

Nous vous remercions de votre intérêt pour CONCERTA® (chlorhydrate de méthylphénidate).

Les renseignements suivants vous sont présentés en raison de votre demande non sollicitée, et ils ne visent pas à appuyer ni à promouvoir un usage non mentionné dans la monographie de produit.

Pour obtenir des renseignements complets, veuillez consulter la monographie de CONCERTA®, accessible en ligne à l'adresse <http://www.janssen.com/canada/fr/products>. Pour obtenir des renseignements supplémentaires, veuillez consulter le résumé scientifique complet qui accompagne ces documents.†

† Veuillez vous connecter à votre compte JanssenMedicalInformation.ca pour consulter le résumé scientifique.

Résumé des publications

- Ce résumé des publications compare en détail les données sur CONCERTA® (MPH OROS®) à celles de Teva-Methylphenidate ER-C (MPH ER-C®), anciennement Novo-Methylphenidate ER-C.
- Une recherche documentaire n'a pas permis de trouver de publications comparant MPH OROS® aux produits génériques suivants : Act-Methylphenidate ER, Apo-Methylphenidate ER et pms-methylphenidate ER.

Étude	Méthodologie	Critère d'évaluation	Diapositives
1 Park-Wyllie, 2017	Analyse rétrospective de la base de données sur les EI	Taux d'échec thérapeutique	3 à 7
2 Park-Wyllie, 2016	Étude de cohorte rétrospective : Données d'IMS	Poursuite et durée du traitement, et changements de traitement	8 à 15
3 Fallu, 2016	Étude randomisée de phase IV menée chez des patients adultes	Satisfaction du patient	16 à 19
4 Van Stralen, 2013	Examen de dossiers rétrospectif chez des patients pédiatriques	Déstabilisation des taux	20 à 24

Différences quant aux taux d'échec thérapeutique signalés entre deux préparations de méthylphénidate à libération prolongée

[Park-Wyllie L, et al. Clin Ther. 2017; 39\(10\):2006-23.](#)

Clinical Therapeutics/Volume 39, Number 10, 2017

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

Laura Park-Wyllie, PharmD, PhD¹; Judy van Stralen, MD, FRCPC²; Genaro Castillon, MD³; Stephen E. Sherman, PhD⁴; and Doron Almagor, MD, FRCPC⁴

¹Janssen Inc, Toronto, Ontario, Canada; ²Center for Pediatric Excellence, Ottawa, Ontario, Canada; ³Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; and ⁴Possibilities Clinic, Toronto, Ontario, Canada

ABSTRACT

Purpose: Our study evaluated adverse events of therapeutic failure (and specifically reduced duration of action) with the use of a branded product, Osmotic Release Oral System (OROS) methylphenidate, which is approved for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder, and a generic product (methylphenidate, methylphenidate ER-C), which was approved for marketing in Canada based on bioequivalence to OROS methylphenidate. This study was initiated following reports that some US-marketed generic methylphenidate ER products had substantially higher reporting rates of therapeutic failure than did the referenced brands.

Methods: Through methodology similar to that used by the US Food and Drug Administration to investigate the issue with the US-marketed generic, reporting rates were calculated from cases of therapeutic failure identified in the Canadian Vigilance Adverse Reaction Online database for a 1-year period beginning 8 months after each product launch. Corresponding population exposure was estimated from the number of tablets dispensed. An in-depth analysis of narratives of individual case safety reports (ICSRs) with the use of the generic product was conducted in duplicate by 2 physicians to assess causality and to characterize the potential safety risk and clinical pattern of therapeutic failure. Similar secondary analyses were conducted on the US-marketed products.

Findings: Reporting rates of therapeutic failure with the use of methylphenidate ER-C (generic) and OROS methylphenidate (brand name) were 411.5 and 37.5 cases per 100,000 patient-years, respectively (reporting rate ratio, 10.99; 95% CI, 5.93–22.21). In-depth analysis of narratives of 230 ICSRs of therapeutic failure with the Canadian-marketed generic determined that all ICSRs were either probably (60 [26%]) or possibly (170 [74%]) causally related to methylphenidate ER-C. Clinical symptoms suggestive of overdose were present in 31 reports of loss of efficacy (13.5%) and occurred primarily in the morning, and premature loss of efficacy (shorter duration of action) was described in 98 cases (42.6%) and occurred primarily in the afternoon. Impacts on social functioning, such as disruption in work or school performance or adverse social behaviors, were found in 51 cases (22.2%).

Implications: The ~10-fold higher reporting rate of therapeutic failure with the generic product relative to its reference product in the present Canadian study resembles findings with US-marketed generic products. While these results should be interpreted with caution due to the limitations of spontaneous adverse event reporting, which may confound comparisons across products, similar findings nonetheless led the US Food and Drug Administration to declare in 2014 that 2 methylphenidate ER generic products in the United States were neither bioequivalent nor interchangeable with OROS methylphenidate—their reference product. Our results indicate a potential safety issue with the Canadian-marketed generic and suggest

Accepted for publication August 31, 2017.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.08.018>
0149-2918/\$ - see front matter
© 2017 The Authors. Published by Elsevier HS Journals, Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

2006 Volume 39 Number 10

[Cliquez pour ouvrir l'article](#)

