serious* OR side OR undesirable OR unintended) ADJ2 (effect* OR event* OR incident* OR reaction* OR result?)) OR benefi* OR best OR better OR

	complicat* OR contribut* OR deteriorat* OR effective* OR efficien* OR efficac* OR enhanc* OR evidence* OR fail* OR harm* OR impact* OR improv* OR innocuit* OR irrelevant* OR (long term* ADJ2 effect*) OR negative* OR "no significant" OR nonsignificant* OR non-significant* OR "not significant*" OR outcome* OR out-come* OR performance OR positive* OR prognos* OR quality* OR recurren* OR reduc* OR rehabilit* OR relaps* OR relevan* OR reoccur* OR re-occur* OR risk* OR safe* OR significant* OR success* OR timeout OR time-out OR toxic* OR worse* OR worst).ti,bi,ab.
20	(accept* OR accountable OR adheren* OR adhering OR adopt* OR affect* OR agree* OR appreciat* OR approv* OR attitude* OR barrier* OR belief* OR believ* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR concern? OR cooperat* OR decide* OR deciding OR decision* OR disapprov* OR discomfort* OR dislik* OR dissatisf* OR elicit* OR empower* OR engag* OR evaluat* OR expect* OR experienc* OR facilitat* OR feasib* OR feedback* OR feed-back* OR idea* OR input* OR involv* OR judg* OR like* OR liking OR needs OR nonadher* OR non-adher* OR observance* OR opinion* OR participat* OR (patient ADJ (experience OR reported) ADJ outcome measure*) OR perceiv* OR perception* OR perspective* OR point-of-view* OR preference* OR preferred OR prefers OR preferring OR PREM OR PREMs OR priorit* OR PROM OR PROMs OR refus* OR reported OR resistan* OR satisf* OR self-efficacy OR think* OR tolerab* OR trust* OR unsatisf* OR un-satisf* OR valuation OR value OR values OR valuing OR view? OR voice* OR willing* OR wish*).ti,bi,ab.
21	OR/13-20
22	(7 AND (8 OR 12)) OR (3 AND 7 AND (11 OR 21))
23	Generic Drug/ OR Therapeutic Equivalence/
24	(bioequivalen* OR equivalen* OR generic* OR nonproprietary OR non proprietary).ti,ab,bi,kf
25	23 OR 24
26	3 AND 25
27	22 OR 26
28	((exp Animal/ OR Nonhuman/) NOT exp Human/) OR (animal* OR drosophila* OR mice OR mouse OR rat OR rats OR rodent* OR veterinar* zebrafish*).ti NOT (human* OR patient*).ti
29	27 NOT 28

EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews (Ovid)	
Segment : 2005 to January 24, 2024	
Date du repérage : 25 janvier 2024	
Limites : 2017- ; anglais, français	
#	Requêtes
1	(113-45-1 OR concerta* OR delmosart* OR matorid* OR methyl phenidate* OR methylfenid* OR methylphen?dat* OR nt 0102* OR nt0102* OR nwp 06* OR nwp 09* OR nwp06* OR nwp09* OR OROS* MPH OR prc 063* OR prc063* OR xaggitin* OR xenidat*).ti
2	(113-45-1 OR concerta* OR delmosart* OR matorid* OR methyl phenidate* OR methylfenid* OR methylphen?dat* OR nt 0102* OR nt0102* OR nwp 06* OR nwp 09* OR nwp06* OR nwp09* OR OROS* MPH OR prc 063* OR prc063* OR xaggitin* OR xenidat*).ab,kw
3	(ADDH OR ADDHs OR ADHD OR ADHDs OR (attention ADJ1 (deficit* OR disorder*)) OR (((attention-deficit ADJ2 hyperactivity) OR (attention ADJ2 deficit-hyperactivity)) ADJ2 disorder*) OR (attention-deficit ADJ3 disorder*) OR (hyperkinetic ADJ2 syndrome*) OR (minimal ADJ2 brain ADJ2 dysfunction*)).ti,ab,kw
4	((abnormal* OR disproportionate* OR dysfunction* OR inadequate* OR inappropriate* OR "out of line" OR problem* OR unnatural* OR un-natural*) ADJ2 ((attention ADJ (lapse* OR span*)) OR distractibility OR hyperactiv* OR hyper-activ* OR inattenti* OR impulsiv*)).ti,ab,kw
5	2 OR 3
6	1 OR (2 AND 5)
7	(bioequivalen* OR equivalen* OR generic* OR nonproprietary OR non proprietary).ti,ab,kw
8	(1 OR 2) AND 7
9	6 OR 8

EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Ovid)	
Segment : December 2023	
Date du repérage : 25 janvier 2024	
Limites : 2017- ; anglais, français	
#	Requêtes
1	Methylphenidate/
2	(113-45-1 OR concerta* OR delmosart* OR matorid* OR methyl phenidate* OR methylfenid* OR methylphen?dat* OR nt 0102* OR nt0102* OR nwp 06* OR nwp 09* OR nwp06* OR nwp09* OR OROS* MPH OR prc 063* OR prc063* OR xaggitin* OR xenidat*).ti,kf
3	1 OR 2
4	Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/
5	(ADHD OR ADDHs OR ADHD OR ADHDs OR (attention ADJ1 (deficit* OR disorder*)) OR (((attention-deficit ADJ2 hyperactivity) OR (attention ADJ2 deficit-hyperactivity)) ADJ2 disorder*) OR (attention-deficit ADJ3 disorder*) OR (hyperkinetic ADJ2 syndrome*) OR (minimal ADJ2 brain ADJ2 dysfunction)).ti,ab,kf.
6	((abnormal* OR disproportionate* OR dysfunction* OR inadequate* OR inappropriate* OR "out of line" OR problem* OR unnatural* OR un-natural*) ADJ2 ((attention ADJ (lapse* OR span*)) OR distractibility OR hyperactiv* OR hyper-activ* OR inattenti* OR impulsiv*).ti,ab,kf.
7	OR/4-6
8	3 AND 7
9	Drugs, Generic/ OR Therapeutic Equivalency/
10	(bioequivalen* OR equivalen* OR generic* OR nonproprietary OR non proprietary).ti,ab,kf
11	9 OR 10
12	3 AND 11
13	8 OR 12

Littérature grise

Évaluation des technologies en santé (ÉTS), guides de pratique et organismes gouvernementaux

Date de la consultation des sites : mai 2017

Limites : 1997- ; anglais et français

Mise à jour en 2024 :

Date de la consultation des sites : février 2024

Limites : 2017- ; anglais et français

International

- European Medicines Agency (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) (mot clé: methylphenidate)
- Guidelines International Network (G-I-N) (www.g-i-n.net) (mot-clé : methylphenidate)
- International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (<http://www.inahta.org>) (mot-clé : methylphenidate)

Canada

- Base de données de produits pharmaceutiques de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) (mot clé: methylphenidate)
- BC Guidelines (<http://www2.gov.bc.ca>) (mot-clé : concerta)
- Agence des médicaments du Canada (CDA - AMC) (<http://www.cadth.ca/fr>) (mot-clé : concerta)
- CADDRA (<https://www.caddra.ca/fr/>) (mots clés : methylphenidate et hyperactivity ou TDAH ou ADHD)
- Circulaire du Ministère de la Santé et des Services sociaux (<http://www.msss.gouv.qc.ca/>) (mots clés : methylphenidate et hyperactivity ou TDAH ou ADHD)
- Health Quality Ontario (HQP) Publications and OHTAC Recommendations (<http://www.hqontario.ca/>) (mot-clé : methylphenidate)
- Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) (<https://www.ices.on.ca/>) (mot-clé : methylphenidate)
- Institute of Health Economics (IHE) (<http://www.ihe.ca/>) (mot-clé : methylphenidate)
- La base de données MedEffect^{MC} Canada (<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/arquery-rechercheei/index-eng.jsp>) (Une recherche a été faite dans la base de données MedEffect^{MC} Canada afin de comptabiliser et énumérer les principaux effets indésirables documentés par les patients, les parents ou les professionnels de la

santé concernant Concerta^{MC} et ses versions génériques. La recherche a été faite comme suit : Brand Name/Active Ingredient: methylphenidate ou concerta; Initial Received Date: 1965-01-01 to 2016-12-31; Reaction Term(s): All/Tous; Serious report: Both; Source of Report: All; Gender: All; Report Outcome: All; Age: All. Les deux extractions obtenues ont été épurées en retirant les « Product description » qui ne concernaient pas les produits recherchés. Pour pms-Methylphenidate ER^{MC} et Apo-Methylphenidate ER^{MC}, les doses de 7.5, 10, 15, 20, 25, 35, 40, 50 et 60, 70, 250 mg ont été retirées. La recherche effectuée pour la mise à jour a été faite comme suit : Brand Name/Active Ingredient: Novo-méthylphenidate, Teva-methylphenidate, ACT-methylphenidate, Taro-methylphenidate ou Concerta; Initial Received Date: 2017-01-01 to 2024-02-12; Reaction Term(s): All/Tous; Serious report: Both; Source of Report: All; Gender: All; Report Outcome: All; Age: All. Les extractions obtenues ont été épurées en retirant les « Product description » et les indications qui ne concernaient pas les produits recherchés. Les doses autres que 18mg, 27mg, 36mg, 54mg ou une combinaison de ces teneurs ont été retirées.

- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (<https://www.inspq.qc.ca/>) (mot-clé : méthylphénidate, concerta)
- Canadian Paediatric Society (<https://cps.ca/en/>) (mots-clés : méthylphénidate, concerta)
- Ontario Health (<https://www.ontariohealth.ca/providing-health-care/clinical-quality-improvement>)
- Gouvernement de la Colombie-Britannique, Health, Health and Drug Coverage (www2.gov.bc.ca/gov/content/health/health-drug-coverage/pharmacare-for-bc-residents) (mot-clé : methylphenidate)
- Alberta, Interactive Drug Benefit List ([Alberta Health - Drug Benefit List \(bluecross.ca\)\)](http://Alberta Health - Drug Benefit List (bluecross.ca))))
- Saskatchewan Drug Plan ([Home Page - Online Formulary 2024 \(ehealthsask.ca\)\)](http://Home Page - Online Formulary 2024 (ehealthsask.ca)))) (mot-clé : methylphenidate)
- Manitoba Health, Drug Formulary Lookup (Pharmacare Program | Manitoba Health | Province of Manitoba (gov.mb.ca)) (mot-clé : methylphenidate) Manitoba Drug Interchangeability Formulary (IC Formulary - Bulletin 130 - Feb2224.pdf)
- Gouvernement de l'Ontario ([\(Formulary Search - Search Results \(gov.on.ca\) et Formulary Search - Interchangeable Grouping \(gov.on.ca\)\)](http://Formulary Search - Search Results (gov.on.ca) et Formulary Search - Interchangeable Grouping (gov.on.ca))) (mot-clé : methylphenidate)
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (<https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/a-propos/liste-medicaments>)
- The New Brunswick Drug Plan ([NB Drug Plan \(gnb.ca\)\)](http://NB Drug Plan (gnb.ca)))) (mot-clé : methylphenidate)

- Gouvernement de la Nouvelle-Écosse ([formulary.pdf \(novascotia.ca\)](#)) (mot-clé : methylphenidate)
- Gouvernement de l'Île-du-Prince-Édouard ([PEI Pharmacare Formulary \(princeedwardisland.ca\)](#)) (mot-clé : methylphenidate)
- Gouvernement de Terre-Neuve et du Labrador, Health Community Services ([Health and Community Services - Government of Newfoundland and Labrador et coverage_status_table.pdf \(gov.nl.ca\)](#)) (mot-clé : methylphenidate)

États-Unis

- Campbell Collaboration (<https://www.campbellcollaboration.org/>) (mot-clé : methylphenidate)
- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) (mots clés : methylphenidate et hyperactivity).
- Freedom of Information Act - Département de la justice des États-Unis (FOIA) (<https://www.foia.gov/>) (mots clés: methylphenidate et FDA; methylphenidate et FDA et bioequivalence; methylphenidate mallinckrodt accessdata; methylphenidate kremers accessdata; methylphenidate mylan accessdata; methylphenidate actavis accessdata);
- Orange Book de la FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>) (mots clés : methylphenidate extended release);
- National Guideline Clearinghouse (NGC) (<http://guideline.gov/>) (mot-clé : methylphenidate or concerta);
- U. S. Preventive Services (<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>) (mot-clé : methylphenidate)
- FDA Adverse Effects Reporting System (FAERS) Public Dashboard (<https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>) (mots-clés : méthylphénidate, concerta)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (<https://www.ahrq.gov/gam/index.html>) (mots-clés : methylphenidate, concerta, OROS, generic)

Australie et Nouvelle-Zélande

- Ministry of Health – NZ (<http://www.health.govt.nz/>) (mot-clé : methylphenidate)
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australie (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/>) (mot-clé : methylphenidate)

Belgique

- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (<https://kce.fgov.be/fr>) (mot-clé : methylphenidate)

France

- Haute Autorité de Santé (HAS) (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil) (mot-clé : methylphenidate or concerta)

Grande-Bretagne/Royaume-Uni

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (published, consultation, development) (<https://www.nice.org.uk/guidance/>) (mot-clé : methylphenidate or concerta)
- National Health System (NHS) (<https://www.nhs.uk/>) (mots-clés : methylphenidate, concerta)

Moteur de recherche

- Google (<https://www.google.ca>) (mots clés : methylphenidate hyperactivity ou TDAH ou ADHD; methylphenidate ADHD pharmacokinetics; méthylphénidate pharmacocinétique TDAH)

ANNEXE C

Critères d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Les quatre critères d'appréciation suivants ont été établis pour juger de la qualité des énoncés de preuve scientifique. Chacun de ces critères est associé à des dimensions permettant de mieux circonscrire leur évaluation selon l'échelle proposée ([Tableau C-1](#)).

Limites méthodologiques des études

Le critère des limites méthodologiques des études juge du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir les données de l'effet d'une intervention sur un résultat d'intérêt sont exemptes de biais associés au plan (devis) et à la conduite de ces études. L'appréciation de ce critère s'effectue en considérant les dimensions suivantes :

- La **quantité d'études** incluses dans la revue systématique de la littérature pour chaque question d'évaluation. Si la revue systématique est basée sur la revue des études de synthèses (revues systématiques avec ou sans méta-analyse), le nombre d'études primaires incluses dans ces synthèses sera considéré.
- Le **plan d'étude optimal** pour répondre à la question d'évaluation associée au résultat d'intérêt. Selon l'objet de la prise de décision au niveau de la gouverne ou au niveau clinique, une question clinique ou décisionnelle peut être répondu en analysant des résultats issus de différentes sortes de plan d'études ; il peut s'agir d'études quantitatives comparatives ou non comparatives, des études qualitatives ou des études mixtes. Pour la détermination du plan d'étude optimal, voir le [tableau C-2](#).
- Les **risques de biais** incluant l'évaluation de la **qualité méthodologique des études**. Ce critère permet de juger de l'adéquation 1) du processus adopté pour mener les études selon le plan envisagé et des mesures prises par éliminer les biais potentiels ; et 2) des méthodes de mesure des résultats d'intérêt. L'évaluation du risque de biais et de la qualité méthodologique se fera en fonction des outils proposés.
- La **précision** qui renvoie au niveau de certitude de l'estimation de l'effet d'une intervention par rapport à un résultat d'intérêt.

Tableau C-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
Qualités méthodologiques des études - La quantité d'études incluses dans la synthèse de données. - Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. - Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. - La précision (taille de l'échantillon optimale et puissance statistique)	Qualité élevée ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. OU ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité modérée ✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. ✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité faible ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. ✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. Qualité très faible ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. ✓ Au moins une étude ou synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.
Cohérence / fiabilité (dependability) - La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. - La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures.	Cohérence très élevée ✓ Toutes les études sont cohérentes. Cohérence élevée ✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée. Cohérence modérée ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude autour de la question clinique. Cohérence faible ✓ Les études sont incohérentes. Non applicable (1 seule étude)
Impact clinique ou organisationnel L'importance clinique/organisationnelle/ sociale de l'effet.	Impact très élevé ✓ L'impact clinique des résultats est très grand. Impact élevé ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important.

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
• L'atteinte des objectifs d'intervention.	Impact modéré ✓ L'impact clinique des résultats est modéré. Impact faible ✓ L'impact clinique des résultats est limité ou insuffisant.
La généralisabilité / transférabilité • La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. • La possibilité d'adaptation de l'intervention.	Généralisabilité/transférabilité très élevée ✓ La population étudiée est la même que la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible. Généralisabilité/transférabilité élevée ✓ La population étudiée est similaire à la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible avec quelques mises en garde. Généralisabilité/transférabilité modérée ✓ La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible, mais pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population ciblée. Généralisabilité/transférabilité faible ✓ La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible et il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.

Tableau C-2 Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité

Dimensions d'évaluation	Type d'étude optimal		
	Approprié	Suffisamment approprié	Peu approprié
Efficacité d'une intervention	Revue systématique d'essais cliniques à répartition aléatoire avec ou sans méta-analyse	Essai contrôlé à pseudo-répartition aléatoire	Étude comparative sans témoins concomitants : Étude contrôle historique ; Étude à deux bras ou plus ; Série temporelle interrompue sans groupe parallèle
	Essai clinique à répartition aléatoire	Étude comparative avec des témoins concomitants : essai contrôlé expérimental sans répartition aléatoire ; étude de cohortes ; étude cas-témoins ; série temporelle interrompue avec un groupe témoin.	Série de cas avec des résultats soit post-test soit pré-test/post-test
Innocuité d'une intervention	Revue systématique des études de cohortes ou des essais contrôlés	Série de cas	Étude de cas
	Étude de cohortes ; Étude cas/témoin ; Essai clinique à répartition aléatoire.		

