

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)

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

Rédigé par
Ann Lévesque

Avec la collaboration de
Frédéric St-Pierre
Michelle Boulanger

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



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

Auteure

Ann Lévesque, Ph. D.

Collaborateurs

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

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

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Direction scientifique

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

Repérage d'information scientifique

Julien Chevrier

Flavie Jouandon

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M. A.

Avec la collaboration de

Micheline Lampron, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2018

Bibliothèque et Archives Canada, 2018

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-80676-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2018

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

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}. Rapport rédigé par Ann Lévesque. Québec, Qc : INESSS; 2018. 101 p.

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

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.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

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 auteurs 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

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
GLOSSAIRE	IX
INTRODUCTION.....	1
MISE EN CONTEXTE.....	2
Versions génériques commercialisées au Canada, aux États-Unis et en Europe	2
Situation des versions génériques de Concerta ^{MC} aux États-Unis	2
Critères de bioéquivalence pour les médicaments génériques de méthylphénidate à libération prolongée	3
Possibilité d'autres génériques au Canada	3
1 MÉTHODOLOGIE.....	4
1.1 Questions clés de recherche	4
1.2 Stratégie de recherche d'information	4
1.3 Sélection des études et autres documents issus de la littérature	5
1.4 Évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus	7
1.5 Extraction des données	7
1.6 Analyse et synthèse des données	7
1.7 Appréciation de la preuve scientifique	8
1.8 Validation par les pairs	8
2 RÉSULTATS.....	9
2.1 Description des documents retenus	9
2.1.1 Études scientifiques	9
2.1.2 Monographies	9
2.1.3 GPC.....	9
2.1.4 Littérature grise.....	10
2.1.5 Base de données Freedom of Information Act (FOIA) des États-Unis	10
2.1.6 Question 1 : Comparaison des données pharmacocinétiques des versions génériques et originale de Concerta ^{MC}	10
2.1.7 Question 2 : Efficacité des versions génériques de Concerta ^{MC} comparativement à Concerta ^{MC}	15
2.1.8 Question 3 : Innocuité des versions génériques de Concerta ^{MC} comparativement à Concerta ^{MC}	28

2.1.9 Question 4 : Persistance des patients au traitement avec les versions génériques de Concerta ^{MC} comparativement à Concerta ^{MC}	36
DISCUSSION	41
CONCLUSION.....	46
RÉFÉRENCES.....	48
ANNEXE A MISE EN CONTEXTE	53
ANNEXE B STRATÉGIE DE RECHERCHE D'INFORMATION	57
ANNEXE C CRITÈRES D'APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DES DONNÉES SCIENTIFIQUES	62
ANNEXE D SÉLECTION DES ÉTUDES	66
ANNEXE E LISTE ET CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES INCLUSES	67
ANNEXE F DOCUMENTS EXCLUS DE LA 2 ^E SÉLECTION.....	70
ANNEXE G ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES.....	71
ANNEXE H EXTRACTION DES DONNÉES DES DOCUMENTS RETENUS	73
ANNEXE I APPRÉCIATION GLOBALE DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE SCIENTIFIQUE	96

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion	6
Tableau 2	Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique	8
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 atteints de TDAH	14
Tableau 4	Synthèse des résultats des études sur l'effet clinique suivant le passage de Concerta ^{MC} à une version générique, et vice versa	18
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	20
Tableau 6	Énoncés de preuve scientifique sur l'effet clinique du passage de Concerta ^{MC} à ses versions génériques	25
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	31
Tableau 8	Énoncés de preuve scientifique concernant l'innocuité des versions génériques	34
Tableau 9	Persistance au traitement avec Concerta ^{MC} et Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC}	38
Tableau 10	Énoncés de preuve scientifique sur la persistance au traitement avec les versions génériques de Concerta ^{MC} comparativement à celle de Concerta ^{MC}	39
Tableau A1	Liste des formulations de Concerta ^{MC} et ses versions génériques approuvées et commercialisées au Canada	53
Tableau A2	Suivi des publications de la FDA sur les versions génériques de Concerta ^{MC}	54
Tableau E1	Liste des études incluses dans la revue systématique de l'INESSS	67
Tableau E2	Liste des monographies canadiennes disponibles	68
Tableau E3	Liste des GPC recensés dans la précédente revue systématique de l'INESSS	69
Tableau F1	Liste des documents exclus et les raisons de leur exclusion	70
Tableau G1	Évaluation de la qualité méthodologique des essais comparatifs à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA	71
Tableau G2	Évaluation de la qualité méthodologique des études de cohorte rétrospectives à partir de la grille CASP-Cohortes	72
Tableau H1	Caractéristiques des documents retenus	73
Tableau H2	Médications utilisées dans les documents retenus	75
Tableau H3	Populations des documents retenus	77
Tableau H4	Conclusions des auteurs, conflits d'intérêts et limites des documents retenus	81
Tableau H5	Paramètres pharmacocinétiques des documents retenus et des monographies (Question 1)	84
Tableau H6	Comparaison des paramètres pharmacocinétiques suivant une administration orale de MPH ER-C versus OROS-MPH and MPH-SR (N= 24) ¹ (Question 1) [Shram <i>et al.</i> , 2012]	86
Tableau H7	Données d'efficacité des études retenues (Question 2)	87
Tableau H8	Données d'efficacité des monographies canadiennes (Question 2)	90
Tableau H9	Effets indésirables répertoriés par les patients, parents ou professionnels de la santé dans la base de données MedEffect ^{MC} Canada concernant Concerta ^{MC} et ses versions génériques (Question 3)	92
Tableau H10	Données d'innocuité des documents retenus (Question 3)	94
Tableau I1	Appréciation de la preuve scientifique de la pharmacocinétique des versions génériques (Question 1)	96

Tableau I2	Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité des versions génériques (Question 2).....	97
Tableau I3	Appréciation de la preuve scientifique pour l'innocuité des versions génériques (Question 3).....	100
Tableau I4	Appréciation de la preuve scientifique pour les conséquences cliniques du changement de médication (Question 4).....	101

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].....	12
Figure 2	Comparaison entre deux formulations de méthylphénidate (Concerta ^{MC} et Methylphenidate OCR) ¹ [Schapperer <i>et al.</i> , 2015].....	13
Figure D1	Diagramme de flux	66

RÉSUMÉ

Introduction

Au Québec, en 2014-2015, le médicament le plus utilisé dans le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) était un psychostimulant à base de méthylphénidate à longue durée d'action, libéré grâce à un système de pompe osmotique de type OROS (Concerta^{MC}). Ce système permet une libération initiale immédiate du produit actif contenu dans la couche extérieure du comprimé, suivie d'une libération progressive du produit actif qui est contenu dans des compartiments intérieurs du comprimé et poussé vers l'extérieur pendant environ 12 heures. Au Canada, trois versions génériques du Concerta^{MC} sont commercialisées, soit Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} depuis 2010, pms-Methylphenidate ER^{MC} depuis 2014 et Apo-Methylphenidate ER^{MC} depuis 2016.

Les versions génériques sont conformes aux normes de bioéquivalence établies par Santé Canada. Ces normes exigent que le produit actif soit le même et que la concentration maximale (C_{max}) du produit ainsi que la quantité totale de produit libéré (aire sous la courbe) soient à l'intérieur de 80,0 % à 125,0 % des valeurs du produit de marque.

Lors du processus d'évaluation, des différences entre le Concerta^(MC) et les versions génériques quant à certains paramètres pharmacocinétiques autres que ceux précédemment mentionnés, avaient été relevées par le Conseil du médicament. Il est possible que certaines différences entre les produits touchent l'efficacité clinique et l'innocuité. Par exemple, 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 certains symptômes cliniques du TDAH, associés à des impacts fonctionnels ou des effets secondaires, ont été rapportés par certains professionnels de la santé.

C'est afin de vérifier si de nouvelles données scientifiques étaient disponibles pour documenter les répercussions cliniques des différences pharmacocinétiques entre Concerta^{MC} et ses versions génériques que l'INESSS a entrepris une revue systématique sur le sujet. Son objectif est donc d'évaluer si les versions génériques sont équivalentes à Concerta^{MC} en termes d'avantages cliniques et de risques pour le traitement des enfants et des adultes atteints de TDAH.

Méthodes

Revue systématique de la littérature

Afin d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité, l'innocuité et la persistance au traitement, une revue systématique a été effectuée en utilisant plusieurs bases de données, entre 1997 et 2017. 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.

Processus d'appréciation de la preuve scientifique

Les principaux résultats de pharmacocinétique, d'efficacité, d'innocuité et de persistance 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

Deux essais cliniques avec répartition aléatoire (ECRA) croisés présentant les résultats pharmacocinétiques de deux versions génériques de Concerta^{MC}, soit Methylphenidate OCR^{MC} (approuvé en Europe) et Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, ont été recensés. Pour Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate ER^{MC}, seules les données incluses dans les études présentées dans les monographies étaient disponibles.

Les données pharmaceutiques démontrent que les concentrations maximales (C_{max}), les aires sous la courbe couvrant la période de 0 à un temps fixe (ASC_{0-t}) et les aires sous la courbe couvrant la période de 0 à l'infini (ASC_{0-inf}) sont semblables, d'où la bioéquivalence. Par contre, le temps pour atteindre la concentration maximale observée (T_{max}) des versions génériques est plus court et la demi-vie du médicament ($t_{1/2}$) est plus longue, comparativement aux données pharmacocinétiques de Concerta^{MC}.

Efficacité

Aucune publication présentant une étude comparative à répartition aléatoire sur l'efficacité entre une version générique et l'original n'a été recensée. Les études retenues évaluaient l'effet clinique du passage à une version générique de Concerta^{MC} chez des patients stabilisés avec l'original ou avec une version générique.

Un ECRA croisé, une étude de cohorte et une série de cas recensés ont montré que le passage de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} ou à Methylphenidate ER^{MC}, de Mallinckrodt Inc. et Kremers Urban Pharmaceuticals Inc., amène une déstabilisation de l'état des patients et un retour potentiel de symptômes du TDAH (Niveau de preuve scientifique faible et insuffisant).

Aucune donnée n'est disponible pour Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate ER^{MC}.

Innocuité

Les effets indésirables répertoriés dans les études pharmacocinétiques et les études sur le passage de Concerta^{MC} à ses versions génériques ont été relevés. Malgré le niveau de preuve scientifique faible pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, cette version semble aussi sécuritaire que le Concerta^{MC}. Par contre, plusieurs études et rapports mentionnent un manque d'efficacité ou des problèmes liés à la substitution du médicament. Il n'y a pas suffisamment de données disponibles pour tirer des conclusions sur l'innocuité d'Apo-Methylphenidate ER^{MC} et de pms-Methylphenidate ER^{MC}.

Persistance au traitement

Seules deux études de cohorte rétrospectives ont permis d'évaluer la persistance des patients atteints de TDAH à leur traitement lorsqu'ils passent de Concerta^{MC} à une version générique. Ces deux études portaient sur Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}. Le taux de persistance au traitement était plus bas pour la version générique que celui du maintien du traitement avec Concerta^{MC}. Le niveau de preuve scientifique a été jugé modéré pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}.

Conclusions

Dans l'état actuel des connaissances, basé sur les paramètres pharmaceutiques ainsi que sur le changement d'état clinique et la persistance au traitement observés lors du passage des patients du Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, cette version générique ne semble pas avoir la même équivalence thérapeutique que Concerta^{MC}. Par contre, il est difficile de conclure quant à

son efficacité et son innocuité étant donné qu'aucune étude comparative n'a encore été publiée. Cette conclusion est également applicable au Methylphenidate ER^{MC}, de Mallinckrodt Inc. et Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. (approuvés aux États-Unis).

Les données scientifiques diffusées à ce jour pour Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate ER^{MC} sont insuffisantes pour répondre adéquatement aux questions de recherche.

SUMMARY

PHARMACOKINETICS, EFFICACY AND SAFETY OF AND PERSISTENCE WITH TREATMENT WITH THE GENERIC VERSIONS OF CONCERTA™ COMPARED TO CONCERTA™

Introduction

In 2014-2015, the drug most widely used in Québec to treat attention deficit disorder with or without hyperactivity (ADHD) was a psychostimulant containing long-acting methylphenidate released by means of an OROS osmotic pump system (Concerta™). This system involves the immediate initial release of the active drug substance contained in the tablet's outer layer, followed by the gradual release of the active drug substance contained in the tablet's inner compartments, which is pushed to the outside for approximately 12 hours. Three generic versions of Concerta™ are marketed in Canada: Novo-Methylphenidate ER-C™, since 2010, pms-Methylphenidate ER™, since 2014, and Apo-Methylphenidate ER™, since 2016.

The generic versions meet the bioequivalence standards established by Health Canada. These standards require that the active drug substance be the same and that its peak concentration (C_{max}) and the total quantity of the substance released (area under the curve) be within 80,0% to 125,0% of the values for the brand-name product.

During the evaluation process, some differences between Concerta^(TM) and the generic versions on certain pharmacokinetic parameters not previously mentioned, had been identified by the Conseil du médicament. It is possible that certain differences between the products have an impact on clinical efficacy and safety. For instance, during switching from Concerta™ to Novo-Methylphenidate ER-C™, certain health professionals have reported cases of a loss of efficacy manifesting mainly as a return of certain clinical symptoms of ADHD associated with a functional impact or adverse effects.

To determine whether new scientific data were available for documenting the clinical impact of the pharmacokinetic differences between Concerta™ and its generic versions, INESSS performed a systematic review of the topic. Its objective is therefore to determine if the generic versions are equivalent to Concerta™ in terms of clinical benefits and risks when treating children and adults with ADHD.

Methods

Systematic literature review

To evaluate pharmacokinetics, efficacy, safety and therapeutic persistence, a systematic review for the period from January 1997 to 2017 was conducted using several databases. Publications were selected according to predefined exclusion and inclusion criteria. The quality of the publications selected was assessed with the appropriate tools. These steps were performed independently by two scientific professionals. The data were then extracted by one scientific professional and validated by the other. The results were presented in tables and summarized in the form of an analytical narrative synthesis.

Process for evaluating the scientific evidence

The main pharmacokinetic, efficacy, safety and therapeutic persistence results reported in the studies selected were presented as brief statements of the scientific evidence. An overall level of

scientific evidence was assigned to each statement according to a four-level scale (high, moderate, low and insufficient).

Results

Pharmacokinetics

Two crossover randomized clinical trials (RCTs) presenting the pharmacokinetic results for two generic versions of Concerta™, namely, Methylphenidate OCR™ (approved in Europe) and Novo-Methylphenidate ER-C™, were identified. In the case of Apo-Methylphenidate ER™ and pms-Methylphenidate ER™, only the data included in the studies presented in the product monographs were available.

The pharmaceutical data show that the peak concentrations (C_{max}), the areas under the curve from time zero to time t (AUC_{0-t}) and the areas under the curve from time zero to time infinity ($AUC_{0-\infty}$) were similar, hence bioequivalence. However, the time to observed peak concentration (T_{max}) for the generic versions is shorter, and the drug's half-life ($t_{1/2}$) is longer compared to the pharmacokinetic data for Concerta™.

Efficacy

No publication presenting a randomized comparative efficacy study between a generic version and the brand-name drug was identified. The studies selected evaluated the clinical effect of switching to a generic version of Concerta™ in patients stabilized with the brand-name drug or a generic version.

Of the studies selected, a crossover RCT, a cohort study and a case series showed that switching from Concerta™ to Novo-Methylphenidate ER-C™ or Methylphenidate ER™, from Mallinckrodt Inc. and Kremers Urban Pharmaceuticals Inc., results in the destabilization of the patient's status and a potential return of ADHD symptoms (low and insufficient level of evidence).

There are no data available for Apo-Methylphenidate ER™ or pms-Methylphenidate ER™.

Safety

The adverse effects identified in the pharmacokinetic studies and the studies on switching from Concerta™ to its generic versions were noted. Despite the low level of scientific evidence for Novo-Methylphenidate ER-C™, this version appears to be as safe as Concerta™. However, several studies and reports mention a lack of efficacy or product substitution issues. There is not enough data available to draw any conclusions regarding the safety of Apo-Methylphenidate ER™ or pms-Methylphenidate ER™.