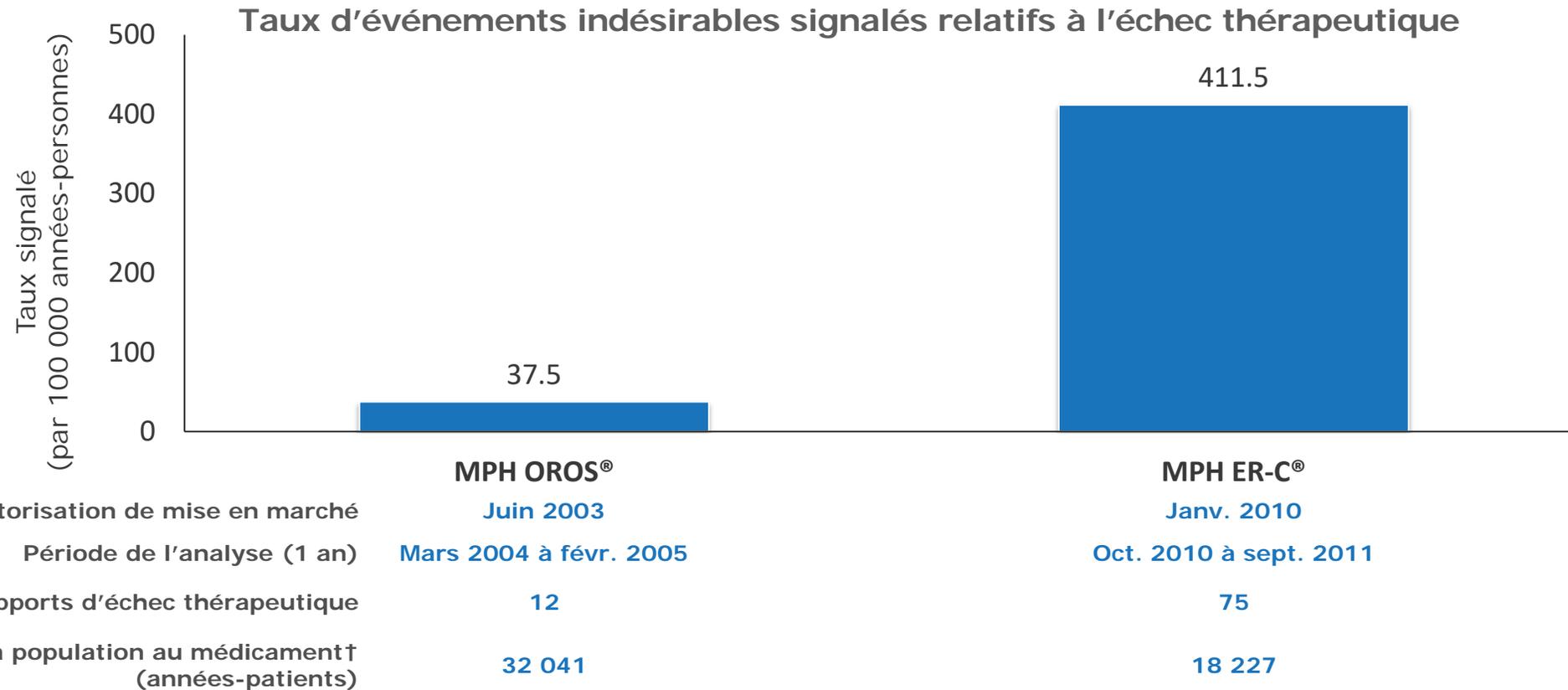


Analyse rétrospective des données relatives aux événements indésirables de la Base de données des effets indésirables de Canada Vigilance pour :

1. Déterminer les taux d'échec thérapeutique signalés avec CONCERTA[®] (MPH OROS[®]) et Methylphenidate ER-C (MPH-ER-C[®]) sur une période d'un an, à compter de huit mois après la commercialisation de chaque produit.
2. Examiner en profondeur les rapports d'innocuité individuels faisant état d'un échec thérapeutique de façon à évaluer les liens temporeux et de causalité, et à caractériser les manifestations et l'évolution cliniques des événements.

Résultats : Différences quant aux taux d'EI signalés relatifs à l'échec thérapeutique

Les taux d'échec thérapeutique signalés ont été 10 fois plus élevés avec MPH ER-C® qu'avec MPH OROS® pendant la période préétablie.



- 230 rapports ont été inclus dans l'examen approfondi
- Présentation clinique de l'échec thérapeutique
 - Au total, 98 des 230 patients (42,6 %) ont signalé un manque d'effet tout au long de la journée, la majorité des cas (63 sur 98) survenant l'après-midi
 - Pour 31 patients (13,5 %), une exposition excessive au méthylphénidate était soupçonnée, la majorité des cas survenant le matin
 - L'échec thérapeutique est survenu dans la semaine suivant le début du traitement chez 72 % des patients (données disponibles pour 49 cas sur 68)
 - Au total, 51 patients (22 %) ont signalé des conséquences sur le fonctionnement social

- Les études de pharmacovigilance utilisant des données issues des rapports spontanés ont des limites connues. Toutefois, ce type de signalement demeure une source essentielle d'information pour les organismes de réglementation dans la détermination des problèmes d'innocuité en évolution.
- Dans cette étude, un taux d'échec thérapeutique > 10 fois plus élevé a été signalé avec MPH ER-C[®] comparativement à MPH OROS[®].
- Un modèle de perte d'efficacité prématurée (durée d'action thérapeutique plus courte) survenant l'après-midi avec MPH ER-C[®] a été relevé chez 64,3 % des 98 patients ayant signalé une efficacité thérapeutique qui ne durait pas toute la journée.
 - Le modèle clinique concorde avec les différences observées dans les profils pharmacocinétiques.
- Des conséquences néfastes sur le fonctionnement social ont été signalées dans plus de 20 % des cas d'échec thérapeutique.

Poursuite et durée du traitement, et modèles de substitution du traitement chez les patients recevant un traitement par le méthylphénidate à prise unique quotidienne*.