ANNEXE D

Sélection des études

Figure D-1 Diagramme de flux

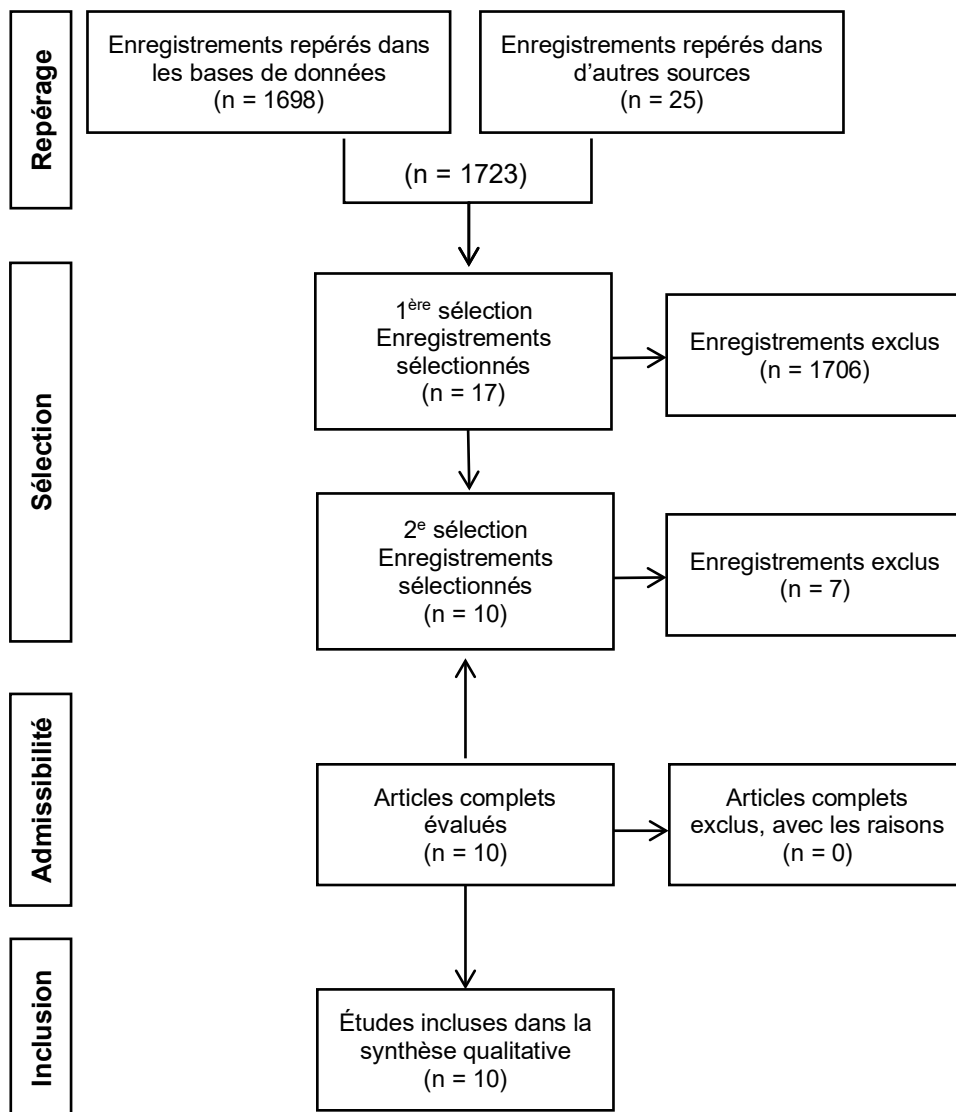
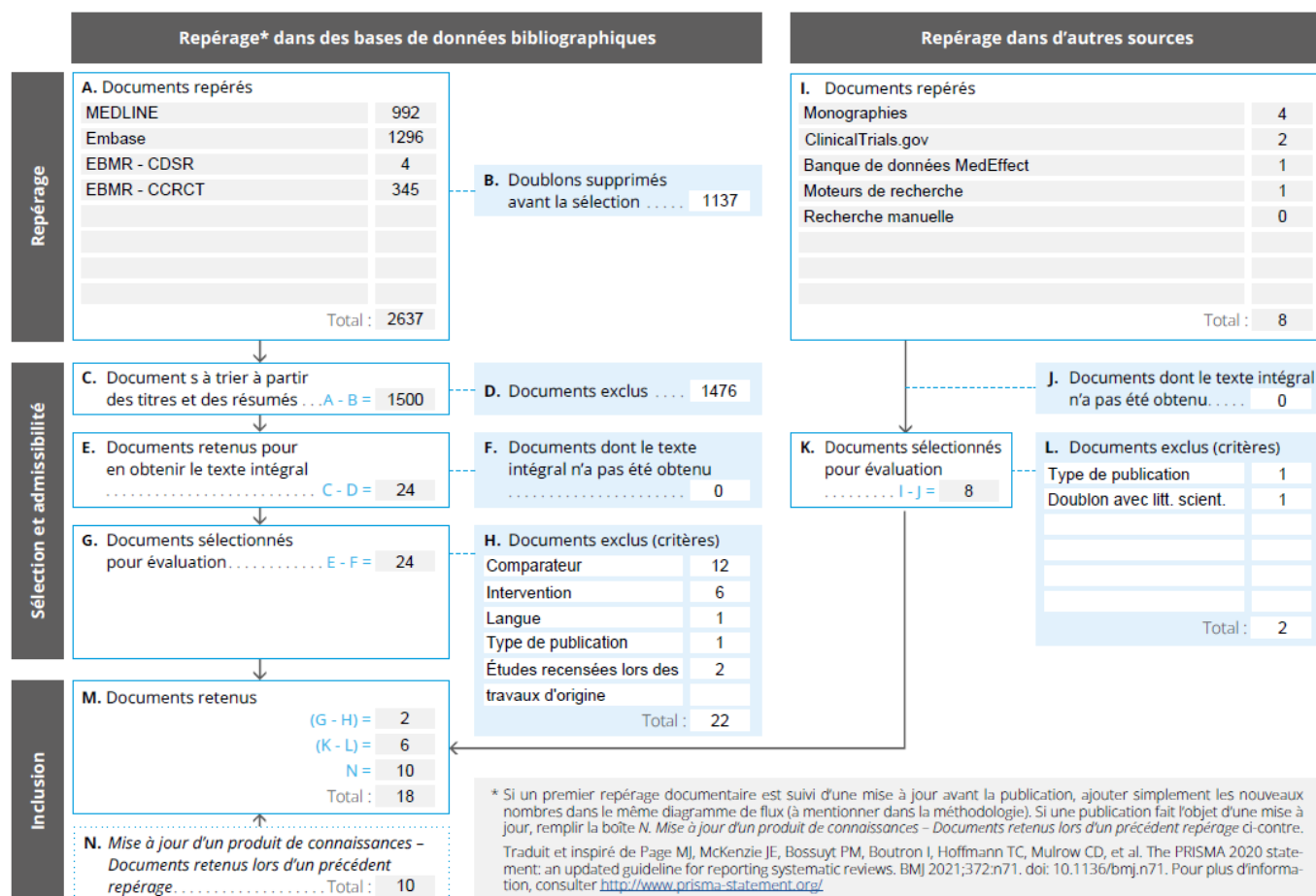