Medication persistence

Only two retrospective cohort studies have evaluated ADHD patients' therapeutic persistence when switching from Concerta™ to a generic version. Both of these studies involved Novo-Methylphenidate ER-C™. The medication persistence rate was lower for the generic version than that for maintaining treatment with Concerta™. The level of scientific evidence was considered moderate for Novo-Methylphenidate ER-C™.

Conclusions

Given the current state of knowledge, based on the pharmacokinetic parameters, on the change in clinical status and on the medication persistence observed when switching patients from Concerta™ to Novo-Methylphenidate ER-C™, this generic version does not seem to be therapeutically equivalent to Concerta™. However, it is difficult to draw any conclusions regarding its efficacy or safety, given that no comparative study has yet been published. This

conclusion applies as well to Methylphenidate ER™ from Mallinckrodt Inc. and Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. (approved in the United States).

The scientific data disseminated up to this point for Apo-Methylphenidate ER™ and pms-Methylphenidate ER™ is insufficient for providing satisfactory answers to the research questions.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

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
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
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>
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>

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, 2012a]

- 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 de commercialisation ultérieure est considéré comme bioéquivalent à 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, du produit de référence.
- La bioéquivalence est démontrée tant chez des sujets à jeun que chez des sujets non à jeun.

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, 2017b].

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 Teva-Methylphenidate ER-C^{MC}

La version générique maintenant commercialisée sous le nom de Teva-Methylphenidate ER-C^{MC} était précédemment connue sous le nom de Novo-méthylphénidate ER-C^{MC}. Dans le cadre du présent document, le nom Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} sera utilisé pour des fins d'uniformité dans les documents de l'INESSS.

INTRODUCTION

Au Québec, en 2014-2015, le médicament le plus utilisé 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, 2017a]. 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 est une formulation à longue action de méthylphénidate qui 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.

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 entrepris une revue systématique de la littérature. L'objectif principal de cette revue est d'évaluer si les versions génériques sont équivalentes à Concerta^{MC} en termes d'avantages cliniques et de risques pour le traitement des enfants et des adultes atteints de TDAH.

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. Par la suite, trois versions génériques ont été approuvées selon les mêmes teneurs (tableau A1 de l'annexe A), soit :

- Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} commercialisé en 2010,
- pms-Methylphenidate ER^{MC} commercialisé en 2014,
- Apo-Methylphenidate ER^{MC} commercialisé en 2016.

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, soit :

- une version générique autorisée commercialisée par Actavis en 2010,
- Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, de Mallinckrodt Inc., commercialisé en 2012,
- Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. (anciennement Kudco), commercialisé en 2013,
- Methylphenidate Hydrochloride ER^{MC}, de Mylan Pharmaceuticals, commercialisé en 2016.

Sur le site Web de la FDA, les versions génériques de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals Inc. sont codées BX (données insuffisantes pour déterminer l'équivalence thérapeutique), et celle de Mylan Pharmaceuticals est codée AB (indiquant l'équivalence thérapeutique).

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]. Le médicament a été approuvé pour la première fois en Europe en 2002 au Royaume-Uni. 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].

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 A2 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 [Orange Book, 2017].

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 [Orange Book, 2017].

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

Santé Canada n'a publié aucun document faisant part de critères de bioéquivalence particuliers concernant la mise en marché d'une version générique de méthylphénidate à libération prolongée. La bioéquivalence est établie si l'intervalle de confiance (IC) à 90 % pour l'ASC_{0-t} et l'ASC_{0-inf} et la moyenne relative de la C_{max} se situent dans une plage 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, 2012a].

Aux États-Unis, la FDA avait initialement les mêmes critères de bioéquivalence que Santé Canada, mais la révision en 2014 de son guide 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. 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].

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 est détenu par le fabricant de Concerta^{MC} (n° de brevet : 2264852). Ce fabricant détient également un brevet sur la forme pharmaceutique et l'administration du médicament (n° de brevet : 2515884). La date d'expiration pour ces deux brevets était le 16 septembre 2017.

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 partielles¹, 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 atteints de 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 atteints de 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 atteints de 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 atteints de TDAH ?

1.2 Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche d'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire) pour répondre aux questions clés 1 à 4. Cette stratégie est présentée à l'annexe B. Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase, Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews) et Cochrane, et dans au moins deux registres d'études cliniques en cours.

¹ Les ASC partielles ne sont pas incluses dans les critères de bioéquivalence de Santé Canada, mais elles ajoutent de l'information sur le profil pharmacocinétique de Concerta^{MC} et de ses versions génériques.

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 2017, 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.

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.

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.

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

La sélection des études primaires a été effectuée de façon indépendante par deux évaluateurs (AL et FSP), 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 (MCB), au besoin. Les raisons justifiant une inclusion ou une exclusion ont été répertoriées dans un fichier avec la qualification des références.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion — Études scientifiques	
POPULATION	Question 1 Adultes ou enfants sains ou atteints de TDAH Questions 2, 3 et 4 Adultes ou enfants atteints de 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 cohorte et étude cas-témoin) Question 4 ECRA, études quasi-expérimentales avant-après, études observationnelles (étude de cohorte 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 atteints d'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 cohorte.

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 cohorte 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.

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 (AL), 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 (FSP).

1.6 Analyse et synthèse des données

Les résultats d'intérêt ont été extraits et synthétisés sous forme de tableaux. L'ensemble des données a été analysé et présenté en fonction des paramètres de résultat d'intérêt, sous forme d'une synthèse narrative analytique.

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 cohorte rétrospectives [Park-Wyllie *et al.*, 2017; Park-Wyllie *et al.*, 2016; Van Stralen, 2013];
- 1 série de cas [Lally *et al.*, 2016].

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 (tableau E1 de l'annexe E), la liste des études exclues et les raisons de leur exclusion (tableau F1 de l'annexe F) ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents retenus (tableaux G1 et G2 de l'annexe G) sont présentés dans les annexes de ce rapport. Les caractéristiques des documents retenus de même que les médications utilisées et les caractéristiques des populations se trouvent aux tableaux H1, H2 et H3 de l'annexe H, respectivement. Les conclusions des auteurs, les conflits d'intérêts potentiels, les sources de financement ainsi que les limites des études sont présentés au tableau H4 de la même annexe.

2.1.2 Monographies

Au tableau E2 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.

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. La liste des GPC recensés est présentée au tableau E3 de l'annexe E. La mise à jour de cette revue n'a pas permis de recenser d'autres GPC.

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]. Leur qualité méthodologique a été évaluée respectivement bonne [Schapperer *et al.*, 2015] et moyenne [Shram *et al.*, 2012] (tableau G1 de l'annexe G). Au tableau H5 sont présentés les paramètres pharmacocinétiques usuels, soit l'ASC_{0-t}, l'ASC_{0-inf}, la C_{max}, le T_{max} et la t_{1/2} provenant des ECRA.

Les deux études avaient pour objectif de comparer des données pharmacocinétiques de deux versions génériques de Concerta^{MC}, soit le Methylphenidate OCR^{MC} commercialisé en Europe (teneurs 18, 36 et 54 mg) et le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} (teneur 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.

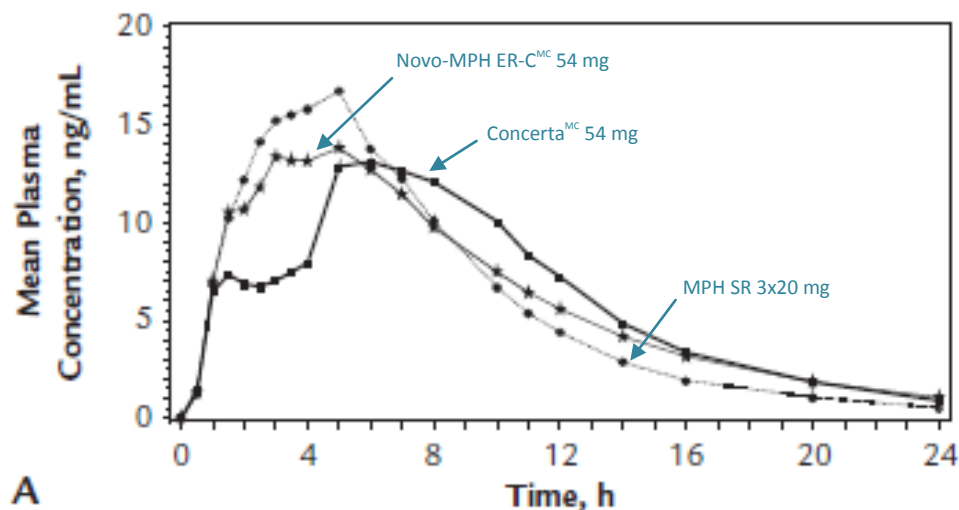
- Les C_{max} des versions génériques sont équivalentes à celle de Concerta^{MC}. Les versions génériques avaient été jugées équivalentes sur ce critère par Santé Canada ou l'EMA. Les ratios de l'IC à 90 % sont de 84,94 à 97,40 pour Methylphenidate OCR^{MC} à 54 mg, de 87,31 à 100,54 pour celui à 36 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±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) corrélaient 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 ne sont pas incluses dans les critères de bioéquivalence de Santé Canada, 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}). Les données obtenues pour la comparaison entre Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et Concerta^{MC} sont présentées au tableau H6. 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]

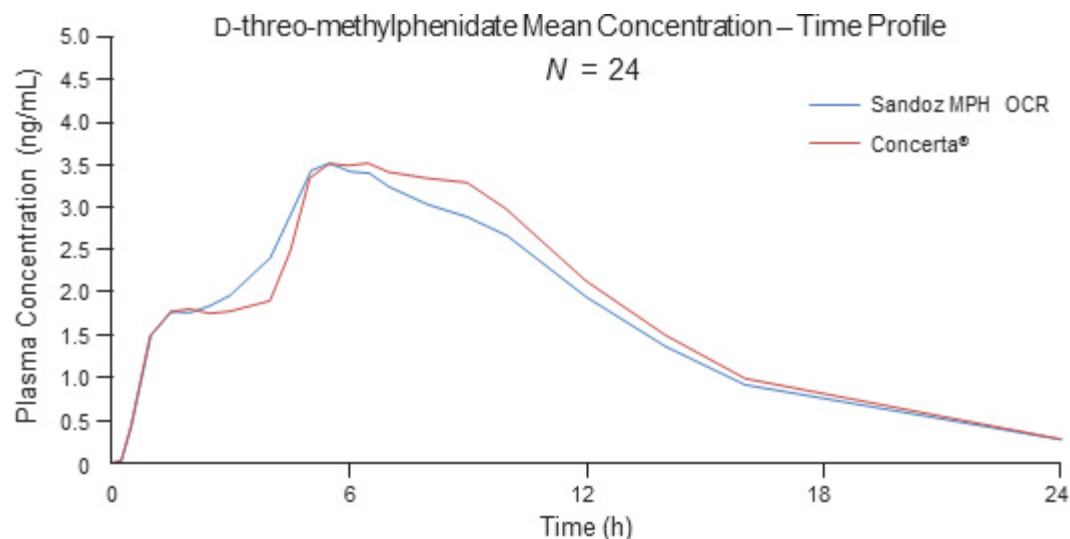


¹OROS-MPH représente Concerta^{MC}, MPH ER-C représente le Novo-Méthylphénidate ER-C^{MC} et MPH-SR représente le Ritalin^{MC} SR. Concentrations plasmatiques moyennes corrigées selon la dose de méthylphénidate, en fonction du temps après une administration unique en condition à jeun à des adultes sains.

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.

En ce qui concerne les conflits d'intérêts, mentionnons que les études de Schapperer [2015] et de Shram [2012] avaient toutes deux été financées par des compagnies 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 (tableau 3). Chez les enfants, il est inconnu. Le niveau de preuve scientifique est également inconnu pour Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate ER^{MC}, tous deux commercialisés au Canada.

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 atteints de 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

*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 I1 de l'**annexe I**.

***Non commercialisé au Canada.

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

Au tableau H5 de l'annexe H sont également présentés les paramètres pharmacocinétiques usuels, soit l' ASC_{0-t} , l' ASC_{0-inf} , la C_{max} , le T_{max} et la $t_{1/2}$, provenant des monographies canadiennes [Apotex, 2016; Janssen, 2016; Pharmascience, 2016].

Les données obtenues des monographies canadiennes permettent de comparer deux autres versions génériques, soit Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-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 sont ressortis des monographies de l'Apo-Methylphenidate ER^{MC} (teneur 54 mg) et du pms-Methylphenidate ER^{MC} (teneurs 18 et 54 mg).

- Ces versions génériques sont bioéquivalentes à Concerta^{MC} quant à la C_{max} , l'ASC_{0-t} et l'ASC_{0-inf}.
- Comme pour Methylphenidate OCR^{MC} et Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, les T_{max} d'Apo-Methylphenidate ER^{MC} et de pms-Methylphenidate ER^{MC} sont plus courts que celui de Concerta^{MC} [Apotex, 2016; Pharmascience, 2016].
- 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.
- 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

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 cohorte 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 cohorte rétrospective a été jugée faible [Van Stralen, 2013] et la série de cas [Lally *et al.*, 2016] n'a pas été évaluée (tableaux G1 et G2 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 atteints de TDAH. Les études de Lally et ses collaborateurs et de Van Stralen incluaient des populations pédiatriques seulement, tandis que celle de Fallu ne comprenait que des adultes (tableau H3 de l'annexe H). 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 atteints de 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 atteints de 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 atteints de 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 (tableau H7 de l'annexe H).

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 atteints de 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}. De plus, 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 atteints de 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 atteints de 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)	Cohorte rétrospective	Novo-MPH ER-C : Moyenne : 11,3 ans ± 2,6 ans (étendue : 5-16 ans)	Novo-MPH ER-C ^{MC} : Femmes : 11 (21 %) hommes : 42 (79 %)	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>Groupe 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})
	153 enfants atteints de TDAH, dont 100 continuaient le traitement avec Concerta ^{MC} et 53 changeaient pour la version générique	Concerta ^{MC} : Moyenne : 10,9 ans ± 3,1 ans (étendue : 5-17 ans)	Concerta ^{MC} : Femmes : 17 (17 %) Hommes : 83 (83 %)	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 réstabilisés immédiatement après avoir recommencé Concerta ^{MC} 78 % (36/46) ont réstabilisé 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 atteints de 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 atteints de TDAH, dont 9 recevaient un diagnostic de TDAH de type combiné et 5 recevaient un diagnostic de TDAH de type 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)	Hyperactivité	Moyenne du score T ± ET ² (changement du non-OROS à l'OROS) (patients atteints de 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	Moyenne du score T ± ET ² (changement du non-OROS à l'OROS) (patients atteints de TDAH de type principalement inattentif) (temps de mesure non mentionné)	80,80 ± 3,27	53,60 ± 4,58	27,20 (0,0141)	Diminution statistiquement significative de l'inattention, donc amélioration en faveur de l'OROS
					Inattention	Moyenne du score T ± ET ² (changement du non-OROS à l'OROS) (patients atteints de TDAH de type principalement inattentif) (temps de mesure non mentionné)	79,56 ± 3,31	58,10 ± 3,82	21,46 (0,0015)	Diminution statistiquement significative de l'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							
						l'OROS) (patients atteints de TDAH de type combiné) (temps de mesure non mentionné)				donc amélioration en faveur de l'OROS

¹Tous 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.

²Selon 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) atteints de 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 atteints de TDAH (tableau H3).

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 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 ± 3,66);
- aucune amélioration n'a été observée avec les versions génériques non-OROS (moyenne du score T de 80,00 ± 2,93; c.-à-d. un score T > 65), comparativement à la version générique autorisée OROS (moyenne du score T de 56,62 ± 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 ± 2,37 pour les versions génériques non-OROS et de 57,05 ± 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 ± 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) atteints de TDAH

En 2013, Van Stralen publiait une étude de cohorte rétrospective sur la population canadienne âgée entre 5 et 17 ans atteinte de 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 atteintes de 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 cohorte 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 cohorte, 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 atteints de TDAH, à cause du manque de publications scientifiques.