[Park-Wyllie L, et al. Clin Ther. Août 2016;38\(8\):1789-802.](#)



Objectifs et méthodologie

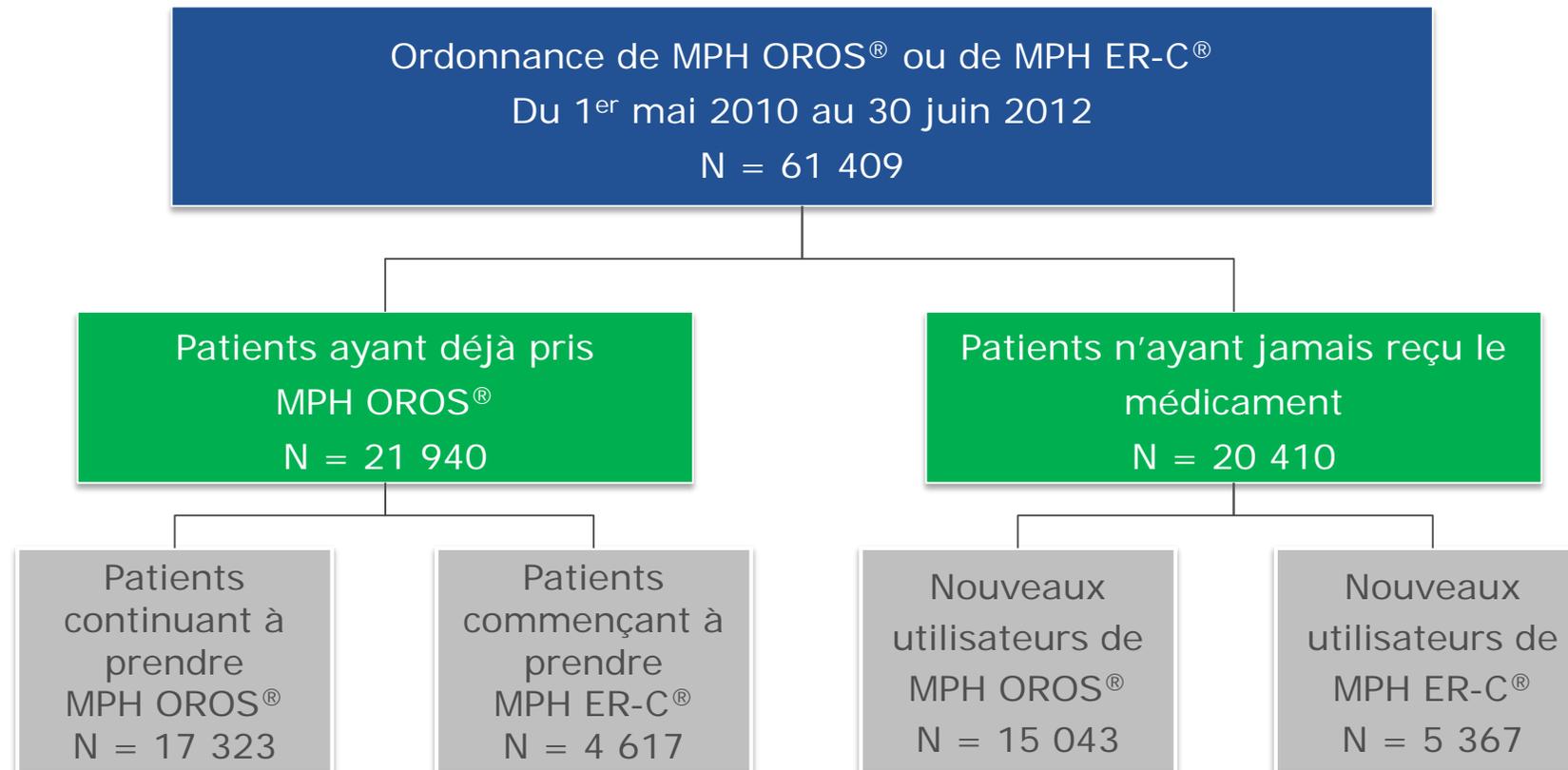


Étude de cohorte rétrospective de population visant à évaluer la poursuite et la durée du traitement, ainsi que les tendances aux changements de traitement chez des patients recevant le médicament de marque MPH OROS[®] comparativement à MPH ER-C.

Poursuite du traitement	<ul style="list-style-type: none">• Approvisionnement de médicament du patient après 12 mois, sans égard aux périodes de non-observance du traitement.
Durée du traitement	<ul style="list-style-type: none">• Nombre de jours s'étant écoulés entre le moment où la première ordonnance a été exécutée et le moment où les quantités de médicament de la dernière ordonnance se sont épuisées.
Changement de traitement	<ul style="list-style-type: none">• Patients qui ne suivaient plus leur traitement au cours des 12 premiers mois, et qui sont ensuite passés à un autre médicament contre le TDAH en moins de 90 jours.

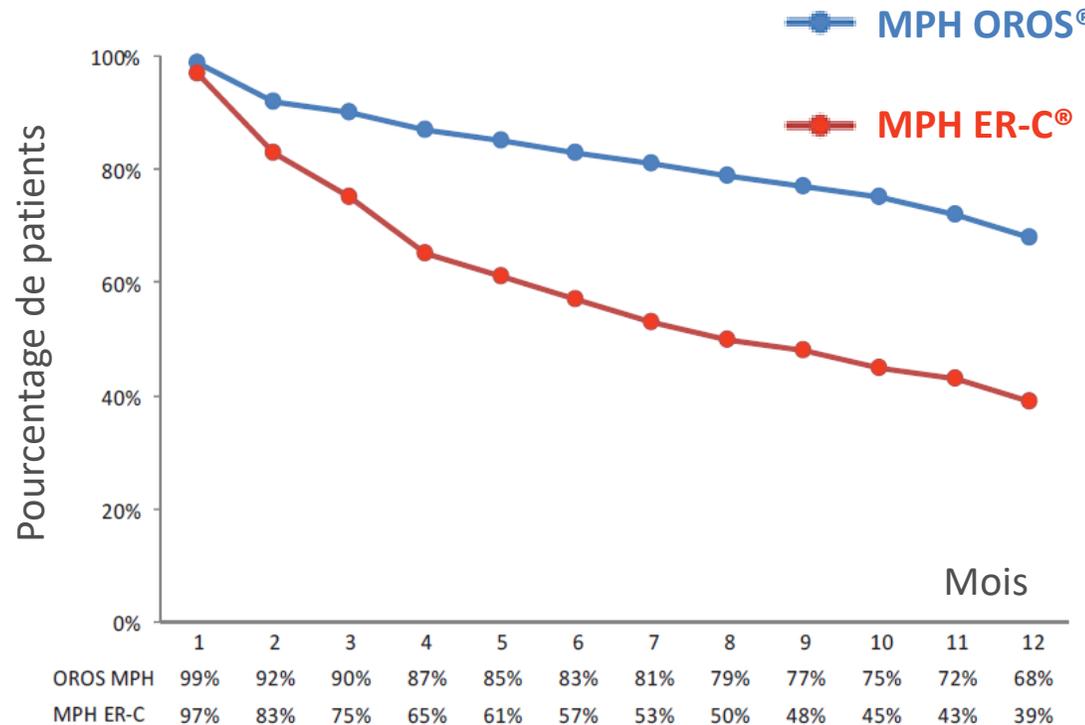
Résultats de l'étude : Description des cohortes de patients

Deux cohortes de patients ont été établies en utilisant la base de données des demandes de remboursement d'IMS Brogan, enregistrées en Ontario et au Québec.