Figure D-2 Diagramme de flux



ANNEXE E

Liste et caractéristiques des études incluses

Tableau E-1 Liste des études incluses dans la revue systématique de l'INESSS

Documents inclus	Spécificités	Type de publication	Identification
Davanco M, Meulman J, daSilva TM, Costa F, Bellorio KB, Mundim IM et al. Methylphenidate Multiphasic Release Tablet: Bioequivalence Assessment between Two Formulations Administered under Fasting and Fed Conditions. <i>Pharmaceutics</i> 2023;15(6):1737.	Question 1	ECRA	Davanco 2023
Fallu A, Dabouz F, Furtado M, Anand L, Katzman MA. A randomized, double-blind, cross-over, phase IV trial of OROS-methylphenidate (Concerta®) and generic novo-methylphenidate ER-C (Novo-generic). <i>Ther Adv Psychopharmacol</i> 2016;6(4):237-51.	Questions 2 et 3	ECRA croisé	Fallu 2016
Fife D, Cepeda MS, Baseman A, Richards H, Hu P, Starr HL, Sena AG. Medication changes after switching from CONCERTA® brand methylphenidate HCl to a generic long-acting formulation: A retrospective database study. <i>PLoS One</i> 2018; 13(2): e0193453.	Question 4	Étude de cohortes rétrospective	Fife 2018
Lally MD, Kral MC, Boan AD. Not all generic Concerta is created equal: Comparison of OROS versus non-OROS for the treatment of ADHD. <i>Clin Pediatr (Phila)</i> 2016;55(13):1197-201.	Questions 2 et 3	Étude de cohortes rétrospective	Lally 2016
Park-Wyllie L, Van Stralen J, Almagor D, Dobson-Belaire W, Charland K, Smith A, Le Lorier J. Medication persistence, duration of treatment, and treatment-switching patterns among Canadian patients taking once-daily extended-release methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based retrospective cohort study. <i>Clin Ther</i> 2016;38(8):1789-802.	Questions 2 et 4	Étude de cohortes rétrospective	Park-Wyllie 2016
Park-Wyllie L, van Stralen J, Castillon G, Sherman SE, Almagor D. Differences in adverse event reporting rates of therapeutic failure between two once-daily extended-release methylphenidate medications in Canada: Analysis of spontaneous adverse event reporting databases. <i>Clin Ther</i> 2017;39(10):2006-23.	Question 3	Étude de cohortes rétrospective	Park-Wyllie 2017
Schapperer E, Daumann H, Lamouche S, Thyroff-Friesinger U, Viel F, Weitschies W. Bioequivalence of Sandoz methylphenidate osmotic-controlled release tablet with Concerta® (Janssen-Cilag). <i>Pharmacol Res Perspect</i> 2015;3(1):e00072.	Questions 1 et 3	ECRA croisé	Schapperer 2015
Shram MJ, Quinn AM, Chen N, Faulknor J, Luong D, Sellers EM, Endrenyi L. Differences in the in vitro and in vivo pharmacokinetic profiles of once-daily modified-release methylphenidate formulations in Canada: Examination of current bioequivalence criteria. <i>Clin Ther</i> 2012;34(5):1170-81.	Questions 1 et 3	ECRA croisé	Shram 2012
Van Stralen JP. The clinical impact of switching attention deficit hyperactivity disorder patients from OROS®-MPH to Novo-MPH ER-C®: A paediatric practice review. <i>Paediatr Child Health</i> 2013;18(2):70-3.	Questions 2, 3 et 4	Étude de cohortes rétrospective	Van Stralen 2013

Tableau E-2 Liste des monographies canadiennes disponibles

Documents inclus	Type de publication	Identification
Apotex Inc. APO-Methylphenidate ER - Methylphenidate Hydrochloride - Extended-release tablets, Apotex standard - 18 mg, 27 mg, 36 mg and 54 mg - Central nervous system stimulant. Product Monograph. Toronto, ON: Apotex Inc.; 2016. Disponible à : https://myhealthbox.eu/en/medicine/apomethylphenidateer/3773269	Monographie	Monographie Apo-MPH ER ^{MC} 2016
Janssen Inc. Concerta® - chlorhydrate de méthylphénidate. Comprimés à libération prolongée - 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg - Norme interne - Stimulant du SNC. Monographie de produit. Toronto, ON : Janssen Inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035872.PDF	Monographie	Monographie Concerta ^{MC} 2016
Pharmascience Inc. pms-Methylphenidate ER - Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate, norme maison - 18 mg, 27 mg, 36 mg et 54 mg - Stimulant du SNC. Monographie de produit. Montréal, Qc : Pharmascience Inc.; 2016. Disponible à : https://myhealthbox.eu/fr/m%C3%A9dicament/pmsmethylphenidateer/3842534	Monographie	Monographie pms-MPH ER ^{MC} 2016
Mise à jour 2024		
Apotex Inc. Monographie de produit, APO-Methylphenidate ER ^{MC} – Comprimés à action prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate. Comprimés à libération prolongée, 18mg, 27mg, 36mg et 54mg, voie orale. Norme Apotex – Stimulant du système nerveux central. Toronto, ON: Apotex Inc.; 2024. Disponible à : https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?code=93914&lang=fre	Monographie	Monographie Apo MPH ER ^{MC} 2024
Janssen Inc. Monographie de produit, Concerta ^{MC} – Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée, 18mg, 27mg, 36mg et 54mg. Norme du fabricant – Stimulant du SNC. Toronto, ON: Janssen Inc.; 2023. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=fre&code=72014	Monographie	Monographie Concerta ^{MC} 2024
Sun Pharma Canada Inc. Monographie, Taro-Methylphenidate ER ^{MC} – Chlorhydrate de méthylphénidate comprimés à libération prolongée, 18mg, 27mg, 36mg et 54mg, orale. USP – Stimulant du SNC. Brampton, ON: Sun Pharma Canada Inc.; 2023. Disponible à : https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=fre&code=102767	Monographie	Monographie Taro MPH ER ^{MC} 2023
Teva Canada Inc. Monographie de produit, ACT Methylphenidate ER ^{MC} – Comprimés à action prolongée de chlorhydrate de méthylphénidate. Comprimés de 18mg, 27mg, 36mg et 54mg, destinés à la voie orale. Norme du fabricant – Stimulant du SNC. Toronto, ON: Teva Canada Inc.; 2024. Disponible à : https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=fre&code=92630	Monographie	Monographie ACT MPH ER ^{MC} 2024

Tableau E-3 Liste des GPC recensés dans la précédente revue systématique de l'INESSS

Documents inclus	Qualité méthodologique	Type de publication	Identification
Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). Lignes directrices canadiennes pour le TDAH. Troisième édition. Toronto, ON : CADDRA; 2011. Disponible à : http://www.caddra.ca/pdfs/fr_caddraGuidelines2011.pdf	Faible	GPC	CADDRA, 2011
Haute Autorité de Santé (HAS). Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2014. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2012570/fr/tdah-recommandations	Bonne	GPC	HAS, 2014
Development Group of the CPG on ADHD. Clinical practice guideline on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. AATRM No 2007/18. Madrid, Espagne : Ministry of Science and Innovation ; Ministry of Health, Social Policy and Equality; 2010. Disponible à : http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_477_TDAH_AIAQS_compl_e_n.pdf	Bonne	GPC	Development Group, 2010
Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics 2011;128(5):1007-22.	Bonne	GPC	Wolraich <i>et al.</i> , 2011
Mise à jour 2024			
Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). Lignes directrices canadiennes pour le TDAH. Édition 4.1, Toronto Ontario; CADDRA 2020. Disponible à : http://www.caddra.ca/	Modérée	GPC	CADDRA, 2020

ANNEXE F

Documents exclus de la 2^e sélection

Tableau F-1 Liste des documents exclus et les raisons de leur exclusion

Documents exclus	Raisons de leur exclusion
Childress A, Newcorn J, Stark JG, McMahon R, Tengler M, Sikes C. A single-dose, single-period pharmacokinetic assessment of an extended-release orally disintegrating tablet of methylphenidate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2016;26(6):505-12.	N'utilisait pas Concerta ^{MC}
Jackson A. Impact of release mechanism on the pharmacokinetic performance of PAUC metrics for three methylphenidate products with complex absorption. <i>Pharm Res</i> 2014;31(1):173-81.	Représente un modèle pharmacocinétique, format de données inadéquat
Kimko H, Gibiansky E, Gibiansky L, Starr HL, Berwaerts J, Massarella J, Wiegand F. Population pharmacodynamic modeling of various extended-release formulations of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder via meta-analysis. <i>J Pharmacokinet Pharmacodyn</i> 2012;39(2):161-76.	Données pédiatriques obtenues d'un modèle utilisant des données d'adultes
Lopez F, Silva R, Pestreich L, Muniz R. Comparative efficacy of two once daily methylphenidate formulations (Ritalin LA and Concerta) and placebo in children with attention deficit hyperactivity disorder across the school day. <i>Paediatr Drugs</i> 2003;5(8):545-55.	Modèle pharmacocinétique qui présente des changements d'AUC, les valeurs d'AUC elles-mêmes ne sont pas présentées
Silva R, Muniz R, McCague K, Childress A, Brams M, Mao A. Treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Results of a randomized, multicenter, double-blind, crossover study of extended-release dextmethylphenidate and D,L-methylphenidate and placebo in a laboratory classroom setting. <i>Psychopharmacol Bull</i> 2008;41(1):19-33.	Données pharmacocinétiques intéressantes, mais il est incertain si elles proviennent d'une évaluation utilisant Concerta ^{MC}
Silva RR, Muniz R, Pestreich L, Childress A, Brams M, Lopez FA, Wang J. Efficacy and duration of effect of extended-release dextmethylphenidate versus placebo in schoolchildren with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2006;16(3):239-51.	Incertitude si l'évaluation utilisait Concerta ^{MC}
Stier EM, Davit BM, Chandaroy P, Chen ML, Fourie-Zirkelbach J, Jackson A, et al. Use of partial area under the curve metrics to assess bioequivalence of methylphenidate multiphasic modified release formulations. <i>AAPS J</i> 2012;14(4):925-6.	Modèle pharmacocinétique qui présente des changements d'AUC, les valeurs d'AUC elles-mêmes ne sont pas présentées
Fourie Zirkelbach J, Jackson AJ, Wang Y, Schuirmann DJ. Use of partial AUC (PAUC) to evaluate bioequivalence—A case study with complex absorption: Methylphenidate. <i>Pharm Res</i> 2013;30(1):191-202.	Modèle pharmacocinétique qui présente des changements d'AUC, les valeurs d'AUC elles-mêmes ne sont pas présentées