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 atteints de 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 atteints de 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 / impulsivité, l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes atteints de 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 atteints de TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Inconnue
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 atteints de 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 atteints de TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).	Inconnue
Methylphenidate ER ^{MC} de Mallinckrodt Inc. et de Kremers Urban Pharmaceuticals	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,	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,	Efficacité globale : insatisfaisant Hyperactivité / impulsivité et

Version générique	Adultes		Enfants*	
	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique
Inc. ***	l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes atteints de TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} (aucune publication scientifique disponible).		l'agressivité, l'inattention, le fonctionnement social, le fonctionnement au travail et à l'école et la qualité de vie chez les adultes atteints de TDAH.	inattention : insatisfaisant

*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 I2 de l'annexe I.

***Non commercialisés au Canada.

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 considèrerait 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].

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].

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

2.1.8.1 Données scientifiques

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 atteints de 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 cohorte 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. Le tableau H10 de l'annexe H inclut les données d'innocuité saisies des études retenues.

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 atteints de 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 ± 31,9 pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} et de 83,8 ± 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 atteints de 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.

- Ces mêmes auteurs ont rapporté un impact de la prise des versions génériques sur le fonctionnement social, avec un pourcentage plus élevé pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} (54,9 %) comparativement à celui obtenu pour les versions américaines Methylphenidate ER^{MC} (31 %). Ils ont également observé un impact avec un pourcentage légèrement plus bas pour Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} (22,2 %) comparativement à celui obtenu pour Methylphenidate ER^{MC} (29,0 %) concernant le fonctionnement à l'école.

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 atteints de 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 [®] , 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 cohorte rétrospective 153 enfants atteints de 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 cohorte 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 %)	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} .
			Concerta ^{MC} : femme: 1 (8 %) hommes: 8 (67 %) inconnu : 3 (25 %)		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)

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 cohorte 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	Nombre de rapports d'effets indésirables : Novo-MPH ER-C ^{MC} : femmes : 57 (24,8 %) hommes : 173 (75,2 %)	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} .
			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 méthodologiques moyenne [Schapperer *et al.*, 2015; Shram *et al.*, 2012] avaient été faits avec des sujets sains au lieu de patients atteints de TDAH et une étude de cohorte rétrospective. Le troisième ECRA croisé [Fallu *et al.*, 2016] et deux études de cohorte 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 atteints de TDAH. L'étude de cohorte 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 atteints de 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} et pms-Methylphenidate ER^{MC} chez les adultes et les enfants atteints de 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 atteints de 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 adultes atteints de 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 atteints de 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 atteints de TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta ^{MC} . Aucune étude n'est publiée comparant les effets indésirables chez les enfants.	Inconnu

Version générique	Adultes		Enfants*	
	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique	Énoncé de preuve scientifique**	Niveau de preuve scientifique
pms-Methylphenidate ER ^{MC}	Les effets indésirables de pms-Methylphenidate ER ^{MC} chez des adultes atteints de 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 atteints de 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 atteints de 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 atteints de TDAH par rapport à ceux de Concerta ^{MC} sont inconnus. Aucune étude n'est publiée comparant les effets indésirables 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 I3 de l'annexe I.

***Non commercialisé au Canada.

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} (tableau H10 de l'annexe H).

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 (tableau H9 de l'annexe H). 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)].

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 cohorte 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}. La qualité méthodologique de ces études a été évaluée moyenne [Park-Wyllie *et al.*, 2016] et faible [Van Stralen, 2013] (tableaux G1 et G2 de l'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 atteints de TDAH

L'étude de cohorte rétrospective de Park-Wyllie, incluant 61 409 patients enfants et adultes atteints de 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) atteints de TDAH

L'étude de cohorte rétrospective de Van Stralen, n'incluant que des enfants (âge < 18 ans) atteints de 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.

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

Premier auteur, année (pays)	Devis	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 cohorte rétrospective	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 %	Utilisateurs expérimentés MPH ER-C ^{MC} : 3 071/4 617 (67 %) hommes Concerta ^{MC} : 11 744/17 323 (68 %) 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 MPH-ER-C ^{MC} : 4 617 Concerta ^{MC} : 17 323 Nouveaux utilisateurs MPH-ER-C ^{MC} : 5 367 Concerta ^{MC} : 15 043	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 %	Nouveaux utilisateurs MPH ER-C ^{MC} : 3 181/5 367 (59 %) hommes Concerta ^{MC} : 8 798/15 043 (58 %) hommes	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)	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}
Van Stralen 2013 (Canada)	Étude de cohorte 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 réstabilisation 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}

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 cohorte rétrospectives 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 atteints de TDAH (tableau 10). La quantité d'études est limitée, mais la cohérence des résultats ainsi que l'impact clinique de l'intervention et la « généralisabilité » sont importants.

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

Tableau 10 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-C ^{MC}	Les adultes atteints de 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 atteints de 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 atteints de TDAH 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 atteints de TDAH 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 atteints de TDAH 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 atteints de TDAH 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

*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 I4 de l'annexe I.

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}, soit celle présentée ci-dessous.

Étude intitulée « Concerta (Methylphenidate)-To-Generic Switch Study » [Janssen Research & Development, 2017]

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si, après un ajustement pour les facteurs de confusion potentiels par stratification sur un score de propension et un ajustement pour une année de calendrier, l'issue clinique (endpoint) combinée diffère entre les participants qui passent de Concerta^{MC} aux versions génériques équivalentes et ceux qui passent de Concerta^{MC} à la version générique autorisée, consistant à :

1. revenir à Concerta^{MC},
2. changer l'utilisation de méthylphénidate à libération immédiate,
3. commencer un nouveau médicament contre le TDAH, ou
4. arrêter Concerta^{MC} ou le méthylphénidate à action prolongée (version générique autorisée ou versions génériques bioéquivalentes) qui était commencé à la date du début de l'étude.

Cette étude 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.

Puisque cette étude portait sur les données recherchées dans le cadre du présent projet et que les résultats n'en étaient pas publiés, l'INESSS a communiqué avec la compagnie pharmaceutique responsable de l'étude afin de savoir si des données préliminaires étaient disponibles. Malheureusement, le processus de publication n'était pas terminé.

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].

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.

Les T_{max} de toutes les versions génériques pour lesquelles des données sont disponibles (Novo-Methylphenidate ER-C^{MC}, Apo-Methylphenidate ER^{MC}, pms-Methylphenidate ER^{MC} et Methylphenidate OCR^{MC}) étaient plus courts et les $t_{1/2}$ étaient la plupart du temps plus longues, en comparaison des valeurs obtenues pour Concerta^{MC} [Apotex, 2016; Janssen, 2016; Pharmascience, 2016; Shram *et al.*, 2012]. 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 atteints de 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 [Apotex, 2016; Pharmascience, 2016; Schapperer *et al.*, 2015], et ce, autant avec les versions génériques qu'avec Concerta^{MC}.

Les données des paramètres pharmacocinétiques des versions génériques commercialisées au Canada semblent donc montrer que, même si elles ont été jugées bioéquivalentes par Santé Canada, aucune ne démontre un profil pharmacocinétique semblable à celui de Concerta^{MC},

que ce soit le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} [Shram *et al.*, 2012], l'Apo-Methylphenidate ER^{MC} [Apotex, 2016] ou le pms-Methylphenidate ER^{MC} [Pharmascience, 2016].

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 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.

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 atteints de 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 atteints de 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 cohorte 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 atteints de 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} et le pms-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-Methylphenidate ER-C^{MC} et Methylphenidate OCR^{MC}, tandis qu'il est inconnu pour les autres versions génériques (Apo-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate 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-Methylphenidate 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 %). 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-Methylphenidate ER-C^{MC}. Donc, dans cette publication, 82 % des effets indésirables étaient associés à Novo-Methylphenidate 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-Methylphenidate ER-C^{MC} que chez ceux prenant Concerta^{MC} [Park-Wyllie *et al.*, 2017].

Il faut noter que les effets indésirables de pms-Methylphenidate ER^{MC} et d'Apo-Methylphenidate 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.

Implications pour le système de santé

Bien que les versions génériques de Concerta^{MC} à l'étude satisfassent aux normes de bioéquivalence établies par Santé Canada, il existe des différences quant à certains paramètres pharmacocinétiques. Puisque les conséquences d'une déstabilisation de la maladie peuvent être considérables, 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].

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 atteints de 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 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.

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 permettent à l'INESSS d'en arriver aux conclusions suivantes :

Question 1 (pharmacocinétique)

- Les données des paramètres pharmacocinétiques des versions génériques commercialisées au Canada confirment que même si elles ont été jugées bioéquivalentes quant aux critères de C_{max} , d'ASC_{0-t} et d'ASC_{0-inf} par Santé Canada, aucune ne démontre un profil pharmacocinétique semblable à celui de Concerta^{MC}, car les T_{max} sont plus courts et les $t_{1/2}$ plus longues, que ce soit pour le Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} (niveau de preuve scientifique : faible), l'Apo-Methylphenidate ER^{MC} ou le pms-Methylphenidate ER^{MC} [Apotex, 2016; Janssen, 2016; Pharmascience, 2016; Shram *et al.*, 2012].

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} 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 atteints de TDAH (niveau de preuve scientifique : faible).
- Le passage de Concerta^{MC} à Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} amène une déstabilisation de l'état général des enfants atteints de 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 atteints de 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) amène une déstabilisation quant à l'état général, l'hyperactivité / impulsivité ainsi que l'inattention chez les enfants atteints de 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

atteints de TDAH est inconnue par rapport à celle de Concerta^{MC} (niveau de preuve scientifique : inconnu).

Question 3 (innocuité)

- Le nombre d'effets indésirables est parfois plus élevé chez les adultes atteints de 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 indubitablement sur leur innocuité. Les effets indésirables de ces versions génériques chez les adultes et les enfants atteints de TDAH par rapport à ceux de Concerta^{MC} sont inconnus.

Question 4 (persistance au traitement)

- Les adultes et les enfants atteints de 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).
- La persistance au traitement chez les adultes atteints de TDAH passés de Concerta^{MC} à Apo-Methylphenidate ER^{MC} ou à pms-Methylphenidate ER^{MC} est inconnue (Niveau de preuve : inconnu).
- Aucune donnée n'est disponible sur le passage de patients d'une des versions génériques de Concerta^{MC} à une autre version générique lorsque leur état est préalablement stabilisé.

RÉFÉRENCES

- 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. Disponible à : <https://myhealthbox.eu/en/medicine/apomethylphenidateer/3773269>.
- 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 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.
- 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, Angleterre : 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, Angleterre : 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, Angleterre : 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, Angleterre : 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.
- 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/abbreviatednewdrugapplicationandgenerics/ucm126389.htm>.
- Food and Drug Administration (FDA). Orange Book preface (37th edition) [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2017b. 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 : HAS; 2014. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2012570/fr/tdah-recommandations.

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, Q : 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/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=892&DemandePluginController%5Bonglet%5D=3&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dnovo-methylphenidate%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D3%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointeur%25255D%253D0&cHash=defba227fddf773190527f9e69347c9c.

Janssen. 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.
- 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.
- Orange Book. Orange Book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations [site Web]. Silver Spring, MD : Food and Drug Administration (FDA); 2017. Disponible à : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>.
- 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. Montréal, Qc : Pharmascience Inc.; 2016. Disponible à : <https://myhealthbox.eu/fr/m%C3%A9dicament/pmsmethylphenidateer/3842534>.
- 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.

- 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 A1 Liste des formulations de Concerta^{MC} 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
2413736	Pharmascience Inc.	pms-Methylphenidate ER ^{MC}	27 mg	2014-03-03
2413744	Pharmascience Inc.	pms-Methylphenidate ER ^{MC}	36 mg	2014-03-03
2413752	Pharmascience Inc.	pms-Methylphenidate ER ^{MC}	54 mg	2014-03-03
2315068	Teva Canada Limited	TEVA-Methylphenidate ER-C ^{MC} (NOVO-Methylphenidate ER-C ^{MC})	18 mg	2010-01-20
2315076	Teva Canada Limited	TEVA-Methylphenidate ER-C ^{MC} (NOVO-Methylphenidate ER-C ^{MC})	27 mg	2010-01-20
2315084	Teva Canada Limited	TEVA-Methylphenidate ER-C ^{MC} (NOVO-Methylphenidate ER-C ^{MC})	36 mg	2010-01-20
2315092	Teva Canada Limited	TEVA-Methylphenidate ER-C ^{MC} (NOVO-Methylphenidate ER-C ^{MC})	54 mg	2010-01-20

Tableau A2 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 [Orange Book, 2017]	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) [Orange Book, 2017]	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) [Orange Book, 2017]	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} .
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.

Date	Correspondance	Résumé ou état des faits
		Janssen fabrique également une version générique autorisée de Concerta^{MC}, commercialisée par Actavis dans le cadre d'un accord de licence 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 (AUC ₀₋₄ , AUC ₄₋₈ , AUC ₈₋₁₂). 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.
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.

Date	Correspondance	Résumé ou état des faits
		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 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 [Orange Book, 2017]	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	Orange Book [2017]	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 d'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)

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

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)
- CADTH/ACMTS (<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 (HQO) 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).

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)

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

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (published, consultation, development) (<https://www.nice.org.uk/guidance/>) (mot-clé : methylphenidate or 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 C1).

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 C2.
- 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 C1 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. - L'atteinte des objectifs d'intervention.	Impact très élevé ✓ L'impact clinique des résultats est très grand. Impact élevé ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important. 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	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

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
l'intervention.	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.

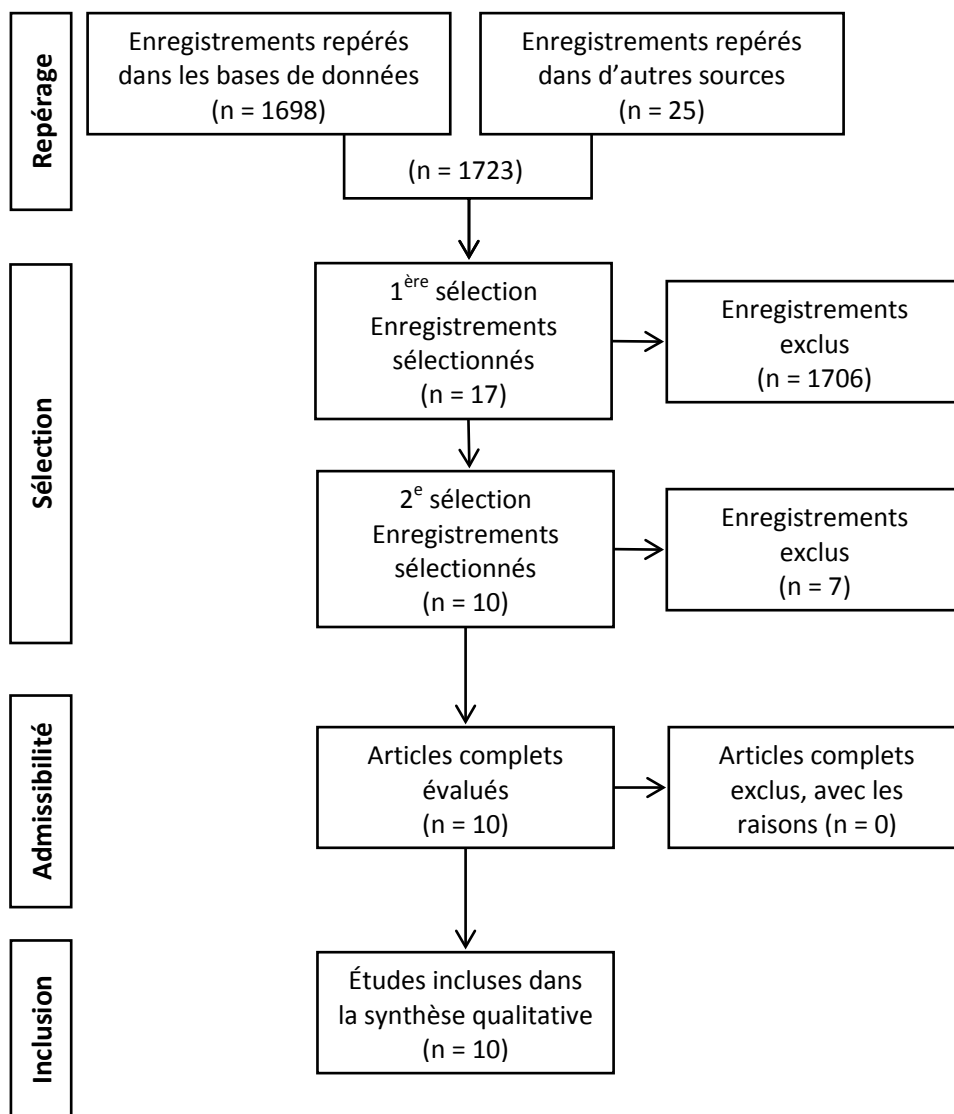
Tableau C2 Détermination du type d'étude le plus optimal pour les dimensions d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité

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 cohorte ; 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 cohorte ; Étude cas/témoin ; Essai clinique à répartition aléatoire.		