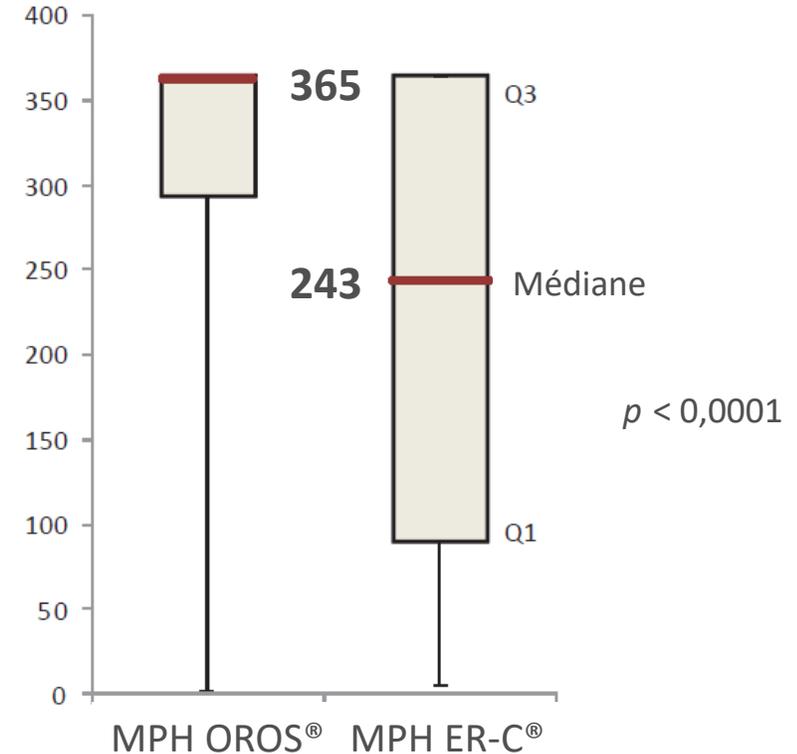


Résultats de l'étude : Poursuite et durée du traitement

Cohorte de patients déjà traités par MPH OROS®



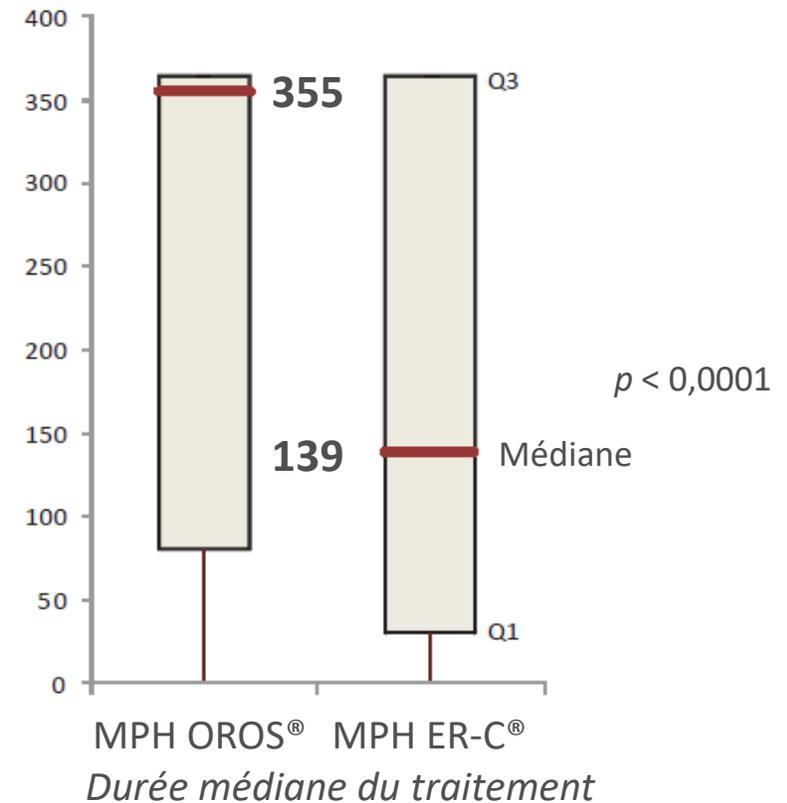
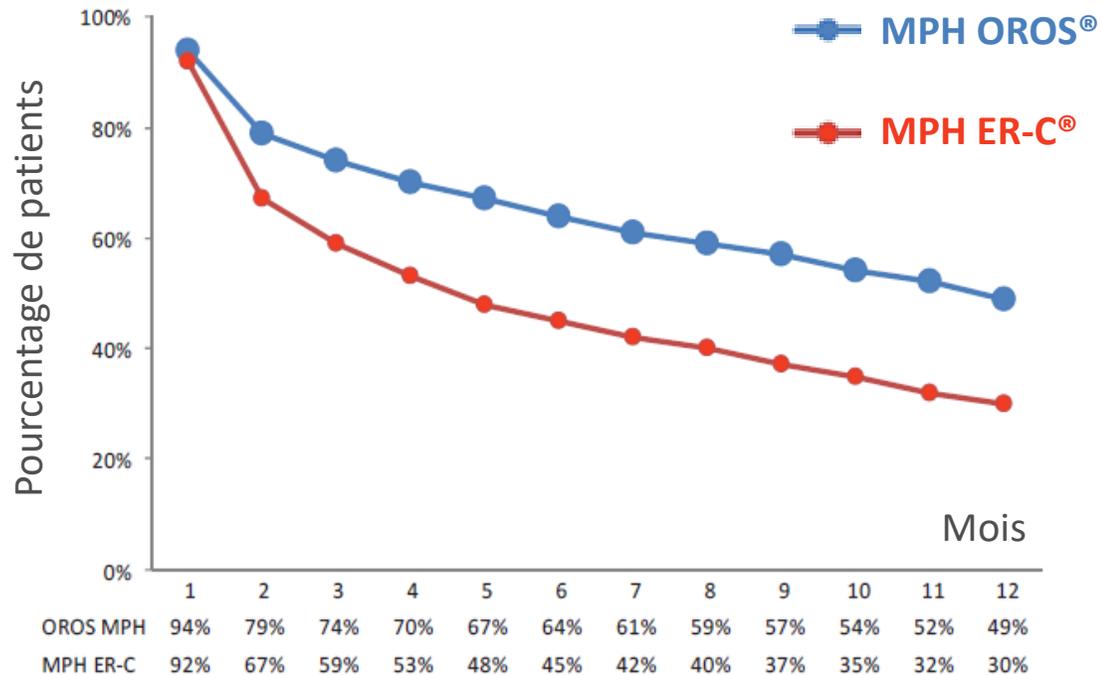
Pourcentage de patients qui poursuivent le traitement pendant 12 mois