Documents exclus	Raisons de leur exclusion
Mise à jour 2024	
No significant improvement in ADHD for prisoners receiving extended-release methylphenidate. Brown university psychopharmacology update 2022;33(9):3-4p.	Comparateur
The Study of Efficacy and Safety of Generic Methylphenidate Prolong-released Comparison with Original. 2022. https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cctr&AN=CN-02402310	Comparateur
Biederman J, DiSalvo M, Green A, Woodworth KY, Gilfix T, Law C, Gabrieli J, Faraone SV, Rates of switching stimulants in consecutively referred medication naive adults with ADHD. Acta Psychiatrica Scandinavica 2021;144(6):626-634.	Intervention
Bies R, Fojcik J, Warchala A, Tredzbor B, Krysta K, Piekarska-Bugiel K, Krzystanek, M. The Risk of Methylphenidate Pharmacotherapy for Adults with ADHD, Pharmaceuticals 2023;16(9):13p.	Comparateur
Boesen K, Paludan-Muller AS, Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults, Cochrane Database of Systematic Reviews 2022;2:CD012857.	Comparateur
Cheung K, Dierckx B, El Marroun H, Hillegers MHJ, Stricker BH, Visser LE. Methylphenidate Treatment Adherence and Persistence in Children in the Netherlands, Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology 2021;31(3):205-213.	Intervention
Cikili Uytun M, Cetin FH, Babadagi Z. Parent-reported social problems and clinician-evaluated adverse effects may be differentially affected by differing extended-release methylphenidate formulations: a prospective, naturalistic study from Turkey, Psychiatry and Clinical Psychopharmacology 2019;29(4):722-729.	Comparateur
Cortese S, D'Acunto G, Konofal E, Masi G, Vitiello B. New Formulations of Methylphenidate for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability, CNS Drugs 2017;31(2):149-160.	Comparateur
de Faria JCM, Duarte LJR, Ferreira LA, da Silveira VT, Menezes de Padua C, Perini E. "Real-world" effectiveness of methylphenidate in improving the academic achievement of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder diagnosed students-A systematic review, Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics 2022;47(1):6-23.	Intervention
Edvinsson D, Ekselius L. Long-Term Tolerability and Safety of Pharmacological Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 6-Year Prospective Naturalistic Study. Journal of Clinical Psychopharmacology 2018;38(4):370-375.	Comparateur
Ekinci O, Gunes S, and Ekinci N. Psychotic symptoms associated with switching from oros methylphenidate to modified-release methylphenidate. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2017;18(4):410-412.	Intervention
Elliott J, Johnston A, Husereau D, Kelly SE, Eagles C, Charach A, Hsieh SC, Bai Z, Hossain A, Skidmore B, Tsakonas E, Chojecki D, Mamdani M, Wells GA. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. PLoS ONE 2020 [Electronic Resource] 15(10):e0240584.	Comparateur
Faltinsen E, Zwi M, Castells X, Gluud C, Simonsen E, Storebo OJ. Updated 2018 NICE guideline on pharmacological treatments for people with ADHD: a critical look. BMJ Evidence-based Medicine 2019;24(3):99-102.	Type de publication
Ishizuya A, Enomoto M, Tachimori H, Takahashi H, Sugihara G, Kitamura S, and Mishima K. Risk factors for low adherence to methylphenidate treatment in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Scientific Reports 2021;11(1):1707.	Comparateur
Moharram M and Kiang T. Pharmacokinetics of Long-Acting Methylphenidate: Formulation Differences, Bioequivalence, Interchangeability. European Journal of Drug Metabolism & Pharmacokinetics 2023;21:21.	Revue systématique qui recense des études incluses lors des travaux d'origine

Documents exclus	Raisons de leur exclusion
Nanda A, Janga LSN, Sambe HG, Yasir M, Man RK, Gogikar A, and Mohammed L. Adverse Effects of Stimulant Interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Comprehensive Systematic Review. Cureus 2023;15(9):e45995.	Intervention
Nunez-Garces M, Sanchez-Gayango A, and Romero-Perez C. Reversible Alopecia Secondary to OROS Methylphenidate. Revista Colombiana De Psiquiatria 2020;49(3):208-210.	Langue
Padilha SCOS, Virtuoso S, Tonin FS, Borba HHL, and Pontarolo R. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. European Child and Adolescent Psychiatry 2018;27(10):1335-1345.	Intervention
Park-Wyllie L, van Stralen J, Castillon G, Sherman SE, and Almagor D. Differences in Adverse Event Reporting Rates of Therapeutic Failure Between Two Once-daily Extended-release Methylphenidate Medications in Canada: Analysis of Spontaneous Adverse Event Reporting Databases. Clinical Therapeutics 2017;39(10):2006-2023.	Étude incluse dans les travaux d'origine
Po MD, Gomeni R, and Incledon B. Quantitative Characterization of the Smoothness of Extended-release Methylphenidate Pharmacokinetic Profiles. Innovations in Clinical Neuroscience 2022;19(7-9):32-37.	Comparateur
Roh H and Kim B. A Brief Replication Study Comparing Stimulants and Non-Stimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment with a Focus on the Compliance, Efficacy, and Satisfaction. Jungdog Jeongsin Yihag 2021;32(1):10-16.	Comparateur
Storebo OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, Moreira-Maia CR, Magnusson FL, Holmskov M, Gerner T, Skoog M, Rosendal S, Groth C, Gillies D, Buch Rasmussen K, Gauci D, Zwi M, Kirubakaran R, Hakonsen SJ, Aagaard L, Simonsen E, and Gluud C. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;5:CD012069.	Comparateur

ANNEXE G

Évaluation de la qualité méthodologique des études

Dans les tableaux suivants sont répertoriées les évaluations des publications sélectionnées. La recherche à laquelle correspondent les évaluations est indiquée à la fin du titre des tableaux.

Tableau G-1 Évaluation de la qualité méthodologique des essais comparatifs à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA

Questions		Fallu 2016		Schapperer 2015		Shram 2012	
		#1	#2	#1	#2	#1	#2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire ?	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	0	1	1	1

Questions		Fallu 2016		Schapperer 2015		Shram 2012	
		#1	#2	#1	#2	#1	#2
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	1	1	1	1	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		No specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors, but first authors member of the advisory board for Janssen and other pharma companies		Funding was provided by Sandoz Development Center Holzkirchen, Holzkirchen, Germany. An author has received consultancy fees from Sandoz and some authors worked for Sandoz		This study was sponsored by Janssen Inc. and two authors employees of Janssen Inc. Can. and one consultant for Janssen Inc.	
Total de oui (questions 1 à 6)*		6	6	5	5	4	5
Évaluation de la qualité méthodologique*		Bonne		Moyenne		Moyenne	

* La qualité méthodologique est établie à partir des réponses aux questions 1 à 6. Pour que l'essai puisse être considéré de :

- qualité méthodologique bonne, la réponse aux questions 1 à 6 doit être « oui »;
- qualité méthodologique moyenne, la réponse à 4 ou 5 de ces 6 questions doit être « oui »;
- qualité méthodologique faible, la réponse à 3 ou moins de ces 6 questions doit être « oui ».

Tableau G-2 Évaluation de la qualité méthodologique des études de cohortes rétrospectives à partir de la grille CASP-Cohortes

Questions		Park-Wyllie 2016		Park-Wyllie 2017		Van Stralen 2013	
		#1	#2	#1	#2	#1	#2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	1	1	0	0	1	1
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	1	1	1	0
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	0	0	0	1
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	1	1	1	1	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0	1	0	0	1	1
6b	Le suivi des sujets était-il assez long?	1	1	1	1	1	1
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	1	1	1	1	0	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	1	1	1	1	1	1
10	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	1	1	1	1
11	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	1	1	0	1	1	1
12	En quoi cette étude pourrait-elle influencer sur la pratique?	Données sur une version générique bioéquivalente et son efficacité		Données sur une version générique bioéquivalente et son efficacité		Comparaison entre les formulations sur différents critères	
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflit d'intérêts potentiel Premier auteur employé chez Janssen Inc. et l'étude a été financé par Janssen Inc.		Conflit d'intérêts potentiel Premier auteur employé chez Janssen Inc. et autres auteurs qui ont reçu des honoraires de Janssen et d'autres Pharmas		Conflit d'intérêts potentiel Premier auteur employé chez Janssen Inc. et autres auteurs qui ont reçu des honoraires de Janssen et d'autres Pharmas	
Total de « oui » (items 1 à 5b)*		5	5	3	3	3	3
Évaluation de la qualité méthodologique*		Bonne		Faible		Faible	

* La qualité méthodologique est établie à partir des réponses aux questions 1 à 5a/b. Pour que l'essai puisse être considéré de :

- qualité méthodologique bonne, la réponse aux questions 1 à 5a/b doit être « oui »;
- qualité méthodologique moyenne, la réponse à 4 de ces 5 questions doit être « oui »;
- qualité méthodologique faible, la réponse à 2 ou 3 de ces 5 questions doit être « oui »;
- qualité méthodologique très faible, la réponse à une question ou moins de ces 5 questions doit être « oui ».