ANNEXE D

Sélection des études

Figure D1 Diagramme de flux



ANNEXE E

Liste et caractéristiques des études incluses

Tableau E1 Liste des études incluses dans la revue systématique de l'INESSS

Documents inclus	Spécificités	Type de publication	Identification
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.	Questions 2 et 3	ECRA croisé	Fallu 2016
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.	Questions 2 et 3	Étude de cohorte 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. Clin Ther 2016;38(8):1789-802.	Questions 2 et 4	Étude de cohorte 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. Clin Ther 2017;39(10):2006-23.	Question 3	Étude de cohorte 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). Pharmacol Res Perspect 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. Clin Ther 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. Paediatr Child Health 2013;18(2):70-3.	Questions 2, 3 et 4	Étude de cohorte rétrospective	Van Stralen 2013

Tableau E2 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

Tableau E3 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_en.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. <i>Pediatrics</i> 2011;128(5):1007-22.	Bonne	GPC	Wolraich <i>et al.</i> , 2011

ANNEXE F

Documents exclus de la 2^e sélection

Tableau F1 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. J Child Adolesc Psychopharmacol 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. Pharm Res 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. J Pharmacokinet Pharmacodyn 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. Paediatr Drugs 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 dexamethylphenidate and D,L-methylphenidate and placebo in a laboratory classroom setting. Psychopharmacol Bull 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 dexamethylphenidate versus placebo in schoolchildren with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 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. AAPS J 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. Pharm Res 2013;30(1):191-202.	Modèle pharmacocinétique qui présente des changements d'AUC, les valeurs d'AUC elles-mêmes ne sont pas présentées

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 G1 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
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 G2 Évaluation de la qualité méthodologique des études de cohorte 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 ».

ANNEXE H

Extraction des données des documents retenus

Tableau H1 Caractéristiques des documents retenus

Authors Years of Publication	Journal	Authors Country	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind
Questions 1 et 3								
Schapperer 2015 (Fast and Fed conditions)	Pharmacology Research & Perspectives	Germany and Canada	Canada (Québec)	IVH	The aim was to assess the bioequivalence of Sandoz methylphenidate OCR ^{MC} tablets (Sandoz [Methylphenidate] MPH OCR) with Concerta, a methylphenidate formulation indicated for the treatment of ADHD.	4-way	Yes	Open-label
Shram 2012	Clinical Therapeutics	Canada	Seem to be in Canada	Not mentioned	To characterize the <i>in vitro</i> dissolution and <i>in vivo</i> pharmacokinetic profiles of OROS-MPH, the reference product in this investigation, and a generic test product, MPH ER-C (the generic test product recently received regulatory approval in Canada) and MPH-SR (another MR product not considered bioequivalent to OROS-MPH).	Dissolution tests and single-center, single-dose, open-label, randomized, three-way crossover study	Yes	Open-label
Monographie Concerta ^{MC} 2016	Monograph	Canada	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Monographie Concerta ^{MC} 2016	Monograph	Canada	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Monographie Concerta ^{MC} 2016	Monograph	Canada	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Monograph Concerta ^{MC} 2016	Monograph	Canada	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Monographie pms- MPH ER ^{MC} 2016	Monograph	Canada	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Monographie pms- MPH ER ^{MC} 2016	Monograph	Canada	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Monographie Apo- MPH ER ^{MC} 2016	Monograph	Canada	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Monographie Apo- MPH ER ^{MC} 2016	Monograph	Canada	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Questions 2 et 3								
Fallu 2016	Therapeutic advances in psychopharmacology	Canada	Canada (Sherbrooke, Québec)	DIEX Research Inc.	To evaluate adult patient satisfaction when switched from a stable dose of Concerta ^{MC} to the same dose of the generic Novo-Methylphenidate ER-C.	Randomized, double-blind, cross-over, single center, phase IV trial consisted of two phases	Yes	Double-blind
Lally 2016	Clinical pediatrics	USA	USA	Medical University of South Carolina	To compare treatment effectiveness between equivalent doses of non-OROS MPH ER and OROS MPH ER among a	Clinical case series of children and adolescents	NA	NA

Authors Years of Publication	Journal	Authors Country	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind
					sample of children and adolescents with ADHD.	followed for ADHD		
Questions 2, 3 et 4								
Park-Wyllie 2016	Clinical therapeutics	Canada	Not mentioned	Data extracted from the public and private pay-direct drug plan databases of IMS Health Canada Inc. (IMS Brogan), which includes information on more than 15 million Canadians and >100 million prescriptions annually from the private sector	To conduct a population-based retrospective cohort study to examine whether the results of the previously published studies were also reflected in medication use patterns at a national population-level across Canada.	Retrospective cohort study	NA	NA
Van Stralen 2013	Paediatrics and Child Health (Canada)	Canada (Ontario)	Canada (Ontario)	Not identified, could be the JPM Van Stralen Medicine Professional Corporation	In Canada, Novo-MPH ER-C was approved as being bioequivalent to a current first-line treatment for ADHD, Concerta ^{MC} . The present practice review was undertaken to determine whether bioequivalence of these products translates into therapeutic equivalence.	Retrospective cohort study	NA	NA
Question 3								
Park-Wyllie 2017	Clinical Therapeutics	Canada (Ontario)	NA	Canadian Vigilance Adverse Reaction Online database for a 1-year period beginning 8 months after each product launch	Analysis 1: To determine the reporting rates of therapeutic failure adverse events with methylphenidate ER-C (generic product in Canada) relative to OROS methylphenidate. Analysis 2:, To conducte an in-depth review of the individual case safety reports (ICSRs) for therapeutic failure with methylphenidate ER-C, which had been reported to the Canadian health authority, to evaluate the temporal relationship of the drug-event reports, assess causality, and characterize the clinical features and clinical course of these events.	Retrospective cohort study	NA	NA

ADHD: attention-deficit/hyperactivity disorder; ER: extended release; MPH: methylphenidate; NA: not applicable; OCR: osmotic controlled release; OROS: osmotic controlled release oral system; SR: sustained-released.

Tableau H2 Médications utilisées dans les documents retenus

Authors Years of Publication	Dose	Single-Dose or Multiple-Dose	Formulation (Innovator)	Formulation (Generic)	Innovator Used	Innovator Pharmaceutical Company	Generic Pharmaceutical Company	With or Without Food	Washout (days)	IRB* and Protocol Approved	Regulation
Questions 1 et 3											
Schapperer 2015	3 fasting studies with 54-, 36- and 18-mg doses and 1 fed study with the 54-mg dose	SD	3 fasting studies with 54-, 36- and 18-mg doses of MTP and 1 fed study with the 54-mg dose	Sandoz MPH OCR ^{MC}	Concerta ^{MC}	Janssen-Cilag	Sandoz	Fast	7	Yes	GLP for analysis
								Fed	7	Yes	GLP for analysis
Shram 2012	OROS: 54 mg MPH ER-C: 54 mg MPH-SR: 3x20mg	SD	Concerta ^{MC} 54 mg	Generic MPH ER- C ^{MC} : 54 mg Ritalin MPH-SR: 3x20mg	Concerta ^{MC}	Janssen-Ortho	MPH ER-C: Teva Canada MPH-SR: Novartis Pharmaceuticals	Fast	From 3 to 14 days	Yes	GCP and validated method of analysis
FOI - ALZA Corporation 2003	18 mg	SD	Concerta ^{MC} 18 mg	Concerta ^{MC} is compared to MPH IR 5 mg	Concerta ^{MC}	Manufactured by ALZA Corporation	NA	NAv	NAv	NAv	NAv
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Enfants	18, 36, 54 mg	SD de 18, 36 et 54 mg	Concerta ^{MC}	NA	Concerta ^{MC}	Janssen Inc.	NA	NA	NA	NA	Canada
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Adolescents (état d'équilibre)	36, 54 et 72 mg	MD, car état d'équilibre	Concerta ^{MC}	NA	Concerta ^{MC}	Janssen Inc.	NA	NA	NA	NA	Canada
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Adultes	18, 5 TID, 54, 72 mg	SD de 18, 54 et 72 mg et une fois de 5mg TID	Concerta ^{MC}	NA	Concerta ^{MC}	Janssen Inc.	NA	NA	NA	NA	Canada
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Adultes (état d'équilibre)	54 et 72 mg	MD, car état d'équilibre	Concerta ^{MC}	NA	Concerta ^{MC}	Janssen Inc.	NA	NA	NA	NA	Canada
Monographie pms-MPH ER ^{MC} 2016 (54mg, fast)	54 mg	SD de 54 mg	Concerta ^{MC}	pms- Methylphenidate ER	Concerta ^{MC}	Janssen-Ortho Inc.	Pharmascience	Fast	NA	NA	Canada
Monographie pms-MPH ER ^{MC} 2016 (54mg, fed)	54 mg	SD de 54 mg	Concerta ^{MC}	pms- Methylphenidate ER	Concerta ^{MC}	Janssen-Ortho Inc.	Pharmascience	Fed	NA	NA	Canada
Monographie Apo-MPH ER ^{MC}	18, 54 mg	SD of 54 mg or 18 mg	Concerta ^{MC}	Apo- Methylphenidate	Concerta ^{MC}	Janssen-Ortho Inc.	Apotex	Fast	NA	NA	Canada

Authors Years of Publication	Dose	Single-Dose or Multiple-Dose	Formulation (Innovator)	Formulation (Generic)	Innovator Used	Innovator Pharmaceutical Company	Generic Pharmaceutical Company	With or Without Food	Washout (days)	IRB* and Protocol Approved	Regulation
2016 (18, 54mg, fast)				ER ^{MC}							
Monographie Apo-MPH ER ^{MC} 2016 (18, 54mg, fed)	18, 54 mg	SD of 54 mg or 18 mg	Concerta ^{MC}	Apo- Methylphenidate ER ^{MC}	Concerta ^{MC}	Janssen-Ortho Inc.	Apotex	Fed	NA	NA	Canada
Questions 2 et 3											
Fallu 2016	Daily dose (36–90 mg)*	NA	Concerta ^{MC}	Novo-MPH ER- C ^{MC}	Concerta ^{MC}	Janssen Inc.	Novopharm Limited, Canada	NA	No washout period between the treatment change	Yes	ICH on GCP
Lally 2016	Compared same dose but doses not mentioned	NA	OROS system	Non-OROS	Concerta ^{MC} or Actavis authorized generic	Actavis	Mallinckrodt and Kremers (confirmed by the author)	NA	NA	Yes	NA
Questions 2, 3 et 4											
Park-Wyllie 2016	Not mentioned	NA	Concerta ^{MC}	Novo-MPH ER- C ^{MC}	Concerta ^{MC}	Janssen Inc.	Teva Canada	NA	NA	NA	NA
Van Stralen 2013	Concerta: Mean: 48,8+/-17,3 (range: 18,0-90,0) Novo-MPH ER-C: Mean: 53,0+/-18,1 (range: 27,0-108,0)	NA	Concerta ^{MC}	Novo-MPH ER- C ^{MC}	Concerta ^{MC}	Janssen Inc., Canada	Novopharm Limited, Canada	NA	NA	NA	NA
Question 3											
Park-Wyllie 2017	NA	NA	Concerta ^{MC}	Novo-MPH ER- C ^{MC} and MPH ER ^{MC} (USA)	Concerta ^{MC}	Janssen Inc., Canada	Novo-MPH ER- C ^{MC} : Novopharm Limited, Canada MPH ER ^{MC} (USA): Mallinckrodt Inc.	NA	NA	NA	NA

ER: extended release; GCP: good clinical practices; ICH: International Conference on Harmonization; IRB: Institutional Review Board; MD: multiple-dose; MPH: methylphenidate; NA: not applicable;
OCR: osmotic controlled release; OROS: osmotic controlled release oral system; SD: single-dose; TID: three times a day.

* After screening, eligible adults were randomized in a 1:1 ratio to 3 weeks of treatment with Concerta^{MC} at their current daily dose (36–90 mg), or to generic Novo-MPH ER-C. After the first 3-wk treatment period, patients were crossed over to receive the other treatment for an additional 3 wks. There was no washout between the two treatment periods. Patients were assessed at baseline at the end of each 3-wk period of the study. The total study duration was 6–7 weeks from screening visit

Tableau H3 Populations des documents retenus

Authors Years of Publication	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m ²)	Number of Subjects who completed the study	Matrix	Analysis
Questions 1 et 2									
Schapperer 2015 (Fast conditions)	Healthy Caucasian male volunteers were enrolled; all were aged between 18 and 55 years, were non-smokers and had a Body Mass Index (BMI) of 19–27 kg/m ² , with no significant illness or clinically significant abnormal findings during screening.	Other exclusion criteria included known history of allergic reactions to MPH, and participation in another clinical trial within a period of 30 days prior to the first dose of study medication.	Healthy subjects	54 mg: 37+/-11 36 mg: 34+/-11 18 mg: 33+/-10	NAv	54, 36, and 18 mg fasting: 24.2, 24.2, 24.0	24 (18mg: 24; 36mg: 22)	EDTA K2 plasma	LCMSMS chiral method
Schapperer 2015 (Fed conditions)				54 mg: 36+/-11	NAv	54 mg fed: 23.9	21		
Shram 2012	Subjects were healthy male and female volunteers aged 18 to 45 years, inclusive, with body mass index between 18.0 and 30.0, inclusive, and weight not less than 50.0 kg. Eligibility was assessed on the basis of medical history, clinical examination, laboratory screening results (including hematologic and biochemical blood tests, and urinalysis), vital signs (including systolic and diastolic blood pressures within 90 to 140 mm Hg and 50 to 90 mm Hg, respectively), and 12-lead ECG.	Subjects were excluded if any of the following conditions applied: diagnosis of current substance dependence (excluding nicotine), according to the DSMMD criteria, or receiving treatment for substance abuse or dependence; history of documented or suspected psychiatric illness; history of malignant disease; clinically significant hematologic, endocrine, cardiovascular, renal, hepatic, gastrointestinal, or neurologic disease; history of glaucoma or eye injury; pregnancy or lactation; or positive results of a urine drug screen or alcohol breath test at admission to treatment visits. (If concentrations were stable or decreasing, a positive result for THC or benzodiazepines was permissible because of their long elimination t _{1/2} .) Subjects were required to abstain from alcohol and grapefruit products for 48 hours, and caffeine for 6 hours before and until the end of each treatment session. Subjects were asked to refrain from use of all drugs (prescription, non prescription, herbal medications, and recreational drugs) except hormonal contraceptives for the duration of the study.	Healthy male and female subjects	Mean age approximately 33 years	Male (71%)	Between 21.1 and 29.6	24	Plasma	LCMSMS (chiral)
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Enfants	NAv	NAv	Enfants (dose unique)	7-12	NAv	NAv	13	NAv	NAv
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Adolescents (état d'équilibre)	NAv	NAv	Adolescents (état d'équilibre)	13-16	NAv	NAv	72 mg : 6 36mg : 10 54 mg : 8	NAv	NAv
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Adultes	NAv	NAv	Adultes (dose unique)	NAv	NAv	NAv	18 mg : 36 5mg TID : 35 54mg : 25 72mg : 25	NAv	NAv
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Adultes (état d'équilibre)	NAv	NAv	Adultes (état d'équilibre)	NAv	NAv	NAv	54mg: 25 72mg: 25	NAv	NAv