Durée médiane du traitement

Résultats de l'étude : Poursuite et durée du traitement

Cohorte de nouveaux utilisateurs n'ayant jamais reçu le médicament

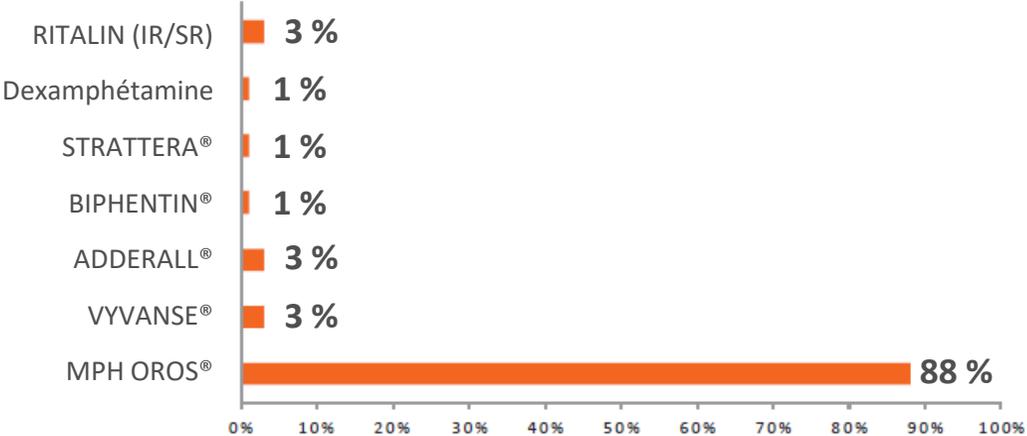
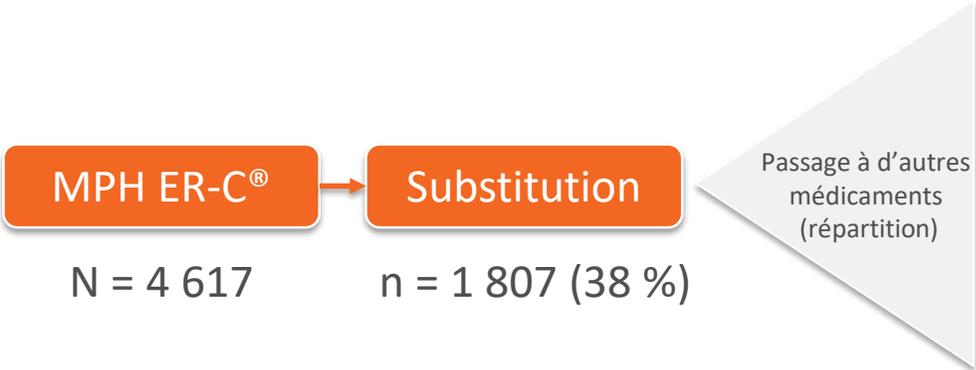
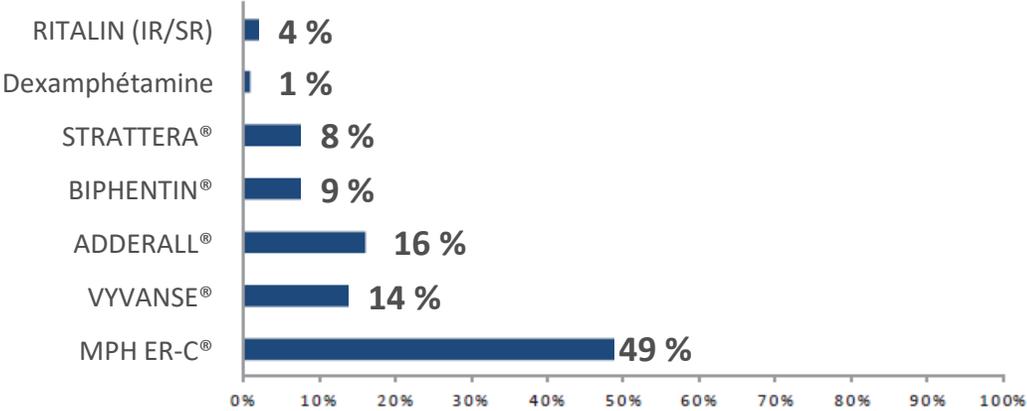
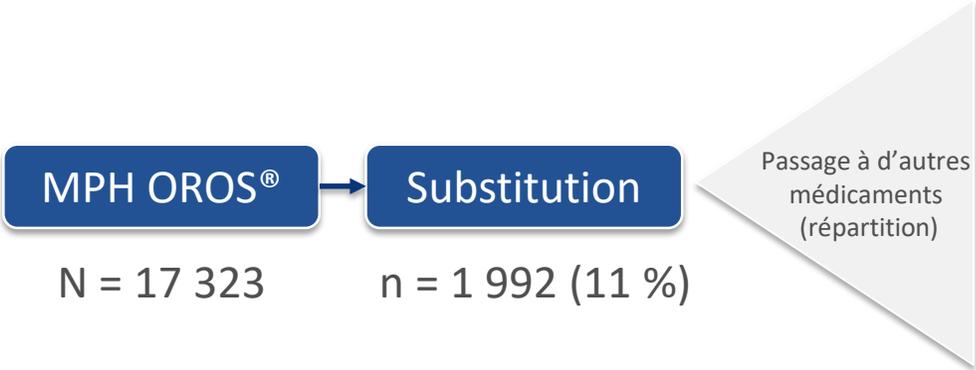