Tableau G-3 Évaluation de la qualité méthodologique des études à l'aide de l'outil ASPC

Auteurs	Davanco et al.			Fife et al.		
Année de publication	2023			2018		
Devis de l'étude	ECRA			Étude de cohortes rétrospective		
Évaluateur	1	2	Consensus	1	2	Consensus
Critères de l'ASPC						
Plan d'étude	forte	forte	forte	modérée	modérée	modérée
1. Question de recherche	forte	forte	forte	forte	forte	forte
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	faible	faible	faible	modérée	modérée	modérée
3. Justesse de contrôle du biais de sélection	modérée	modérée	modérée	faible	modérée	modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	forte	faible	modérée	faible	forte	modérée
5. Justesse du contrôle du biais d'information	forte	faible	modérée	modérée	modérée	modérée
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte des données	forte	forte	forte	faible	modérée	modérée
7. Justesse de la conservation du suivi	faible	modérée	faible	faible	modérée	modérée
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	forte	faible	faible	modérée	modérée	modérée
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	forte	faible	modérée	modérée	forte	forte
10. Justesse de la conduite éthique	forte	forte	forte	faible	modérée	forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	forte	modérée	modérée	faible	forte	forte
12. Puissance et taille de l'échantillon	modérée	modérée	modérée	faible	modérée	modérée
13. Possibilité de généralisation des résultats	modérée	faible	modérée	modérée	modérée	modérée
14. Faisabilité de la mise en œuvre	forte	modérée	forte	faible	faible	faible
15. Conclusion globale	modérée	faible	modérée	faible	modérée	modérée
Consensus			modérée			modérée

ANNEXE H

Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

Tableau H-1 Appréciation de la preuve scientifique de la pharmacocinétique des versions génériques (Question 1)

Question de recherche: Comment se comparent les paramètres pharmacocinétiques tels que la C_{max} , la $t_{1/2}$, le T_{max} , les ASC partielles, l' ASC_{0-t} et ASC_{0-inf} des versions génériques de Concerta ^{MC} à ceux de Concerta ^{MC} lorsque ces médicaments sont administrés à des enfants et des adultes présentant un TDAH ?							
Population : Adultes sains Intervention : Versions génériques de Concerta ^{MC} Comparaison : Concerta ^{MC}							
Versions générique*	Paramètres de résultat	Nb patients (nb études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve***
				Critères	Appréciation	Commentaires	
Novo-MPH ER-C ^{MC}	C_{max} , ASC_{0-t} , ASC_{0-inf} , T_{max} , $t_{1/2}$ ASC partielles, profil pharmacocinétique complet	24 adultes (1 ECRA croisé [Shram <i>et al.</i> , 2012])	C_{max}, ASC_{0-t} et ASC_{0-inf} équivalents à Concerta^{MC} $T_{max} < T_{max}$ de Concerta^{MC} $T_{1/2} > t_{1/2}$ de Concerta^{MC} - ASC partielles non équivalentes à Concerta^{MC} - profil pharmacocinétique différent de Concerta^{MC}	Qualité méthodologique	Faible	Une seule étude, devis approprié, risque de biais modéré, précision modérée (échantillon de sujets sains selon la puissance statistique requise)	Adulte : faible
				Cohérence	s. o.	s. o.	Enfant : inconnu
				Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique plus faible que Concerta ^{MC} .	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée au Canada donc population et contexte de soins applicables au Québec, par contre, l'étude est faite sur des sujets sains et non des patients présentant un TDAH. Non généralisable pour les enfants, car aucune étude disponible.	
MPH ORC ^{MC**}	C_{max} , ASC_{0-t} , ASC_{0-inf} , T_{max} , $t_{1/2}$, profil pharmacocinétique complet	24 adultes (1 ECRA croisé [Schapperer <i>et al.</i> , 2015])	C_{max}, ASC_{0-t} et ASC_{0-inf} équivalents à Concerta^{MC} $T_{max} < T_{max}$ de Concerta^{MC} $t_{1/2} > t_{1/2}$ de Concerta^{MC} - ASC partielles non calculées - profil pharmacocinétique semblable à Concerta^{MC}	Qualité méthodologique	Modérée	1 seule étude, qualité méthodologique bonne, devis approprié, risque de biais faible modéré, précision (échantillon de sujets sains selon la puissance statistique requise)	Adulte : faible
				Cohérence	s. o.	s. o.	Enfant : inconnu
				Impact clinique	Modéré	L'impact clinique plus faible que Concerta ^{MC} .	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée à Québec donc population et contexte de soins applicables au Québec, par contre, l'étude est faite sur des sujets sains et non des patients présentant un TDAH. Non généralisable pour les enfants, car aucune étude disponible.	

Question de recherche: Comment se comparent les paramètres pharmacocinétiques tels que la C_{max} , la $t_{1/2}$, le T_{max} , les ASC partielles, l'ASC_{0-t} et ASC_{0-inf} des versions génériques de Concerta^{MC} à ceux de Concerta^{MC} lorsque ces médicaments sont administrés à des enfants et des adultes présentant un TDAH ?

Population : Adultes sains

Intervention : Versions génériques de Concerta^{MC}

Comparaison : Concerta^{MC}

Versions générique*	Paramètres de résultat	Nb patients (nb études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve***
				Critères	Appréciation	Commentaires	
Consiv ^{MC}	C_{max} , ASC _{0-t} , ASC _{0-inf} , ASC partielles, T_{max} , $t_{1/2}$, profil pharmacocinétique complet	126 adultes (1 ECRA croisé [Davanco <i>et al.</i> , 2023])	C_{max}, ASC_{0-t} et ASC_{0-inf} équivalents à Concerta^{MC} $T_{max} < T_{max}$ de Concerta^{MC} $t_{1/2} < t_{1/2}$ de Concerta^{MC} - ASC partielles équivalentes à Concerta^{MC} - profil pharmacocinétique semblable à Concerta^{MC}	Qualité méthodologique	Modérée	Une seule étude de qualité méthodologique modérée, devis approprié, risque de biais modéré (manque de clarté sur la randomisation des sujets inclus dans l'étude), précision modérée	Adulte : faible Enfant : inconnu
				Cohérence	s.o.	s.o.	
				Impact clinique	Modérée	L'impact clinique similaire à celui que Concerta ^{MC} .	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée au Brésil donc population et contexte de soins pouvant différer de celle du Québec. L'étude est faite sur des sujets sains et non des patients présentant un TDAH. Non généralisable pour les enfants, car aucune étude disponible.	

ASC : aire sous la courbe; C_{max} : concentration maximale; ECRA : essai clinique avec répartition aléatoire; ER: libération prolongée; MPH: methylphenidate; OCR: « osmotic controlled release »; OROS: « osmotic controlled release oral system »; s. o.: sans objet; $t_{1/2}$: demi-vie; T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximale; TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité.

* Aucune donnée scientifique n'étant publiée pour Apo-MPH ER^{MC} et pms-MPH ER^{MC} pour cette question de recherche, l'appréciation de la preuve scientifique n'a pu être évaluée et est jugée inconnue.

** Methylphenidate OCR^{MC} n'est pas commercialisé au Canada.

*** Enfant défini comme plus jeune que 18 ans.

Tableau H-2 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité des versions génériques (Question 2)