Authors Years of Publication	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m ²)	Number of Subjects who completed the study	Matrix	Analysis
Monographie pms-MPH ER ^{MC} 2016 (54mg, fast)	NAv	NAv	Volontaires de sexe masculin (non mentionné si adultes)	NAv	100% males	NAv	20	NAv	NAv
Monographie pms-MPH ER ^{MC} 2016 (54mg, fed)	NAv	NAv	Volontaires de sexe masculin (non mentionné si adultes)	NAv	100% males	NAv	20	NAv	NAv
Monographie Apo-MPH ER ^{MC} 2016 (18, 54mg, fast)	NAv	NAv	Healthy male and female volunteers	NAv	Males and females	NAv	54 mg: 17 18 mg: 23	NAv	NAv
Monographie Apo-MPH ER ^{MC} 2016 (18, 54mg, fed)	NAv	NAv	Healthy male and female volunteers	NAv	Males and females	NAv	54 mg: 16 18 mg: 16	NAv	NAv
Questions 2 et 3									
Fallu 2016	A total of 20 eligible adult patients (aged 18–55 years) with a primary diagnosis of adult ADHD, based on criteria outlined in the DSM-IV and confirmed via clinical interview and questionnaires, were included in the study. Patients must have been taking Concerta ^{MC} for more than 3 months, with a stable dose ranging from 36 to 90 mg, for at least 4 weeks, and have had a significant clinical benefit at the screening visit (CGI-Severity ≤3).	Any clinically unstable comorbid psychiatric condition including: acute mood disorder, schizophrenia, bipolar disorder, OCD and personality disorder; a diagnosis of substance use disorder (abuse/ dependence, excluding nicotine and caffeine) according to DSM-IV criteria within 6 months prior to screening; marked anxiety, tension, aggression or agitation; autism or Asperger's syndrome; history of Tourette's syndrome and/or presence of motor tics; hyperthyroidism, myocardial infarction or stroke in the 6 months prior to the screening; history or current seizure disorder, glaucoma or uncontrolled hypertension; angina pectoris or cardiac arrhythmias; current clinically significant gastrointestinal problems including severe narrowing of the gastrointestinal tract; current intake of other medication for ADHD, including but not limited to other psychostimulants, atomoxetine, modafinil or bupropion; current intake of benzodiazepines, antihistamines, dextromethorphan; or initiation of an ADHD-specific behavioral therapy within 8 wks before the screening. Subjects were excluded from the study if they presented with comorbid condition or risk of suicide.	Adults with ADHD	median: 45,5 (range 25-53 years)	11 female patients and 9 male patients (45% males)	NA	20 subject enrolled, but 14 completed the study (6 (30%) withdrew prematurely during the treatment period; 4 in the Concerta®/ Novo-MPH group and 2 in the Novo- MPH/ Concerta® group)	NA	NA
Lally 2016	Patients who were prescribed Concerta ^{MC} but received a generic formulation.	Not mentioned	64% received a diagnosis of ADHD— Combined Type,	mean = 132.1 mths, +/- 26.8 mths (range: 8 yrs 6 mths - 16 yrs 2 months)	57% males 43% female	NA	14	NA	NA

Authors Years of Publication	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m ²)	Number of Subjects who completed the study	Matrix	Analysis
			36% received a diagnosis of ADHD—Predominantly Inattentive Type.						
Questions 2, 3 et 4									
Park-Wyllie 2016	The authors established a cohort of adult and pediatric patients who had been taking OROSs methylphenidate before May 1, 2010, to create an OROSs methylphenidate-experienced cohort. The date of May 1, 2010, was chosen because Novo-Methylphenidate ER-C became available on the first Canadian provincial formulary for generic substitution in late April 2010. This enabled a comparison of the effect of either switching to Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC} or continuing to take OROSs methylphenidate after the start of reimbursement for methylphenidate ER-C ^{MC} on provincial drug formularies. Patients with at least one claim for OROSs methylphenidate or Novo-Methylphenidate ER-C ^{MC} between May 1, 2010, and June 30, 2012, were initially selected.	The cohort was restricted to individuals with medication records 1 year before the cohort entry date through 2.5 years after the cohort entry date to select patients who were active in either the IMS Brogan Public Drug Plan Databases or the IMS Private-Pay Direct Drug Plans Database through-out the follow-up period, thus allowing the capture of all prescriptions filled by patients during the study period within the irrespective drug plans.	Pediatric and adult populations with ADHD taking once-daily ER MPH medications	OROS MPH-experienced cohort: OROS: ≤12y: 42% 13-18y: 39% ≥19y: 19% MPH ER-C: ≤12y: 37% 13-18y: 37% ≥19y: 26% New-user naive cohort: OROS: ≤12y: 40% 13-18y: 24% ≥19y: 35% MPH ER-C: ≤12y: 27% 13-18y: 22% ≥19y: 51%	OROS MPH-experienced cohort: OROS: 11 744/17 323 (68%) males MPH ER-C: 3 071/4 617 (67%) males New-user naive cohort: OROS: 8 798/15 043 (58%) males MPH ER-C: 3 181/5 367 (59%) males	NA	61,409 patients*	NA	NA
Van Stralen 2013	ADHD patients 5 to 18 years of age, who were prescribed OROS-MPH from May 1 to November 27, 2010. Patients were included if they met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition criteria for ADHD (any type) diagnosed by history, psychiatric examination, questionnaires completed by parents and school, the Swanson, Nolan and Pelham (SNAP) behavioural rating scale, and examination of report cards. Patients also had to be controlled on a stable dose of OROS-MPH for at least one month without significant adverse experiences. The final inclusion criterion was that patients were able to be monitored regularly in clinic or were available to be contacted by telephone.	Patients were excluded if it was not possible, from the clinical chart, to determine whether the patient had been switched to a generic medication and the parent/legal guardian was unable to be contacted by telephone.	Pediatric population with ADHD	OROS: 10,9+/- 3,1 (range: 5-17) Novo-MPH ER-C: 11,3+/-2,6 (range: 5-16)	OROS: males: 83 (83%) females: 17 (17%) Novo-MPH ER-C: males: 42 (79%) females: 11 (21%)	NA	153 patients**	NA	NA

Authors Years of Publication	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m ²)	Number of Subjects who completed the study	Matrix	Analysis
Question 3									
Park-Wyllie 2017	The Canadian Vigilance Adverse Reaction Online Database was searched for adverse event reports associated with methylphenidate ER-C, including all relevant synonyms. The reporting period used to analyze data on methylphenidate ER-C and OROS methylphenidate was defined as the 1-year period beginning 8 months following the respective market approvals of these products in Canada.	Not mentioned	Pediatric and adult	1 st analysis: Médiane: 12 ans (étendue : 10–15 ans). 2 nd analysis : 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 patients	1 st analysis: 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 %) 2 nd analysis : Novo-MPH ER-C ^{MC} : femme : 57 (24,8 %) homme : 173 (75.2 %) MPH ER ^{MC} : femme: 38 (33 %) hommes: 64 (56 %) inconnu : 12 (11 %)	Not mentioned	1st analysis : MPH ER-C (total de 75 patients) : 45 enfants, 13 adultes et 17 d'âge inconnu Concerta ^{MC} : 12 enfants 2 nd analysis : MPH ER-C : 230 patients MPH ER ^{MC} : 100 patients	NA	NA

ADHD: attention-deficit/hyperactivity disorder; BMI: Body Mass Index; DSMMD: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4e Edition); ER: extended release; MPH: methylphenidate; mth: month; NA: not applicable; NAv: not available; OROS: osmotic controlled release oral system; THC: tetrahydrocannabinol; wk: week; yr: year.

* The authors identified 61,409 patients from Canadian public and private prescription databases who filled a prescription for either OROSs methylphenidate or methylphenidate ER-C from May1, 2010, through June 30, 2012, for whom there were medication records during the 12 months before the cohort entry date and 2.5 years after the cohort entry date. After excluding prior ADHD treatments, 21,940 patients remained in the OROSs methylphenidate–experienced population and 20,410 patients remained in the new user treatment-naïve population.

** 162 patients who were prescribed and adequately controlled on OROS-MPH. 9 patients were excluded because it was not known whether they had received Novo-MPH ER-C. Of the remaining 153 patients, 53 were switched to Novo-MPH ER-C and 100 remained on OROS-MPH.

Tableau H4 Conclusions des auteurs, conflits d’intérêts et limites des documents retenus

Authors Years of Publication	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
Questions 1 et 3				
Schapperer 2015 (Fast conditions)	Sandoz MPH OCR ^{MC} was shown to be bioequivalent to Concerta ^{MC} in terms of rate and extent of absorption when administered as a single dose of one extended-release tablet of 54, 36, or 18 mg under fasting conditions and at a dose of 54 mg under fed conditions.	Potential	Sandoz Development Center Holzkirchen	Not mentioned
Schapperer 2015 (Fed conditions)	Sandoz MPH OCR ^{MC} was shown to be bioequivalent to Concerta ^{MC} in terms of rate and extent of absorption when administered as a single dose of one extended-release tablet of 54, 36, or 18 mg under fasting conditions and at a dose of 54 mg under fed conditions.	Potential	Sandoz Development Center Holzkirchen	Not mentioned
Shram 2012	Dissolution and plasma concentration–time profiles for MPH ER-C differ from those for OROS-MPH. The in vitro and in vivo release profiles of MPH ER-C are similar to those of MPH-SR. MPH ER-C did not seem to exhibit the multiphasic profile of OROS–MPH, but had an earlier peak and faster elimination. Inclusion of pAUC is recommended as a criterion for assumed bioequivalence for agents with multiphasic MPH-MR formulations.	Potential	Two authors were employees of Janssen Inc. Canada and one was consultant for Janssen Inc. Canada	Not mentioned
Janssen Inc. Monograph (revision 2016)	NA	Potential	Janssen Inc.	NA
Pharmascience Monograph (revision 2016)	NA	Potential	Janssen Inc.	NA
Apotex Monograph (revision 2016)	NA	Potential	Janssen Inc.	NA
Questions 2 et 3				
Fallu 2016	Adult ADHD subjects treated with a stable dose of Concerta^{MC} were more satisfied in terms of efficacy and side effects than those receiving an equivalent dose of the generic version Novo-MPH ER-C. These results were also supported by the physician-reported CGI outcomes. All subjects elected to return to treatment with Concerta^{MC} at the conclusion of the trial. The results of this trial suggest that subjects that are stable on Concerta^{MC} should not be switched to a generic medication. However, this conclusion cannot be generalized to a drug naïve population or to subjects not already stabilized on Concerta^{MC}. The BE guidance document is considered a valuable socioeconomic strategy to improve the balance between cost and benefit of treatments and this is applicable to the vast majority of generic products. The guidance has been reviewed in 2012 [Health Canada, 2012a, 2012b], however the generic Novo-MPH ER-C was evaluated as bioequivalent to Concerta^{MC} using the traditional C_{max}/AUC formula meaning that the concept of delivery system (matrix) was not a part of the equation. These outcomes suggest the process by which health authorities decide on bioequivalence might need to be reassessed. Given that we found very clear differences between the generic and the branded Concerta^{MC} one might want to consider the risk of substitution, in relation to potential morbidity and mortality risk versus simply	The first author is member of the advisory board for Janssen and other pharmaceutical companies	No specific grant	The number of subjects is also too small to draw definite conclusions and a larger head-to-head trial is needed to confirm this trend. Yet, the fact that the results are so powerful despite a small number of subjects gives strong evidence that those products are quite different.

Authors Years of Publication	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
	lowered cost of the generic product versus the branded drug. The authors suggest no substitution of Concerta ^{MC} with the generic. Further investigation of these differences both in terms of generic and the branded Concerta ^{MC} , as well as other branded versus generic agents, is clearly warranted.			
Lally 2016	This assessment lends empirical data in support of FDA concerns regarding the therapeutic equivalence of non-OROS versus OROS methylphenidate ER for the treatment of ADHD. Patients with both the Combined Type and the Predominantly Inattentive Type demonstrated persistent and clinically significant symptoms of ADHD when prescribed non-OROS. Significant symptom reduction was established when medication was changed to OROS at the same dosage. These findings offer important information for physicians who care for children and adolescents with ADHD. Prescribers should be aware of the different formulations of Concerta ^{MC} (OROS vs. non-OROS) and make sure their patients receive OROS methylphenidate (Concerta ^{MC} or the authorized generic from Actavis).	No potential conflicts of interest	No financial support	First, the sample was one of convenience, comprised of patients followed in an outpatient setting. All clinical and treatment decisions in this clinical case series were made as part of routine patient care. The results would be strengthened by a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. Second, the small sample size may have mitigated significant effects that might have occurred in a larger sample. Nonetheless, results were significant beyond the established .05 level.
Questions 2, 3 et 4				
Park-Wyllie 2016	The authors compared OROSs methylphenidate a branded methylphenidate ER product and methylphenidate ER-C, a generic product that uses the branded product as the reference product for market approval in Canada, to examine whether the results of previous clinical studies that raised concerns regarding the therapeutic equivalence of the branded and generic products were reflected at a Canadian population-level. Because these products have been determined to meet Health Canada's current bioequivalence standards and are used interchangeably in several provinces, they were expected to be used by patients in a similar manner. However, we identified striking differences in how the medications were used by patients in the real-world setting. Future studies should examine the underlying reasons why patients taking methylphenidate ER-C have different persistence and treatment-switching patterns from OROSs methylphenidate and the extent to which the known differences in the concentration-time profiles for these products correlate to observed differences in medication use patterns. Further research should also focus on whether the initial cost-savings generated from provincial and private drug substitution policies are offset by downstream increases in physician visits and pharmacy visits that result from additional treatment monitoring, treatments switching, and non-persistence to medications.	Potential The first author is working for Janssen Inc. and others have received grant funding from Janssen and other pharmaceutical companies.	Funded by Janssen Inc.	Our study had a number of limitations. Because we were analyzing an administrative dataset, we were not able to determine why patients persisted with OROSs methylphenidate treatment to such a greater extent than methylphenidate ER-C. Although we controlled for several key covariates, administrative claims databases lack information on a number of potentially important confounding variables that we were not able to adjust for, such as certain comorbidities, disease severity, social-behavioral and family supports, and socioeconomic status. As such, it is possible that unobserved differences in the patient groups may explain some of the study results. We were unable to identify a suitable control group in which to replicate the study and test the specificity of our design and analysis. Although we initially looked at branded atomoxetine [†] and generic atomoxetine as a potential control, its lack of provincial reimbursement and small sample numbers did not make it a suitable comparison. Prescription refill data are a proxy measure for medication use and may not fully reflect actual medication use, although refill data are frequently used to examine duration and consistency of medication use overtime, are generally associated with high specificity, and can be helpful in identifying those not consuming the medication at all. The definition we used for persistence, which followed the anniversary model definition, was a reasonable metric for the purposes of our study; however, it was not likely to have captured granular medication changes during the study follow-up period. For example, temporary switches from index drug to another ADHD medication with a subsequent return to the original index drug before the anniversary date during the persistence follow-up would not have been captured and the patients in this scenario would have been categorized as persistent. Another product found to be bioequivalent to OROSs methylphenidate by Health Canada and manufactured by Pharmascience became available in February 2014 (after our study index period) and was not included in our study. Thus, the results of this study apply only to the methylphenidate ER-C product made by Teva and cannot be extrapolated to the products hold by Pharmascience in Canada.
Van Stralen 2013	It is important that both patients and prescribers are aware what their patients are actually taking to ensure optimal management and, hence, the optimal functioning of individuals with ADHD. Furthermore, Canadian requirements for bioequivalence may not be sufficient for complex release medications such as OROS-MPH. A recent United States Food and Drug Administration panel recommended partial AUC criteria for some modified-release products, including modified release MPH. Inclusion of such criteria for bioequivalence may better translate into therapeutic equivalence.	Potential	Funded by a grant from Janssen Inc.	The retrospective design of the present study did pose some limitations; however, it involved a relatively large sample size and the differences with respect to destabilization in the two groups were substantial. Another strength of the study was that it examined true clinical patients rather than 'pure' patients, which are often used in randomized controlled trials.