Pourcentage de patients qui poursuivent le traitement pendant 12 mois

Durée médiane du traitement

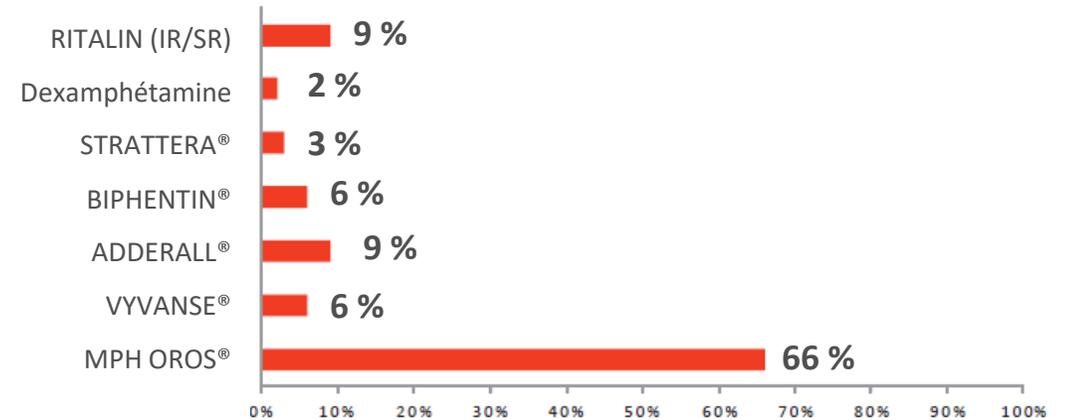
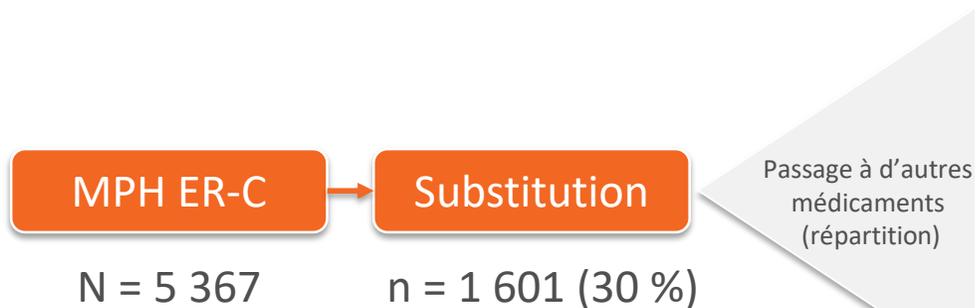
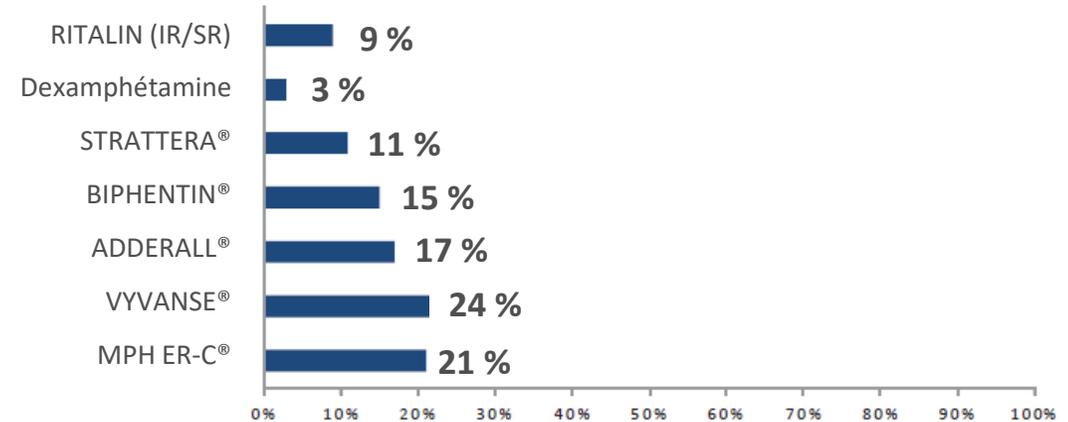
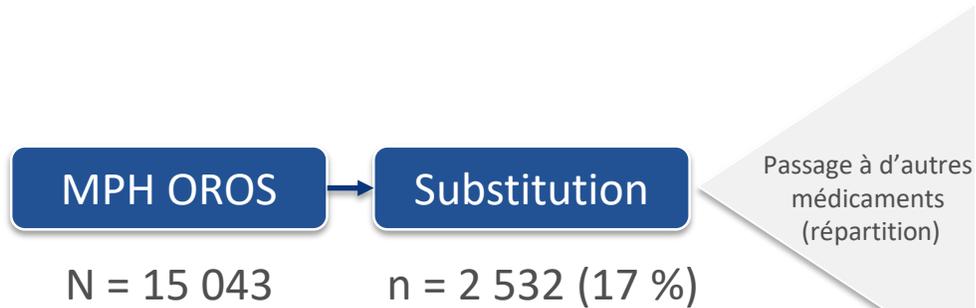
Résultats de l'étude : Tendances aux changements de traitement