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des versions génériques de Concerta ^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie des enfants et des adultes présentant un TDAH comparativement à celle de Concerta ^{MC} et comment les versions génériques se comparent-elles à cet égard?							
Population : Adultes et enfants présentant un TDAH Intervention : Version génériques bioéquivalents de Concerta ^{MC} Comparaison : Concerta ^{MC} et version générique autorisée de Concerta ^{MC}							
Version générique	Paramètres de résultat	Nb patients (nb études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve*
				Critères	Appréciation	Commentaires	
Novo-MPH ER-C ^{MC}	Efficacité globale ou état général des patients (pas cohérent avec résultats)	14 adultes (1 ECRA croisé [Fallu <i>et al.</i> , 2016]) 153 enfants (1 étude de cohortes rétrospective [Van Stralen, 2013])	Diminution de l'efficacité par rapport à Concerta ^{MC} sur l'état général des adultes présentant un TDAH	Qualité méthodologique	Faible	Quantité limitée d'études, devis suffisamment approprié (ECRA) et peu approprié (étude de cohortes avec changement de médication), risque de biais modéré à élevé, faible précision (petits échantillons de patients, puissance statistique insuffisante, peu de précision sur les résultats de l'étude de cohortes rétrospective)	Adulte : faible Enfant* : faible
				Cohérence	Modérée	Les effets sont cohérents entre les études	
				Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique de l'intervention est négatif, la version générique apparaît moins efficace que Concerta ^{MC} lors d'études de passage de Concerta ^{MC} à la version générique.	
				Généralisabilité	Faible	Études réalisées au Canada donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Difficilement généralisable, car seulement 1 étude faite pour chaque population.	
Novo-PMH ER-C ^{MC}	Hyperactivité / impulsivité	14 adultes (1 ECRA croisé [Fallu <i>et al.</i> , 2016])	Diminution de l'efficacité par rapport à Concerta ^{MC} sur l'hyperactivité / impulsivité des patients adultes présentant un TDAH	Qualité méthodologique	Faible	Une seule étude, devis approprié, risque de biais modéré à élevé, faible précision (petit échantillon de patients, puissance statistique insuffisante)	Adulte : faible Enfant* : inconnu
				Cohérence	s. o.	s. o.	
				Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique de l'intervention est négatif, la version générique est moins efficace que Concerta ^{MC} .	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée au Canada donc populations et contextes de soins applicables au Québec pour les adultes. Non généralisable pour les enfants, car aucune étude disponible chez cette population.	
Novo-PMH ER-C ^{MC}	Agressivité	14 adultes (1 ECRA croisé [Fallu <i>et al.</i> , 2016])	Diminution de l'efficacité par rapport à Concerta ^{MC} sur l'agressivité des patients adultes présentant un TDAH	Qualité méthodologique	Faible	Une seule étude, devis approprié, risque de biais modéré à élevé, faible précision (petit échantillon de patients, puissance statistique insuffisante)	Adulte : faible Enfant* : inconnu
				Cohérence	s. o.	s. o.	
				Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique de l'intervention est négatif, la version générique apparaît moins efficace que Concerta ^{MC} lors d'études de passage de Concerta ^{MC} à la version générique.	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée au Canada donc populations et contextes de soins applicables au Québec pour les adultes. Non généralisable pour les enfants, car aucune étude disponible chez cette population.	
	Fonctionnement social	14 adultes	Diminution de l'efficacité par	Qualité méthodologique	Faible	Une seule étude, devis approprié, risque de biais modéré à élevé, faible précision (petit échantillon de patients, puissance statistique insuffisante)	Adulte : faible

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des versions génériques de Concerta^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie des enfants et des adultes présentant un TDAH comparativement à celle de Concerta^{MC} et comment les versions génériques se comparent-elles à cet égard?

Population : Adultes et enfants présentant un TDAH

Intervention : Version génériques bioéquivalents de Concerta^{MC}

Comparaison : Concerta^{MC} et version générique autorisée de Concerta^{MC}

Version générique	Paramètres de résultat	Nb patients (nb études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve*
				Critères	Appréciation	Commentaires	
Novo-PMH ER-C ^{MC}		(1 ECRA croisé [Fallu <i>et al.</i> , 2016])	rapport à Concerta ^{MC} sur le fonctionnement social des patients adultes présentant un TDAH	Cohérence	s. o.	s. o.	Enfant* : inconnu
				Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique de l'intervention est négatif, la version générique apparaît moins efficace que Concerta ^{MC} lors d'études de passage de Concerta ^{MC} à la version générique.	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée au Canada donc populations et contextes de soins applicables au Québec pour les adultes. Non généralisable pour les enfants, car aucune étude disponible chez cette population.	
Novo-PMH ER-C ^{MC}	Fonctionnement au travail et à l'école	14 adultes (1 ECRA croisé [Fallu <i>et al.</i> , 2016])	Diminution de l'efficacité par rapport à Concerta ^{MC} sur le fonctionnement au travail et à l'école des patients adultes présentant un TDAH	Qualité méthodologique	Faible	Une seule étude, devis approprié, risque de biais modéré à élevé, faible précision (petit échantillon de patients, puissance statistique insuffisante)	Adulte : faible
				Cohérence	s. o.	s. o.	Enfant* : inconnu
				Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique de l'intervention est négatif, la version générique apparaît moins efficace que Concerta ^{MC} lors d'études de passage de Concerta ^{MC} à la version générique.	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée au Canada donc populations et contextes de soins applicables au Québec pour les adultes. Non généralisable pour les enfants, car aucune étude disponible chez cette population.	
Novo-PMH ER-C ^{MC}	Qualité de vie	14 adultes (1 ECRA croisé [Fallu <i>et al.</i> , 2016])	Diminution de l'efficacité par rapport à Concerta ^{MC} sur la qualité de vie des patients adultes présentant un TDAH	Qualité méthodologique	Faible	Une seule étude, devis approprié, risque de biais modéré à élevé, faible précision (petit échantillon de patients, puissance statistique insuffisante)	Adulte : faible
				Cohérence	s. o.	s. o.	Enfant* : inconnu
				Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique de l'intervention est négatif, la version générique apparaît moins efficace que Concerta ^{MC} lors d'études de passage de Concerta ^{MC} à la version générique.	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée au Canada donc populations et contextes de soins applicables au Québec pour les adultes. Non généralisable pour les enfants, car aucune étude disponible chez cette population.	
MPH ER ^{MC} de Mallinckrodt et Kremers Urban**	Efficacité globale	14 enfants (1 série de cas [Lally <i>et al.</i> , 2016])	Diminution de l'efficacité par rapport à Concerta ^{MC} sur l'état général des patients enfants présentant un TDAH	Qualité méthodologique	Très faible	1 seule étude, devis peu approprié, risque de biais modéré à élevé, faible précision (petit échantillon de patients, puissance statistique insuffisante)	Adulte : inconnu
				Cohérence	s. o.	s. o.	Enfant* : insatisfaisant
				Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique de l'intervention est négatif, les versions génériques apparaissent moins efficaces que Concerta ^{MC} lors d'études de passage de Concerta ^{MC} à une des versions génériques.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des versions génériques de Concerta^{MC} au regard de l'état général (efficacité globale), l'hyperactivité / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie des enfants et des adultes présentant un TDAH comparativement à celle de Concerta^{MC} et comment les versions génériques se comparent-elles à cet égard?

Population : Adultes et enfants présentant un TDAH

Intervention : Version génériques bioéquivalents de Concerta^{MC}

Comparaison : Concerta^{MC} et version générique autorisée de Concerta^{MC}

Version générique	Paramètres de résultat	Nb patients (nb études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve*
				Critères	Appréciation	Commentaires	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée au États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Non généralisable pour les adultes, car aucune étude disponible chez cette population	
MPH ER ^{MC} de Mallinckrodt et Kremers Urban**	Hyperactivité/ impulsivité	9 enfants (1 série de cas [Lally <i>et al.</i> , 2016])	Diminution de l'efficacité par rapport à Concerta ^{MC} sur l'hyperactivité / impulsivité des patients enfants présentant un TDAH	Qualité méthodologique	Très faible	1 seule étude, devis peu approprié, risque de biais modéré à élevé, faible précision (petit échantillon de patients, puissance statistique insuffisante)	Adulte : inconnu
				Cohérence	s. o.	s. o.	Enfant* : insatisfaisant
				Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique de l'intervention est négatif, les versions génériques apparaissent moins efficaces que Concerta ^{MC} lors d'études de passage de Concerta ^{MC} à une des versions génériques.	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée au États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Non généralisable pour les adultes, car aucune étude disponible chez cette population	
MPH ER ^{MC} de Mallinckrodt et Kremers Urban**	Inattention	14 enfants (1 série de cas [Lally <i>et al.</i> , 2016])	Diminution de l'efficacité par rapport à Concerta ^{MC} sur l'inattention des patients enfants présentant un TDAH	Qualité méthodologique	Très faible	1 seule étude, devis peu approprié, risque de biais modéré à élevé, faible précision (petit échantillon de patients, puissance statistique insuffisante)	Adulte : inconnu
				Cohérence	s. o.	s. o.	Enfant* : insatisfaisant
				Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique de l'intervention est négatif, les versions génériques apparaissent moins efficaces que Concerta ^{MC} lors d'études de passage de Concerta ^{MC} à une des versions génériques.	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée au États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Non généralisable pour les adultes, car aucune étude disponible chez cette population	

ECRA : essai clinique avec répartition aléatoire; ER: libération prolongée; MPH: méthylphenidate; OCR: « osmotic controlled release »; s. o.: sans objet; TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité.

* Aucune donnée scientifique n'étant publiée pour Apo-Méthylphenidate ER^{MC} et pms-Méthylphenidate ER^{MC}, ACT-Méthylphenidate ER^{MC} et Taro-Méthylphenidate ER^{MC} pour cette question de recherche, l'appréciation de la preuve scientifique n'a pu être évaluée et est jugée inconnue.