Authors Years of Publication	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
Question 3				
Park-Wyllie 2017	Pharmacovigilance studies using spontaneous reporting data have known limitations; however, these reporting systems remain an essential source of information for regulatory authorities in identifying evolving safety signals. The results of the present study are consistent with a growing literature pointing to a potential safety issue with the methylphenidate ER-C generic product. Taken together, this information suggests that an investigation should be conducted by Health Canada to evaluate the potential differences between methylphenidate ER-C and OROS methylphenidate. If important differences between branded and generic products are identified, such differences would further suggest that the bioequivalence metrics currently used to support the interchangeability of OROS methylphenidate with methylphenidate ER-C may not be adequate.	Some authors are employees of Janssen Inc Canada or have received grant funding, speaker/advisory board fees, consulting fees, or travel funding pharmaceuticals.	Funded by Janssen Inc Canada	The authors mentioned the limits related to the comparison between Canadian and American data. The period of data for the comparison is not the same for the generic versions and the Concerta ^{MC} . The two cohorts compared are not equivalent.

ADHD: attention-deficit/hyperactivity disorder; AUC: area under the curve; C_{max}: maximal concentration; ER: extended release; FDA: Food and Drug Administration; MPH: methylphenidate; NA: not applicable; OCR: osmotic controlled release; OROS: osmotic controlled release oral system; pAUC: partial area under the curve; SR: sustained-released.

Tableau H5 Paramètres pharmacocinétiques des documents retenus et des monographies (Question 1)

Authors Years of Publication	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Dose	C _{MAX} (Innovator) (ng/mL)	C _{MAX} (Generic)	C _{MAX} (Ratio) (%)	AUC _{0-T} (Innovator) (mean+/-SD)	AUC _{0-T} (Generic) (mean+/-SD)	AUC _{0-T} (Ratio) (%)	AUC _{0-inf} (Innovator) (ng, hour/mL) (mean+/-SD)	AUC _{0-inf} (Generic) (mean+/-SD)	AUC _{0-inf} (Ratio) (%)	T _{MAX} (Innovator) (h) (mean+/-SD)	T _{MAX} (Generic) (h) (mean+/-SD)	T _{1/2} (Innovator) (h) (mean+/-SD)	T _{1/2} (Generic) (h) (mean+/-SD)
Schapperer 2015 (Fast conditions)	22	24	54, 36 and 18mg	dose 54 mg: 12,11+/-2,95 36 mg: 8,39+/- 2,61 18 mg: 3,76+/- 0,77	dose 54 mg: 10,89+/-2,09 36 mg: 7,94+/- 2,79 18 mg: 3,62+/- 0,81	54 mg: 90,96(IC90%:84,9 4-97,40) 36 mg: 93,69(IC90%: 87,31-100,54) 18 mg: 96,08 (IC90%: 89,24- 103,44)	dose 54 mg: 121.43+/-27.00 36 mg: 94,92+/- 32,85 18 mg: 41,54+/- 9,90	dose 54 mg: 116,70+/-26,52 36 mg: 89,37+/- 34,31 18 mg: 39,89+/- 10,23	54 mg: 95,95 (IC90%: 92,68- 99,33 36 mg: 93,45 (IC90%: 90,27- 96,73 18 mg: 95,83 (IC90%: 92,99- 98,76)	dose 54 mg: 125,36+/-28,12 36 mg: 99,91+/- 36,19 18 mg: 43,07+/- 10,58	dose 54 mg: 121,98+/-28,07 36 mg: 95,72+/- 38,98 18 mg: 41,52+/- 10,64	54 mg: 97,12 (IC90%: 94,12- 100,21) 36 mg: 94,91 (IC90%: 91,51- 98,44) 18 mg: 96,35 (IC90%: 93,64- 99,13)	dose 54 mg: 6,96+/-1,56 36 mg: 7,32+/- 1,49 18 mg: 6,42+/- 1,49	dose 54 mg: 5,81+/-1,01 36 mg: 5,70+/- 1,04 18 mg: 5,65+/- 0,76	dose 54 mg: 3,88+/-0,46 36 mg: 4,32+/- 0,64 18 mg: 3,94+/- 0,46	dose 54 mg: 4,36+/-0,55 36 mg: 4,85+/-0,93 18 mg: 4,25+/-0,43
Schapperer 2015 (Fed conditions)			54mg	13.35+/-4.04	12.55+/-3.36	54mg: 94,88(IC90%: 86,54-104,02)	148.57+/-47.73	141.02+/-43.11	54 mg: 95,30 (IC90%: 90,26- 100,62)	154.38+/-51.61	148.92+/-47.46	54 mg: 96,91 (IC90%: 92,12- 101,95)	8.19+/-2.64	5.17+/-0.64	3.79+/-0.52	4.52+/-0.92
Shram 2012	20	24	OROS: 54mg MPH ER-C: 54 mg MPH-SR: 3x20mg	14,3+/-29,4	MPH ER-C: 14,8+/-37,6 MPH-SR: 17,3+/- 37,7	MPH ER-C vs. OROS-MPH: 103,7 (range: 96,8-111,2) MPH ER-C vs. MPH-SR: 85,5 (range: 79,8- 91,6)	138+/-38,8	t=24h MPH ER-C: 137+/-45,7 MPH-SR: 135+/- 40,3	MPH ER-C vs. OROS-MPH: 99,4 (range: 94,5- 104,5) MPH ER-C vs. MPH-SR: 101,3 (range: 96,3- 106,6)	142+/-40,7	MPH ER-C: 144+/-46,1 MPH-SR: 138+/- 40,9	MPH ER-C vs. OROS-MPH: 101,2 (range: 96,0-106,6) p=0,711 MPH ER-C vs. MPH-SR: 104,7 (range: 99,4-110,3) p= 0,146	6 (range: 5,5-7)	MPH ER-C: 4 (range: 3-5) MPH ER-C vs. OROS-MPH: <0,001 MPH-SR: 4 (range: 3-5) MPH ER-C vs. MPH-SR: p=0,903	3,91+/-15,7	MPH ER-C: 4,70+/- 24,4 MPH ER-C vs. OROS-MPH: ratio: 121,0 (range: 112,7-130,0) p=<0,0001 MPH-SR: 3,70+/- 15,1 MPH ER-C vs. MPH- SR: ratio: 127,3 (range: 118,6- 136,8) p=<0,001
Monographie Concerta ^{mc} 2016 Enfants	NAv	NAv	18, 36, 54 mg	18mg: 6,0+/-1,3 36mg: 11,3+/-2,6 54mg: 15,0+/-3,8	NA	NA	t=11,5h 18mg: 50,4+/- 7,8 36mg: 87,7+/- 18,2 54mg: 121,5+/- 37,3	NA	NA	NAv	NA	NA	18mg: 9,4+/- 0,02 36mg: 8,1+/- 1,1 54mg: 9,1+/- 2,5	NA	Not available	NA
Monographie Concerta ^{mc} 2016 Adolescents (état d'équilibre)	NAv	NAv	36, 54 et 72 mg	36mg: 9,9+/-5,5 54mg: 12,8+/-3,4 72mg: 17,8+/-4,5	NA	NA	NA	NA	NA	36mg: 112+/- 55,9 54mg: 141+/- 34,3 72mg: 186+/- 33,9	NA	NA	36mg: 7,0+/- 2,1 54mg: 6,8+/- 1,7 72mg: 7,0+/- 1,8	NA	36mg: 4,3+/-2,0 54mg: 3,6+/-0,5 72mg: 3,5+/-0,5	NA

Authors Years of Publication	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Dose	C _{MAX} (Innovator) (ng/mL)	C _{MAX} (Generic)	C _{MAX} (Ratio) (%)	AUC _{0-T} (Innovator) (mean+/-SD)	AUC _{0-T} (Generic) (mean+/-SD)	AUC _{0-T} (Ratio) (%)	AUC _{0-inf} (Innovator) (ng, hour/mL) (mean+/-SD)	AUC _{0-inf} (Generic) (mean+/-SD)	AUC _{0-inf} (Ratio) (%)	T _{MAX} (Innovator) (h) (mean+/-SD)	T _{MAX} (Generic) (h) (mean+/-SD)	T _{1/2} (Innovator) (h) (mean+/-SD)	T _{1/2} (Generic) (h) (mean+/-SD)
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Adultes	NAv	NAv	18, 5 TID, 54, 72 mg	18mg: 3,7+/-1,0 5mg:TID: 4,2+/- 1,0 54mg:12,03+/- 3,54 72mg: 17,12+/- 5,8	NA	NA	NA	NA	NA	18mg: 41,8+/- 13,9 5mg:TID: 38,0+/- 11,0 54mg: 130+/- 32,4 72mg: 196+/- 65,7	NA	NA	18mg: 6,8+/- 1,8 5mg:TID: 6,5+/- 1,8 54mg: 6 (1-10) 72mg: 6 (5-10)	NA	18mg: 3,5+/-0,4 5mg:TID: 3,0+/- 0,5 54mg: 3,58+/- 0,629 72mg: 3,57+/- 0,617	NA
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Adultes (état d'équilibre)	NAv	NAv	54 et 72 mg	54mg: 12,45+/- 2,84 72mg: 16,12+/- 4,60	NA	NA	NA	NA	NA	54mg: 139+/- 33,6 72mg: 185+/- 49,0	NA	NA	54mg: 6 (1-10) 72mg: 6 (5-8)	NA	54mg: 3,60+/- 0,844 72mg: 3,63+/- 0,49	NA
Monographie pms-MPH ER ^{MC} 2016 (54mg, fast)	NAv	NAv	54 mg	13,538+/-29,5	11,538+/-39,9	83,44 (IC90%: 78,54-88,65) (geometric)	133,509+/-29,7	122,001+/-29,8	91,03 (IC90%: 88,08-94,07) (geometric)	137,799+/-30,2	130,821+/-30,1	94,62 (IC90%: 91,81-97,52) (geometric)	7,50 (range: 5,50-9,00)	6,00 (range: 5,50- 12,00)	3,90+/-12,8	4,68+/-25,3
Monographie pms-MPH ER ^{MC} 2016 (54mg, fed)	NAv	NAv	54 mg	12,932+/-33,3	12,505+/-35,3	96,79 (IC90%: 89,80-104,33) (geometric)	141,030+/-33,8	133,966+/-37,4	94,22 (IC90%: 90,08-98,56) (geometric)	144,412+/-34,1	146,490+/-36,9	100,87 (IC90%:96,64- 105,29) (geometric)	6,75 (range: 1,00-10,50)	6,50 (range: 5,50- 10,50)	3,62+/-10,6	5,43+/-23,7
Monographie Apo-MPH ER ^{MC} 2016 (18, 54mg, fast)	NAv	NAv	18, 54 mg	18mg: 5,487+/- 38 54mg: 13,186+/- 43	18mg: 5,274+/- 54 54mg: 15,392+/- 48	18mg: 91,9 (IC90%: 82,7- 102,1) 54mg: 115,7 (IC90%: 106,5- 125,8) (geometric)	18mg: 51,342+/-52 54mg: 139,662+/-47	18mg: 50,096 54mg: 138,801+/-49	18mg: 98,2 (IC90%: 92,2- 104,6) 54mg: 99,6 (IC90%: 95,2- 104,1) (geometric)	18mg: 53,365+/- 55 54mg: 141,637+/-47	18mg: 53,034+/- 54 54mg: 140,818+/-51	18mg: 100,4 (IC90%: 94,5- 106,7) 54mg: 101,1 (IC90%: 97,3- 105,1) (geometric)	18mg: 6,14+/- 20 54mg: 6,06+/- 27	18mg: 5,39+/-20 54mg: 5,18+/-15	18mg: 3,90+/-19 54mg: 3,78+/-11	18mg: 4,57+/-33 54mg: 4,27+/-39
Monographie Apo-MPH ER ^{MC} 2016 (18, 54mg, fed)	NAv	NAv	18, 54 mg	18mg: 5,806+/- 33 54mg: 16,025+/- 21	18mg: 5,473+/- 30 54mg: 19,075+/- 23	18mg: 95,0 (IC90%: 90,3- 100,0) 54mg: 118,4 (IC90%: 109,8- 127,6) (geometric)	18mg: 57,498+/-34 54mg: 165,259+/-28	18mg: 53,178+/- 34 54mg: 165,365+/-29	18mg: 93,1 (IC90%: 88,1- 98,4) 54mg: 99,1 (IC90%: 94,1+/- 104,4) (geometric)	18mg: 58,921+/- 35 54mg: 167,717+/-29	18mg: 59,792+/- 34 54mg: 168,988+/-29	18mg: 106,2 (IC90%: 100,9- 111,8) 54mg: 99,8 (IC90%: 94,9- 105,0) (geometric)	18mg: 6,82+/- 20 54mg: 7,75+/- 25	18mg: 5,06+/-26 54mg: 4,63+/-17	18mg: 3,48+/-14 54mg: 3,61+/-18	18mg: 7,12+/-63 54mg: 4,75+/-35

ADHD: attention-deficit/hyperactivity disorder; AUC_{0-t}: area under the curve for time 0 to t; AUC_{0-inf}: area under the curve for time 0 to infinity; C_{max}: maximal concentration; ER: extended release; h: hour; IC90%: confidence interval at 90%; MD: multiple-dose; MPH: methylphenidate; NA: not applicable; NAv: not available; OCR: osmotic controlled release; OROS: osmotic controlled release oral system; t_{1/2}: half-life; T_{max}: time to reach the maximal concentration; TID: three times a day.

Tableau H6 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques suivant une administration orale de MPH ER-C versus OROS-MPH and MPH-SR (N= 24)¹ (Question 1) [Shram *et al.*, 2012]

Variable	Geometric Mean (% CV)			MPH ER-C versus OROS-MPH			MPH ER-C versus MPH-SR		
	54 mg	54-mg	60 mg	GM Ratio	90% CI of GM	p value	GM Ratio	90% CI of GM	p value
	MPH ER-C	OROS-MPH	MPH-SR*	(%)†	Ratio		(%)†	Ratio	
C _{max} , ng/mL	14.8 (37.6)	14.3 (29.4)	17.3 (37.7)	103.7	(96.8, 111.2)	0.378	85.5	(79.8, 91.6)	<0.001
T _{max} , h‡	4 (3–5)	6 (5.5–7)	4 (3–5)	NA	NA	<0.001	NA	NA	0.903
AUC ₀₋₂₄ , ng/mL/h	137 (45.7)	138 (38.8)	135 (40.3)	99.4	(94.5, 104.5)	0.832	101.3	(96.3, 106.6)	0.661
AUC _{0-inf} , ng/mL/h	144 (46.1)	142 (40.7)	138 (40.9)	101.2	(96.0, 106.6)	0.711	104.7	(99.4, 110.3)	0.146
AUC ₀₋₆ §	60.9 (32.4)	45.1 (29.4)	NA	135.0	(128.9, 141.3)	<0.0001	NA	NA	NA
AUC ₀₋₄ **	35.5 (34.0)	NA	39.4 (35.5)	NA	NA	NA	90.0	(84.9, 95.4)	0.004
AUC ₀₋₃ , ng/mL/h	23.0 (31.7)	15.4 (31.4)	24.5 (37.9)	149.0	(137.8, 161.2)	<0.001	93.4	(86.4, 101.1)	0.154
AUC _{3-inf} , ng/mL/h	120 (50.7)	127 (42.6)	112 (45.5)	94.8	(89.3–100.7)	0.145	107.5	(101.3, 114.2)	0.048
T _{1/2} , h	4.70 (24.4)	3.91 (15.7)	3.70 (15.1)	121.0	(112.7, 130.0)	<0.0001	127.3	(118.6, 136.8)	<0.001

AUC: area under the curve; C_{max}: maximal concentration; ER: extended release; GM: geometric mean; IQR: interquartile range; MPH: methylphenidate; OROS: osmotic controlled-release oral delivery system; T_{max}: time to reach the maximal concentration; T_{medA}: median T_{max} of OROS-MPH (reference product); NA: not applicable; T_{medB}: median T_{max} of MPH-SR (comparator product); SR: sustained release.