Cohorte de patients déjà traités par MPH OROS®



Résultats de l'étude : Tendances aux changements de traitement

Cohorte de nouveaux utilisateurs n'ayant jamais reçu le médicament



- Des différences importantes ont été observées dans les tendances d'utilisation de MPH OROS[®] et MPH ER-C[®] en situation réelle.
 - Dans la cohorte de patients ayant déjà été traités par MPH OROS[®], ce dernier a été associé à un taux de poursuite du traitement à 12 mois 70 % supérieur à MPH ER-C[®] (risque relatif ajusté [RRA] = 1,70; IC à 95 % : 1,64 à 1,77).
 - Dans la cohorte de nouveaux utilisateurs, MPH OROS[®] présentait un taux de poursuite du traitement 58 % supérieur à MPH ER-C[®] (RRA = 1,58; IC à 95 % : 1,51 à 1,65).
 - La durée médiane du traitement était significativement plus longue ($p < 0,0001$) chez les patients sous MPH OROS[®] que chez les patients sous MPH ER-C[®].
 - La substitution de traitement était significativement plus fréquente ($p < 0,0001$) chez les patients sous MPH ER-C[®] que chez les patients sous MPH OROS[®].

Essai de phase IV croisé, randomisé et à double insu visant à comparer MPH OROS[®] et le générique, MPH ER-C[®]

[Fallu A, et al. Ther Adv Psychopharmacol. Août 2016;6\(4\):237-51.](#)

Therapeutic Advances in Psychopharmacology Original Research

A randomized, double-blind, cross-over, phase IV trial of oros-methylphenidate (CONCERTA[®]) and generic novo-methylphenidate ER-C (NOVO-generic)

Angelo Fallu, Farida Dabouz, Melissa Furtado, Leena Anand and Martin A. Katzman

Abstract: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common neurobehavioral disorder with onset during childhood. Multiple aspects of a child's development are hindered, in both home and school settings, with negative impacts on social, emotional, and cognitive functioning. If left untreated, ADHD is commonly associated with poor academic achievement and low occupational status, as well as increased risk of substance abuse and delinquency. The objective of this study was to evaluate adult ADHD subject reported outcomes when switched from a stable dose of CONCERTA[®] to the same dose of generic Novo-methylphenidate ER-C.

Methods: Randomized, double-blind, cross-over, phase IV trial consisted of two phases in which participants with a primary diagnosis of ADHD were randomized in a 1:1 ratio to 3 weeks of treatment with CONCERTA or generic Novo-Methylphenidate ER-C. Following 3 weeks of treatment, participants were cross-over to receive the other treatment for an additional 3 weeks. Primary efficacy was assessed through the use of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, Version II (TSQM-II).

Results: Participants with ADHD treated with CONCERTA were more satisfied in terms of efficacy and side effects compared to those receiving an equivalent dose of generic Novo-Methylphenidate ER-C. All participants chose to continue with CONCERTA treatment at the conclusion of the study.

Conclusion: Although CONCERTA and generic Novo-Methylphenidate ER-C have been deemed bioequivalent, however the present findings demonstrate clinically and statistically significant differences between generic and branded CONCERTA. Further investigation of these differences is warranted.

Keywords: attention-deficit/hyperactivity disorder, bioequivalence, CONCERTA[®], generic, novo-methylphenidate

Introduction
Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a chronic neurobiological disorder, characterized by behavioral and cognitive deficits [Biederman et al. 2009; Westberg et al. 2010; Panzavolta et al. 2012] associated with significant impairment in psychological, occupational and social functioning in adults [Biederman et al. 2005, 2006; Kessler et al. 2006]. The literature has estimated prevalence rates of 5.3% in children and adolescents [Polanczyk et al. 2007], and 3.4-4.4% in adults [Kessler et al. 2006; Fayyad et al. 2007]. ADHD represents a significant economic burden to our society, such that in 2005 in the United States, the cost of the disorder was approximately US\$36-52 billion [Pelham et al. 2007]. Furthermore, ADHD results in an estimated loss of 143.8 million days of work productivity annually [de Graaf et al. 2008].

Despite the high prevalence, ADHD is largely under diagnosed among adults [Faraone, 2004]. In part, the diagnosis of adult ADHD remains challenging for some clinicians as symptoms

Correspondence to:
Angelo Fallu, MD, FRCP
Clinical Neurologist, STI,
Jus Woodward, ODEX
Research Inc., Scarborough,
ON, M1B 1W8, Canada
angellofallu@vidsiron.ca

Farida Dabouz, PhD
FRSC Clinical Research
Consulting, Montreal,
Quebec, Canada

Melissa Furtado, BSc
MSc
START Clinic for Mood
and Anxiety Disorders,
Toronto, ON, Canada

Leena Anand, BSc MSc
START Clinic for Mood
and Anxiety Disorders,
Toronto, ON, Canada

Martin A. Katzman, MD,
FRCP
START Clinic for Mood
and Anxiety Disorders,
Toronto, ON, Canada
The Northern Ontario
School of Medicine,
Thunder Bay, ON, Canada
Department of Psychiatry,
Lakeland University,
Thunder Bay, ON, Canada
University of Toronto,
Toronto, ON, Canada
Arthur Graduate
Professional School,
Toronto ON, Canada