** Enfant défini comme plus jeune que 18 ans.

*** Non commercialisés au Canada.

Tableau H-3 Appréciation de la preuve scientifique pour l'innocuité des versions génériques (Question 3)

Question de recherche: Quels sont les effets indésirables associés aux versions génériques de Concerta ^{MC} comparativement à ceux observés avec Concerta ^{MC} chez les enfants et les adultes présentant un TDAH ?							
Population : Adultes et enfants sains ou présentant un TDAH							
Intervention : Versions génériques bioéquivalentes de Concerta ^{MC}							
Comparaison : Concerta ^{MC}							
Version générique*	Paramètres de résultat	Nb patients (nb études)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve**
				Critères	Appréciation	Commentaires	
Novo-MPH ER-C ^{MC}	Effets indésirables rapportés	51 adultes (2 ECRA croisés [Park-Wyllie <i>et al.</i> , 2017; Fallu <i>et al.</i> , 2016; Shram <i>et al.</i> , 2012]) 98 enfants (2 études de cohortes rétrospective [Park-Wyllie <i>et al.</i> , 2017; Van Stralen, 2013]) 17 patients d'âge inconnu (1 étude de cohortes rétrospective [Park-Wyllie <i>et al.</i> , 2017])	Des effets indésirables différents sont obtenus avec Novo-MPH ER-C en comparaison à Concerta ^{MC} et le nombre est parfois plus élevé pour Novo-MPH ER-C selon les études.	Qualité méthodologique	Faible	Quantité limitée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, faible précision (petits échantillons de patients ou sujets sains, puissance statistique parfois insuffisante)	Adulte : faible Enfant* : faible
				Cohérence	Modérée	Les effets sont cohérents dans les études	
				Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique de l'intervention est négatif, la version générique démontre parfois un nombre plus élevé d'effets indésirables par rapport à Concerta ^{MC} .	
				Généralisabilité	Modérée	Études réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec	
MPH OCR ^{MC***}	Effets indésirables rapportés	24 adultes (1 ECRA croisé [Schapperer <i>et al.</i> , 2015])	Plus d'effets indésirables pour le Concerta ^{MC} lorsque pris avec de la nourriture que MPH OCR.	Qualité méthodologique	Faible	1 seule étude, devis approprié, risque de biais faible ou incertain, faible précision (petit échantillon de sujets sains, pas de patients, puissance statistique suffisante)	Adulte : faible Enfant* : inconnu
				Cohérence	s. o.	s. o.	
				Impact clinique de l'intervention	Élevé	Moins d'effets indésirables pour la version générique que Concerta ^{MC}	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée à Québec chez 24 adultes sains, i.e. ne présentant pas de TDAH	

ECRA : essai clinique avec répartition aléatoire; ER: libération prolongée; MPH: méthylphénidate; OCR: « osmotic controlled release »; s. o.: sans objet; TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité.

* Aucune donnée scientifique n'étant publiée pour Apo-Méthylphénidate ER^{MC}, pms-Méthylphénidate ER^{MC}, ACT-Méthylphénidate ER^{MC} et Taro-Méthylphénidate ER^{MC} pour cette question de recherche, l'appréciation de la preuve scientifique n'a pu être évaluée et est jugée inconnue.

** Enfant défini comme plus jeune que 18 ans.

*** Méthylphénidate OCR^{MC} de Sandoz n'est pas commercialisé au Canada.

Tableau H-4 Appréciation de la preuve scientifique pour les conséquences cliniques du changement de médication (Question 4)

Question de recherche: Quelles sont les conséquences du passage de Concerta ^{MC} aux versions génériques sur la persistance au traitement chez les enfants et les adultes présentant un TDAH?							
Population : Adultes et enfants présentant un TDAH							
Intervention : Versions génériques bioéquivalentes de Concerta ^{MC} C							
Comparaison : Concerta ^{MC} et version générique autorisée de Concerta ^{MC}							
Générique*	Paramètres de résultat	Nb patients (nb études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve**
				Critères	Appréciation	Commentaires	
Novo-MPH ER-C ^{MC}	Persistance au traitement avec la version générique	3 926 adultes (1 étude de cohortes rétrospective [Park-Wyllie <i>et al.</i> , 2016]) 6 075 enfants (2 études de cohortes rétrospectives [Park-Wyllie <i>et al.</i> , 2016; Van Stralen, 2013])	La persistance au traitement est plus faible pour les enfants et adultes présentant un TDAH qui prennent la version générique comparativement à Concerta ^{MC} . Le pourcentage d'arrêt du traitement est plus élevé avec la version générique.	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité limitée d'études, devis suffisamment approprié, risque de biais élevé, précision adéquate (la puissance statistique est suffisante)	Adulte : modéré
				Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents dans les études	Enfant* : modéré
				Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique de l'intervention est négatif, les patients présentant un TDAH qui utilisent la version générique persistent moins longtemps au traitement et le taux d'arrêt du traitement est plus élevé pour la version générique par rapport à Concerta ^{MC} .	
				Généralisabilité	Élevée	Études réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec	
MPH ER ^{MC} *** (Mallinckrodt Inc.)	Comparaison de l'incidence de résultats combinés (retour à Concerta ^{MC} , changement de la médication à libération immédiate, arrêt de médication, début d'une nouvelle médication)	124 patients enfants et adultes (1 étude de cohortes rétrospective [Fife <i>et al.</i> , 2018])	À la suite au passage de Concerta ^{MC} au générique MPH ER ^{MC} non-OROS, 39,8 % des patients demandent des ajustements à la nouvelle médication.	Qualité méthodologique	Faible	Une seule étude de qualité méthodologique modérée, devis suffisamment approprié, risque de biais modéré, précision suffisamment adéquate (taille de l'échantillon restreint)	Adulte et enfant : faible
				Cohérence	s.o.	s.o.	
				Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique de l'intervention est minimal.	
				Généralisabilité	Faible	Étude réalisée aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Par contre, données issues d'assurances privées pouvant refléter qu'une portion d'une population mieux nantie présentant un TDAH. Combinaison des données pour les adultes et enfants.	
Générique autorisé OROS ^{***} (Actavis)	Comparaison de l'incidence de résultats combinés (retour à Concerta ^{MC} ,	608 patients enfants et adultes (1 étude de cohortes rétrospective [Fife <i>et al.</i> , 2018])	À la suite au passage de Concerta ^{MC} au générique autorisé OROS, 32,1 % des patients demandent	Qualité méthodologique	Modérée	Une seule étude de qualité méthodologique modérée, devis suffisamment approprié, risque de biais modéré, précision suffisamment adéquate (taille de l'échantillon restreint)	Adulte et enfant : modéré
				Cohérence	s.o.	s.o.	

Question de recherche: Quelles sont les conséquences du passage de Concerta^{MC} aux versions génériques sur la persistance au traitement chez les enfants et les adultes présentant un TDAH?

Population : Adultes et enfants présentant un TDAH

Intervention : Versions génériques bioéquivalentes de Concerta^{MC} C

Comparaison : Concerta^{MC} et version générique autorisée de Concerta^{MC}

Générique*	Paramètres de résultat	Nb patients (nb études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve**
				Critères	Appréciation	Commentaires	
	changement de la médication à libération immédiate, arrêt de médication, début d'une nouvelle médication)		des ajustements à la nouvelle médication.	Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique de l'intervention est minimal.	
				Généralisabilité	Modérée	Étude réalisée aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Par contre, données issues d'assurances privées pouvant refléter qu'une portion d'une population mieux nantie présentant un TDAH. Combinaison des données pour les adultes et enfants.	

ER: libération prolongée; MPH: méthylphénidate; TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité.

* Aucune donnée scientifique n'étant publiée pour Apo-Méthylphénidate ER^{MC}, pms-Méthylphénidate ER^{MC}, ACT-METHYLPHENIDATE ER^{MC} et Taro-Méthylphénidate ER^{MC} pour cette question de recherche, l'appréciation de la preuve scientifique n'a pas pu être évaluée et est jugée inconnue.

** Enfant défini comme plus jeune que 18 ans.

*** Non commercialisé au Canada.

ANNEXE I

Coûts reliés au traitement du TDAH avec Concerta^{MC} ou ses versions génériques, au Québec, en 2024

Tableau I-1 Coûts reliés au remboursement de Concerta^{MC} et de ses versions génériques selon la liste des médicaments de la RAMQ (édition du 14 août 2024)

Produits	Doses*	Coût unitaire	Coût annuel **	Économie annuelle par patient si prise du générique
Concerta ^{MC}	18 mg DIE	2,04 \$	743,29 \$	---
	54 mg DIE	3,29 \$	1 201,29 \$	---
	72 mg DIE (2 x 36 mg)	2,66 \$	1944,57 \$	---
ACT-MPH ER ^{MC} ou Apo-MPH ER ^{MC}	18 mg DIE	0,51 \$	186,11 \$	557,18 \$
	54 mg DIE	0,82 \$	300,76 \$	900,53 \$
	72 mg DIE (2 x 36 mg)	0,69 \$	501,00 \$	1 443,57 \$

* Tel que rapporté dans les monographies de produits, la teneur de 18 mg représente la posologie initiale (enfants de plus de 6 ans, adolescents entre 6 et 13 ans et adultes de plus de 18 ans), la teneur de 54 mg représente la posologie maximale pour un enfant ou un adolescent (entre 6 et <18 ans), et la teneur de 72 mg représente la posologie maximale pour un adulte (18 ans ou plus).

** Le coût annuel a été calculé en utilisant le coût unitaire (quatre décimales suivant la virgule selon les tarifs indiqués dans la liste des médicaments de la RAMQ) multiplié par 365 jours. Les coûts des services professionnels des pharmaciens sont exclus de cette analyse.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