Boldface 90% CIs indicate that the upper and/or lower bounds are outside the 80% to 125% range traditionally used to establish bioequivalence. P values in bold indicate a significant difference (P<.1), based on analysis using a mixed-effects model evaluating the difference in LS means of ln-transformed parameters. For T_{max}, untransformed parameters were analyzed.

¹ OROS-MPH represent Concerta^{MC}, MPH ER-C represent Novo-Methylphenidate ER-C^{MC} and MPH-SR represent Ritalin^{MC} SR.

* C_{max} and AUCs derived for 60 mg Ritalin-SR were dose-corrected by multiplying by a coefficient of 54/60 before inferential analysis.

† Ratios of the GM of the pharmacokinetic parameters were multiplied by 100.

‡ Data are given as median (IQR).

§ T_{medA}, T_{max} of OROS-MPH (6 hours).

** T_{medB}, T_{max} of MPH-SR (4 hours).

Tableau H7 Données d'efficacité des études retenues (Question 2)

Authors	Primary Efficacy Analysis	Secondary Outcome	Safety Measures/Follow-up	Results - Primary Efficacy Analysis	Results - Secondary Outcome	Results - Safety Measures/Follow-up
Fallu 2016	The change-over time of the TSQM-II scores, which monitored patient satisfaction with treatment, in relation to ADHD symptomatic impairment in the patient's life. The time frame was defined as Change from Screening to Visit 2, and to Visit 3 (End of Study or Early Discontinuation visit). TSQM-II is an 11-item self-administered scale, designed to measure the extent to which the patient is satisfied or dissatisfied with his/her medication on a 7-point visual analog scale, where 1 = extremely dissatisfied, 2 = very dissatisfied, 3 = dissatisfied, 4 = somewhat satisfied, 5 = satisfied, 6 = very satisfied, and 7 = extremely satisfied. It includes questions in four areas, including effectiveness, convenience, side effects and global satisfaction.	# see the note under this table	Safety assessments included monitoring AEs and concomitant medications.	Refer to the specific extracted table	Refer to the specific extracted table	Although no specific suicidality instruments were utilized in this study, a thorough screening for suicidality was undertaken as part of the routine mood and anxiety assessment at each study visit. No suicidality was reported or detected in study subjects throughout the duration of the study and follow up. AEs reported by the subjects: 5 reported 10 AEs not related to study drug. 5 withdrew upon switching to Novo-MPH ER-C during period 1 or 2. 1 withdrew consent. <u>AEs with Novo-MPH ER-C^{MC}</u> : 17 subjects reported 77 AEs (10 of which were deemed unrelated to study treatment). 54 AEs related to the medication. The most commonly reported were: ADHD exacerbation (59%, 10/17), fatigue (29%, 5/17), nausea (18%, 3/17) and dizziness (18%, 4/17). <u>AEs with Concerta^{MC}</u> : 16 subjects reported 12 AEs related to the medication. Most common AEs were fatigue, ADHD exacerbation, and irritability (13%, 2/16 for each).
Lally 2016	As part of routine clinical care, the Conners 3-P(S) was administered to the patients' caregiver at time of diagnosis (before medication was prescribed) and at subsequent follow-up visits in order to monitor treatment effectiveness.	NA	NA	All patients (N = 14) obtained clinically significant scores (T-score > 65) on the Inattention Scale at the time of diagnosis (i.e., pretreatment; mean T-score = 81.1, standard deviation = 3.66). When patients were changed from non-OROS to OROS at the same dosage, T-scores on the Inattention Scale were significantly reduced (mean reduction = 23, p < 0.0001). There was no significant change in T-scores from the time of diagnosis to non-OROS (mean reduction 1.14, p = 0.78). T-scores from time of diagnosis to OROS treatment were significantly different (mean reduction of 25, p = 0.0004).	NA	NA
Park-Wyllie 2016	<u>Medication Persistence in the OROSs</u> Methylphenidate—Experienced	Included in the Primary Efficacy Analysis column	Included in the Primary Efficacy Analysis column	Refer to table F10	Refer to table F10	Refer to table F10

Authors	Primary Efficacy Analysis	Secondary Outcome	Safety Measures/Follow-up	Results - Primary Efficacy Analysis	Results - Secondary Outcome	Results - Safety Measures/Follow-up
	Cohort - Medication Use Patterns in the OROSs Methylphenidate—Experienced Cohort - Duration of Therapy Discontinuation Within 3 Months After Cohort Entry Date Switching of Medications Persistence on Switched Medication <u>New-user ADHD Treatment-naïve Cohort</u> Medication Persistence in the New-user Cohort Medication-use Patterns in the New-user Cohort - Duration of Therapy Discontinuation Within 3 Months After Cohort Entry Date Switching of Medications Persistence on Switched Medication Stratified Analysis by Age Group					
Van Stralen 2013	Proportion of patients who destabilized	Qualitative assessment of the effects of the switch	Ten months after the initial analysis, follow-up was subsequently conducted on two subpopulations. The first subpopulation examined the outcome of patients who destabilized and did not immediately restabilize when reinstated on OROS-MPH. The second subpopulation examined the outcome of patients who initially found	46/53 (87%) patients destabilized with the switch from OROSMPH to Novo-MPH ER-C, whereas only 26/100 (26%) patients who remained on OROS-MPH experienced destabilization ($P<0.001$). 21/46 (43%) reported a shorter duration of action and 36/46 (78%) eventually restabilized on OROS-MPH. 10/46 (22%) patients who were switched to Novo-MPH ER-C did not restabilize immediately on restarting OROS-MPH (7/10 (70%) required a change in medication to restabilize, 2/10 (20%) required an increase in dosage and 1/10 (10%) required intensive non pharmacological intervention in the form of placement in a classroom for children with behavioural difficulties). Of the 26/100 (26%) patients who destabilized	Efficacy: Novo-MPH ER-C did not appear to be as effective as OROS-MPH. Comments included “it feels like not taking the medication at all”, the patient was “completely destabilized” and “bouncing off the walls”. Side Effect: Patients and parents/guardians reported different side effects on Novo-MPH ER-C including dizziness, eating more, not sleeping well and anger. These differed compared with the side effects previously experienced by the same patients while on OROS-MPH. Duration of action: Finally, the effects of Novo-MPH ER-C were reported to diminish faster than OROS-MPH, with patients/parents consistently reporting 7 h to 8 h of effect; in some cases, patients required an additional	Of the 10/46 (22%) patients who did not immediately restabilize when switched back from Novo-MPH ER-C to OROS-MPH, 10 months later: - 1 (10%) were stable on the same dose of OROS-MPH, - 2 (20%) were stable on a different dose of OROS-MPH, - 1 (10%) were stable on the same dose of OROS-MPH with adjunct clonidine therapy, - 1 (10%) were stable on a different medication, - 3 (30%) were still trying to re-stabilize, and - 2 (20%) were lost to follow-up. - 3 (30%) of these patients tried a different medication but returned to using OROS-MPH. Of the 7/53 (13%) patients who did not initially notice a difference on Novo-MPH ER-C, 5 returned to OROS-MPH within 10 months (3 because Novo-MPH ER-C was not working as well, 1 remained on Novo-MPH ER-C and 1 was no longer taking medication).

Authors	Primary Efficacy Analysis	Secondary Outcome	Safety Measures/Follow-up	Results - Primary Efficacy Analysis	Results - Secondary Outcome	Results - Safety Measures/Follow-up
			Novo-MPH ER-C to be equivalent to OROS-MPH.	despite remaining on OROS-MPH, 14 (54%) required an increase in dosage and 12 (46%) required a change in medication.	dose of IR MPH in the late afternoon to ensure adequate control of ADHD symptoms in the evening hours. There were no spontaneously submitted positive comments about Novo-MPH ER-C ^{MC} .	Global result: 92% of patients believed that Novo-MPH ER-C was not equivalent to OROS-MPH.

ADHD: attention-deficit/hyperactivity disorder; AE: adverse event; ER: extended release; MPH: methylphenidate; NA: not applicable; OROS: osmotic controlled release oral system; p: p value.

- # The change from screening to Visit 2, and to Visit 3 (End of Study or Early Discontinuation visit) for a number of measurements. All questionnaires were administered at Screening, Visit 2 and Visit 3 (end of study or early discontinuation visit). The CGI-I was administered only at Visit 2 and Visit 3 (end of study or early discontinuation visit).
- AAQoL: is a self-administered scale, designed to measure the extent to which patient’s life is impaired by his/her symptoms on a 5-point visual analog scale, where 1 = not at all, 2 = a little, 3 = somewhat, 4 = a lot and 5 = extremely.
 - ASRS-1.1: is a self-reported questionnaire, with 18 questions evaluating symptoms to be rated as: never, rarely, sometimes, often and very often. For the purpose of this study, two items were derived by calculating the mean of the following questions: attention (mean of questions 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11) and hyperactivity/impulsivity (mean of questions 5, 6, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).
 - SDS: is a self-administered scale designed to measure the extent to which patient’s work, social life or leisure activities and home life or family responsibilities are impaired by his/her symptoms on a 10-point visual analog scale, where 0 = not at all, (1, 2,3) = mildly, (4, 5, 6) = moderately, (7, 8, 9) = markedly, 10 = extremely.
 - Q-LES-Q-SF: is a 16-item self-report questionnaire assessing quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire rated from 1 to 5, where 1 = very poor, 2 = poor, 3 = fair, 4 = good and 5 = very good. Total scores are calculated through the first 14 summate items; the last two items about medication and overall life satisfaction are considered independently.
 - SF-36: is a multipurpose survey with 36 questions; it yields an 8-scale profile of functional health and well-being scores, psychometrically based physical and mental health summary measures and a preference-based health index.
 - CGI-I: is a subscale of CGI, rated on a 7-point scale in which 1 = very much improved, 2 = much improved, 3 = minimally improved, 4 = no change, 5 = minimally worse, 6 = much worse and 7 = very much worse.
 - CGI-S is also a subscale of CGI, rated on a 7-point scale in which the investigator was required to rate the severity of the patient’s illness where: 1 = normal, not at all ill; 2 = borderline mentally ill; 3 = mildly ill; 4 = moderately ill; 5 = markedly ill; 6 = severely ill; 7 = extremely ill.

Tableau H8 Données d’efficacité des monographies canadiennes (Question 2)

Auteurs	Méthodologie	Dose et durée du traitement	Nombre de patients	Âge moyen (ans) (étendue)	Variables d'efficacité principales	Résultats
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Généralités	NA	NA	NA	NA	NA	Pédiatrie (< 6 ans) : Concerta ^{MC} ne devrait pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de six ans, car l’innocuité et l’efficacité de ce médicament n’ont pas été établies chez ce groupe de patients. Gériatrie (> 65 ans) : Aucune donnée n’est disponible. Utilisation à long terme : L’efficacité de l’utilisation de Concerta ^{MC} à long terme, c’est-à-dire pendant plus de 4 semaines chez les enfants et les adolescents ou sept semaines chez les adultes, n’a pas été évaluée de façon systématique lors d’essais contrôlés par placebo. Le médecin qui décide de prescrire Concerta ^{MC} pendant des périodes prolongées doit donc réévaluer périodiquement l’utilité à long terme du médicament pour le patient traité.
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Étude 1	Randomisée et contrôlée par placebo à double insu, de comparaison croisée à 6 séquences administrées en 3 phases vs méthylphénidate à libération immédiate Étude monocentrique de trois semaines avec permutation	18, 36 ou 54 mg une fois par jour	64 enfants	9,2 (6-12)	Échelle d’évaluation IOWA Conners pour l’inattention/hyper activité	Études 1 et 2 : Les deux études ont révélé une amélioration significative et concordante de l’attention et du comportement par comparaison avec la situation dans le groupe recevant le placebo (p < 0,005). L’efficacité des traitements a été maintenue tout au long des 12 heures suivant l’administration, et la durée des effets bénéfiques de Concerta ^{MC} une fois par jour observés tout au long de la journée dans l’école-laboratoire était comparable à celle des effets observés avec le chlorhydrate de méthylphénidate TID.
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Étude 2	Randomisée et contrôlée par placebo et témoin actif à double insu, de comparaison croisée vs méthylphénidate à libération immédiate Étude monocentrique de trois semaines avec permutation	18, 36 ou 54 mg une fois par jour	70 enfants	9,1 (6-12)	Échelle d’évaluation IOWA Conners pour l’inattention/hyper activité	
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Étude 3	Randomisée et contrôlée par placebo et témoin actif à double insu, en groupes parallèles vs méthylphénidate à libération immédiate Étude comparative multicentrique de quatre semaines à groupes parallèles	18, 36 ou 54 mg une fois par jour	282 enfants	8,7 (6-12)	Échelle d’évaluation IOWA Conners pour l’inattention/hyper activité	Études 1, 2 et 3 : Les évaluateurs (enseignants d’écoles de quartier) ont observé une baisse significative des scores obtenus sur la sous-échelle de l’inattention/hyperactivité dans les groupes traités par comparaison au groupe recevant le placebo, et ce, avec Concerta ^{MC} administré une fois par jour et le chlorhydrate de méthylphénidate TID (p < 0,001).
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Étude 4	Randomisée et contrôlée par placebo à double insu	Ajustement Jusqu’à 72 mg une fois par jour	220 adolescents	14,7 (13-18)	Échelle d’évaluation du TDAH par l’investigateur	Concerta ^{MC} s’est avéré efficace dans le traitement du TDAH et a été bien toléré par des adolescents âgés de 13 à 18 ans à des doses allant jusqu’à 72 mg/jour (1,4 mg/kg/jour) dans une étude multicentrique, randomisée et contrôlée à double insu par placebo (étude 4) réalisée auprès de 177 patients. Sur un total de 220 sujets qui ont participé à une phase ouverte d’ajustement posologique d’une durée de quatre semaines, 177 ont reçu une dose graduellement individualisée (maximum 72 mg/jour) qui était basée sur des critères spécifiques d’amélioration sur l’échelle d’évaluation du TDAH et d’évaluation globale de l’efficacité, avec une tolérabilité acceptable. On a ensuite randomisé les patients satisfaisant à ces critères dans deux groupes, soit pour recevoir leur dose individualisée de Concerta ^{MC} (18 à 72 mg/jour, n = 87) soit un placebo (n = 90) pendant une phase à double insu de deux semaines. À la fin de cette phase, les scores moyens, d’après les observations de l’investigateur les évaluant sur l’échelle d’évaluation du TDAH, se sont améliorés significativement avec Concerta ^{MC} par rapport au placebo (CON –14,93; PLA – 9,58; p = 0,001). À la fin de la phase à double insu, les scores moyens pour Concerta ^{MC} et pour le placebo étaient de 16,62 et 21,40, respectivement, par rapport à 31,55 et 30,99 observés au départ.

Auteurs	Méthodologie	Dose et durée du traitement	Nombre de patients	Âge moyen (ans) (étendue)	Variables d'efficacité principales	Résultats
Monographie Concerta ^{MC} 2016 Étude 5	Étude dose-effet, randomisée et contrôlée par placebo à double insu, en groupes parallèles	Doses fixes de 18, 36 ou 72 mg une fois par jour	401 adultes	34,0 (18-63)	Score total attribué par l'investigateur d'après l'échelle CAARS (Connors Adult ADHD Rating Scale)	Il s'agit d'un essai multicentrique de cinq semaines sur la relation dose-effet, randomisé, contrôlé par placebo à double insu (étude 5) et mené sur 401 adultes atteints de TDAH âgés de 18 à 65 ans avec des doses fixes de 18 mg, 36 mg et de 72 mg de Concerta ^{MC} une fois par jour. L'efficacité a été déterminée par le changement moyen depuis le départ jusqu'à la fin du double insu, du score total attribué par l'investigateur d'après l'échelle CAARS (Connors Adult ADHD Rating Scale). Toutes les doses de Concerta ^{MC} (18 mg, 36 mg et 72 mg/jour) ont été d'une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo en ce qui concerne l'amélioration des scores totaux à l'échelle CAARS jusqu'à la fin du double insu par rapport au départ (changement moyen de - 7,6 sous placebo, -10,6 (p = 0,1146) sous Concerta ^{MC} à 18 mg, -11,5 (p = 0,0131) sous Concerta ^{MC} à 36 mg et -13,7 (p < 0,0001) sous Concerta ^{MC} à 72 mg). Des différences statistiquement significatives par rapport au placebo ont été observées pour la première fois à la fin de la première semaine. Les critères secondaires comprenaient les évaluations à l'échelle CGIS (Clinical Global Impressions-Severity) attribuées par l'investigateur et l'échelle CAARS-S:S établie par le patient. Les résultats obtenus pour les critères de jugement secondaires concordaient avec ceux du critère principal.
Monographie pms-MPH ER ^{MC} 2016	Semblable à la monographie de Janssen Inc.	Semblable à la monographie de Janssen Inc.	Semblable à la monographie de Janssen Inc.	Semblable à la monographie de Janssen Inc.	Semblable à la monographie de Janssen Inc.	Semblable à la monographie de Janssen Inc.
Monographie Apo-MPH ER ^{MC} 2016	Semblable à la monographie de Janssen Inc.	Semblable à la monographie de Janssen Inc.	Semblable à la monographie de Janssen Inc.	Semblable à la monographie de Janssen Inc.	Semblable à la monographie de Janssen Inc.	Semblable à la monographie de Janssen Inc.

ADHD: attention-deficit/hyperactivity disorder; ER: extended release; MPH: methylphenidate; NA: not applicable; TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité; TID: trois fois par jour.

Tableau H9 Effets indésirables répertoriés par les patients, parents ou professionnels de la santé dans la base de données MedEffect^{MC} Canada concernant Concerta^{MC} et ses versions génériques (Question 3)

Nom du produit (nombre total d'effets indésirables reportés, pourcentage par rapport au nombre total)*											
Concerta ^{MC} (n=79, 5,1 %)		Apo-Methylphenirrate ER (n=26, 1,7 %)		pms-Methylphenidate ER (n=58, 3,8 %)		Novo-Methylphenidate ER-C** (n=1371, 89,4 %)					
Fatigue	4	Drug ineffective	8	Drug ineffective	20	Drug ineffective	340	Therapeutic response decreased	6	Sluggishness	3
Headache	4	Aggression	2	Product quality issue	14	Product substitution issue	293	Tremor	6	Suicidal ideation	3
Anxiety	3	Product substitution issue	2	Abnormal behaviour	4	Disturbance in attention	73	Abdominal pain upper	5	Treatment failure	3
Arthropathy	3	Other	14	Product substitution issue	4	Abnormal behaviour	58	Asthenopia	5	Vomiting	3
Dizziness	3			Palpitations	2	Aggression	47	Depression	5	Abdominal pain	2
Hypoaesthesia	3			Other	14	Condition aggravated	32	Dyskinesia	5	Adverse drug reaction	2
Impulsive behaviour	3					Drug effect decreased	25	Fatigue	5	Chest pain	2
Mood altered	3					Agitation	23	Memory impairment	5	Confusional state	2
Muscle atrophy	3					Impulsive behaviour	21	Overdose	5	Cough	2
Myopia	3					Irritability	20	Product physical issue	5	Delayed sleep phase	2
Nausea	3					Psychomotor hyperactivity	20	Weight decreased	5	Disturbance in social behaviour	2
Oculogyric crisis	3					Decreased appetite	19	Abdominal discomfort	4	Drug interaction	2
Condition aggravated	2					Feeling abnormal	19	Dry mouth	4	Drug level increased	2
Disturbance in attention	2					Anger	18	General physical health deterioration	4	Feeling jittery	2
Drug dependence	2					Nausea	18	Hyperhidrosis	4	Fight in school	2
Drug ineffective	2					Insomnia	16	Malaise	4	Frustration tolerance decreased	2
Dyspnoea	2					Educational problem	15	Somnolence	4	Hypoaesthesia	2
Heart rate	2					Anxiety	14	Affect lability	3	Increased	2

Nom du produit (nombre total d'effets indésirables reportés, pourcentage par rapport au nombre total)*											
Concerta ^{MC} (n=79, 5,1 %)		Apo- Methylphenirate ER (n=26, 1,7 %)		pms- Methylphenidate ER (n=58, 3,8 %)		Novo-Methylphenidate ER-C** (n=1371, 89,4 %)					
increased										appetite	
Respiratory distress	2					Dizziness	14	Akathisia	3	Migraine	2
Somnolence	2					Headache	14	Disease recurrence	3	Motor dysfunction	2
Treatment noncompliance	2					Attention deficit/hyperactivity disorder	11	Drug abuse	3	Muscle twitching	2
Weight decreased	2					Heart rate increased	10	Euphoric mood	3	Product lot number issue	2
Other	21					Emotional disorder	9	Eye pain	3	Rebound effect	2
						Mood swings	9	Flatulence	3	Respiratory rate decreased	2
						Palpitations	9	Lip disorder	3	Thinking abnormal	2
						Crying	8	Loss of consciousness	3	Tic	2
						Depressed mood	8	Mydriasis	3	Urinary incontinence	2
						Mood altered	8	Personality change	3	Verbal abuse	2
						Restlessness	7	Pressure of speech	3	Vision blurred	2
						Distractibility	6	Product quality issue	3	Other	59
						Sleep disorder	6				

ER : extended-released; n : number of reports.

* Extraction effectuée le 23 mai 2017 dans la base de données de MedEffect^{MC} Canada. 189 effets indésirables reportés de doses appropriées n'ont pas pu être classifiés à cause d'un manque d'information pour identifier la formulation.

** Anciennement nommé Novo-Methylphenidate ER-C.

Tableau H10 Données d'innocuité des documents retenus (Question 3)

Authors Years of Publication	Adverse Events Reported
Schapperer 2015 (Fast conditions)	In all studies both formulations were well tolerated, with no major side effects and no relevant differences in safety profiles with respect to the number and pattern of adverse events. (AEs equivalent between both formulations)
Schapperer 2015 (Fed conditions)	More AEs for the innovator formulation: 14 vs.3 for the tested generic
Shram 2012	No serious or life-threatening adverse events were reported during the study, and no subjects were withdrawn for safety reasons. The incidence of adverse events was similar between treatments, and was consistent with the known pharmacologic properties and tolerability of MPH. 27 AEs reported for OROS, 29 for Novo-MPH ER-C et 28 for MPH-SR. The most commonly reported adverse events (5% of subjects) were nausea (range across treatments, 3.7%–7.1%), decreased appetite (0%–10.3%), headache (11.1%–14.3%), and hypervigilance (0%–7.4%).
Janssen Inc. Monograph (revision 2016)	<u>Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques</u> Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux. Le programme de développement de Concerta^{MC} (chlorhydrate de méthylphénidate) incluait l'exposition au médicament de 321 patients pédiatriques et 305 patients adultes au cours d'essais contrôlés par placebo à double insu et de 3 590 patients pédiatriques et adultes au cours d'essais cliniques ouverts. Les patients qui ont participé à ces essais ont reçu Concerta^{MC} aux doses de 18, 36, 54 ou 72 mg/jour. Des enfants, des adolescents et des adultes atteints de TDAH ont été évalués dans cinq essais cliniques contrôlés par placebo (études 1, 2 et 3 chez les enfants; étude 4 chez les adolescents; étude 5 chez les adultes), trois essais cliniques ouverts et deux prolongations ouvertes. Un nombre limité d'adolescents et d'adultes a reçu Concerta^{MC} respectivement à 72 mg/jour (n = 85) et à 90 mg/jour (n = 41). L'innocuité a été évaluée en se basant sur le recueil des événements indésirables, des résultats des examens physiques, des signes vitaux, du poids, des analyses de laboratoire et des ECG. Les événements indésirables survenant pendant le traitement avec le médicament ont été relevés essentiellement par interrogation générale et transcrits par les investigateurs cliniques en utilisant la terminologie de leur choix. Il est donc impossible de présenter une estimation valable du pourcentage de sujets présentant des événements indésirables sans regrouper d'abord les types similaires d'événements en un nombre plus restreint de catégories d'événements normalisées. Dans les tableaux et les listes qui suivent, une terminologie s'inspirant du système de codage COSTART a été utilisée pour classifier les événements indésirables signalés, à l'exception de ceux de l'étude 5 menée chez l'adulte, pour lesquels on a utilisé la terminologie MedDRA. Les fréquences indiquées des événements indésirables représentent la proportion de sujets ayant éprouvé, au moins une fois, un événement indésirable du type désigné qui est apparu sous traitement. On considèrerait qu'un événement indésirable était apparu sous traitement s'il survenait pour la première fois ou s'il s'aggravait pendant le traitement; on se basait pour cela sur l'évaluation du début de l'étude. <u>Événements indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement</u> <u>Essais contrôlés par placebo</u> Dans un essai à groupes parallèles contrôlé par placebo (étude 3), d'une durée de quatre semaines, un patient traité par Concerta^{MC} (0,9 %; 1/106), un patient traité par le méthylphénidate t.i.d. (0,9 %; 1/107) et un patient recevant un placebo (1,0 %; 1/99) ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable (tristesse, labilité émotionnelle et augmentation des tics, respectivement). Au cours de la phase contrôlée par placebo d'un essai clinique d'une durée de deux semaines portant sur des adolescents (étude 4), aucun des patients ayant reçu Concerta^{MC} (0 %; 0/87) n'a arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable et un patient ayant reçu un placebo (1,1 %; 1/90) a arrêté en raison d'un événement indésirable (irritabilité accrue). Dans la phase contrôlée par placebo de cinq semaines d'un essai chez des adultes (étude 5), 0 % des patients (0/96) dans le groupe placebo, 1,0 % des patients (1/101) dans le groupe Concerta^{MC} à 18 mg, 2,9 % des patients (3/102) dans le groupe Concerta^{MC} à 36 mg et 7,8 % des patients (8/102) dans le groupe Concerta^{MC} à 72 mg ont interrompu le traitement à cause d'un événement indésirable. <u>Essais ouverts</u> Dans deux essais ouverts portant sur l'innocuité à long terme (études 6 et 7), dont l'un a continué jusqu'à 27 mois chez des enfants âgés de 6 à 13 ans et l'autre a duré jusqu'à neuf mois chez des enfants, des adolescents et des adultes recevant Concerta^{MC}, le traitement a été interrompu par 6,7 % (101/1 514) des sujets en raison d'événements indésirables. Les événements entraînant l'arrêt de Concerta^{MC} et ayant une incidence de > 0,5 % incluaient : insomnie (1,5 %), contractions musculaires (tics, 1,0 %), nervosité

Authors Years of Publication	Adverse Events Reported
	(0,7 %), labilité émotionnelle (0,7 %), douleur abdominale (0,7 %) et anorexie (0,7 %). <u>Événements indésirables chez des patients traités par Concerta^{MC}</u> Le tableau 1.1 présente l'incidence des événements indésirables apparus sous traitement pendant l'étude à groupes parallèles contrôlée par placebo d'une durée de quatre semaines réalisée auprès d'enfants atteints de TDAH et recevant une dose de 18, 36 ou 54 mg de Concerta ^{MC} une fois par jour. Le tableau inclut uniquement les événements survenus chez au moins 1 % des patients traités par Concerta ^{MC} ou par le chlorhydrate de méthylphénidate, ou recevant le placebo.
Pharmascience Monograph (revision 2016)	Voir la monographie de Concerta de Janssen
Apotex Monograph (revision 2016)	Voir la monographie de Concerta de Janssen
Fallu 2016	Five subjects reported 10 AEs not related to study drug. Five subjects withdrew upon switching to Novo-MPH ER-C during period 1 or 2. One subject withdrew consent. A total of 17 subjects reported 77 AEs, 10 of which were deemed unrelated to study treatment. 54 AEs related to the medication. The most commonly reported AEs with Novo-MPH ER-C were: ADHD exacerbation (59%, 10/17), fatigue (29%, 5/17), nausea (18%, 3/17) and dizziness (18%, 4/17). When treated with Concerta®, 12 AEs related to the medication, the most common AEs were fatigue, ADHD exacerbation, and irritability (13%, 2/16 for each).
Lally 2016	Not mentioned
Park-Wyllie 2016	Not mentioned
Van Stralen 2013	When reporting side effects, patients and parents/guardians reported different side effects on Novo-MPH ER-C including dizziness, eating more, not sleeping well and anger. These differed compared with the side effects previously experienced by the same patients while on OROS-MPH.
Park-Wyllie 2017	Adverse impacts on social functioning were reported in >20% of cases, many involving children who experienced disruptions in academic performance, school suspensions, onset of social behaviors such as fights and vandalism, and serious events such as depression, suicide attempt, and traffic accident. The findings from our secondary analysis of reports on the US-marketed methylphenidate ER generic product were generally consistent with the results on the Canadian-marketed product, identifying adverse impacts on social functioning in >30% of cases, with common themes of disrupting academic or work performance and adverse social behaviors. All of these examples highlight the disruptive effects when patients' symptoms are not adequately controlled as a result of efficacy failure with generic medications. Given the high proportion of cases describing adverse social impacts, efficacy failure is a potentially important safety risk associated with at least some generic methylphenidate ER products.

AE: adverse event; ER: extended release MPH: methylphenidate; OROS: osmotic controlled release oral system; SR: sustained released.

ANNEXE I

Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

Tableau I1 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 atteints de 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 atteints de 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 atteints de 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 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 I2 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 atteints de TDAH comparativement à celle de Concerta ^{MC} et comment les versions génériques se comparent-elles à cet égard? Population : Adultes et enfants atteints de 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 cohorte rétrospective [Van Stralen, 2013])	Diminution de l'efficacité par rapport à Concerta ^{MC} sur l'état général des adultes atteints de TDAH	Qualité méthodologique	Faible	Quantité limitée d'études, devis suffisamment approprié (ECRA) et peu approprié (étude de cohorte 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 cohorte 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 atteints de 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 atteints de 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.	

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}	Fonctionnement social	14 adultes (1 ECRA croisé [Fallu <i>et al.</i> , 2016])	Diminution de l'efficacité par rapport à Concerta ^{MC} sur le fonctionnement social des patients adultes atteints de 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	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 atteints de 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 atteints de 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.	

Version générique	Paramètres de résultat	Nb patients (nb études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve*
				Critères	Appréciation	Commentaires	
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 atteints de 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 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**	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 atteints de 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 atteints de 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-Methylphenidate ER^{MC} et pms-Methylphenidate 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 I3 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 atteints de TDAH ?							
Population : Adultes et enfants sains ou atteints de 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 étude de cohorte rétrospective [Park-Wyllie <i>et al.</i> , 2017; Van Stralen, 2013]) 17 patients d'âge inconnu (1 étude de cohorte 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. non atteints 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} et pms-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 I4 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 atteints de TDAH?							
Population : Adultes et enfants atteints de TDAH							
Intervention : Versions génériques bioéquivalentes de Concerta ^{MC}							
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 cohorte rétrospective [Park-Wyllie <i>et al.</i> , 2016])	La persistance au traitement est plus faible pour les enfants et adultes atteints de 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 atteints de 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		

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} et pms-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.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

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