237

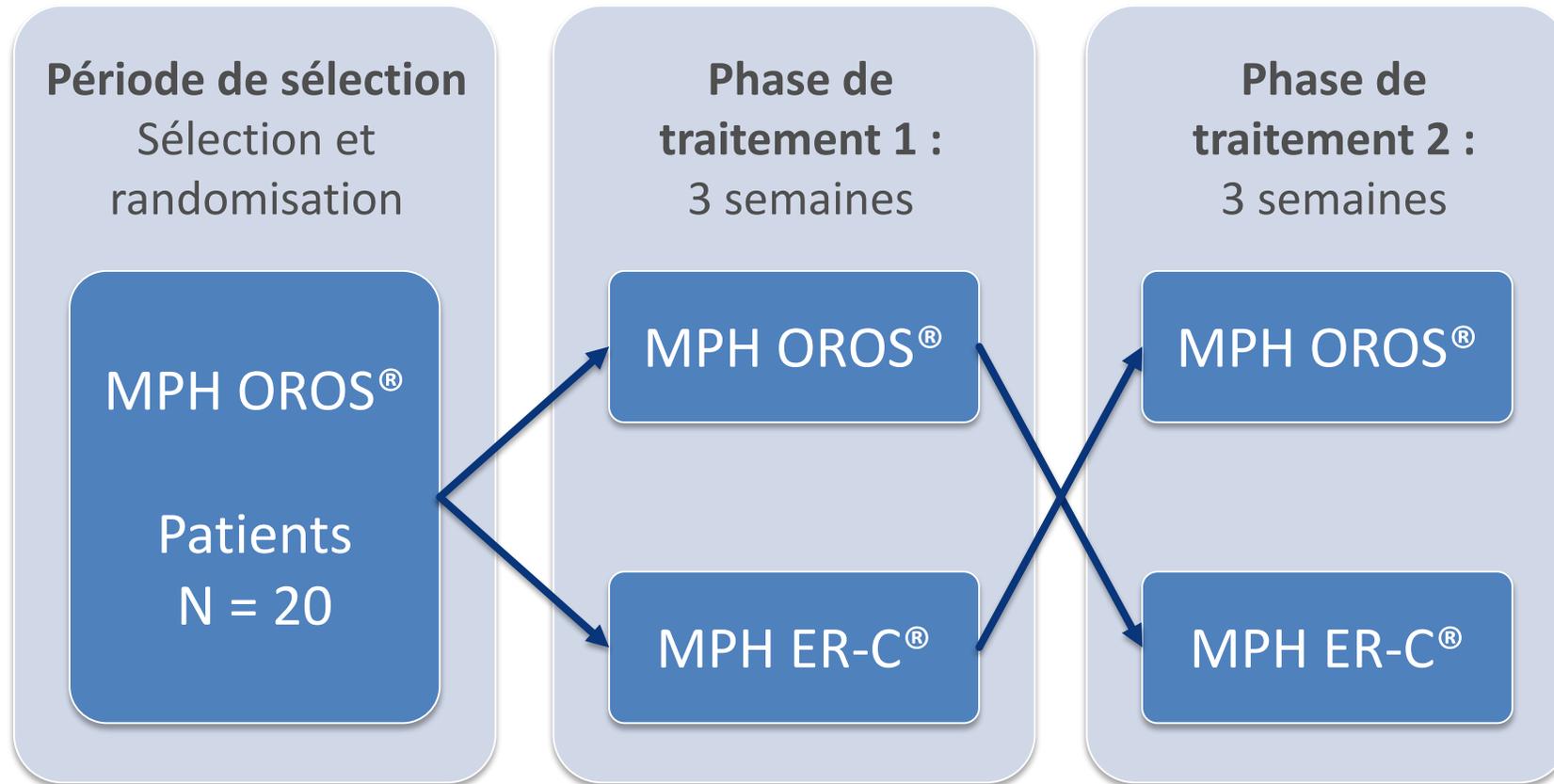
<http://tapp.sagepub.com>

[Cliquez pour ouvrir l'article](#)

Objectif et méthodologie



Une étude de phase IV croisée, unicentrique, randomisée, à double insu et sans période de sevrage chez des patients adultes atteints de TDAH, afin d'évaluer leur satisfaction lorsqu'ils sont passés d'une dose stable de MPH OROS[®] à la même dose du médicament générique (MPH-ER-C[®])



Résultats de l'étude : Principal critère d'évaluation de l'efficacité

Groupe de randomisation Variation par rapport à la sélection		MPH OROS® (n = 17)	MPH ER-C® (n = 19)	Valeur <i>p</i> (entre les traitements)
Résultats au TSQM-II Efficacité	Valeur <i>p</i> (vs la sélection)	Aucun changement 0,5852 (n.s.)	Diminution importante 0,0037	0,0433
Résultats au TSMQ-II Effets secondaires	Valeur <i>p</i> (vs la sélection)	Aucun changement 0,1252 (n.s.)	Augmentation importante 0,0001	0,0321
Résultats au TSMQ-II Satisfaction globale	Valeur <i>p</i> (vs la sélection)	Aucun changement 0,1015 (n.s.)	Diminution importante 0,0004	0,0791 (n.s.)

TSMQ-II : Questionnaire de satisfaction à l'égard du traitement par un médicament, version II

Conclusions de l'étude

- L'étude a révélé des différences cliniquement et statistiquement significatives entre MPH ER-C[®] et MPH OROS[®] en ce qui concerne l'issue du traitement signalée par le sujet et le médecin, ainsi que les taux d'abandon du traitement.
 - Les adultes recevant une dose stable de MPH OROS[®] étaient plus satisfaits quant à l'efficacité et aux effets secondaires, d'après le questionnaire TSQM-II, que ceux ayant reçu une dose équivalente de MPH-ER-C[®].
 - À la fin de l'étude, tous les sujets ont choisi de retourner à MPH OROS[®].
 - Les auteurs ont indiqué que le nombre de sujets est également trop restreint pour tirer des conclusions définitives – un essai de comparaison directe plus vaste serait nécessaire pour confirmer cette tendance.

Incidence clinique du passage de MPH OROS[®] à MPH ER-C[®] : examen d'une pratique pédiatrique

[van Stralen JP. Paediatr Child Health. Février 2013;18\(2\):70-3.](#)



[Cliquez pour ouvrir l'article](#)

Objectifs et méthodologie



Un examen rétrospectif observationnel des dossiers consécutifs de patients d'une pratique pédiatrique atteints de TDAH (âgés de 5 à 18 ans) qui ont reçu MPH OROS[®] du 1^{er} mai au 27 novembre 2010. Cet examen a été mené afin de déterminer les effets cliniques du passage à MPH ER-C[®].

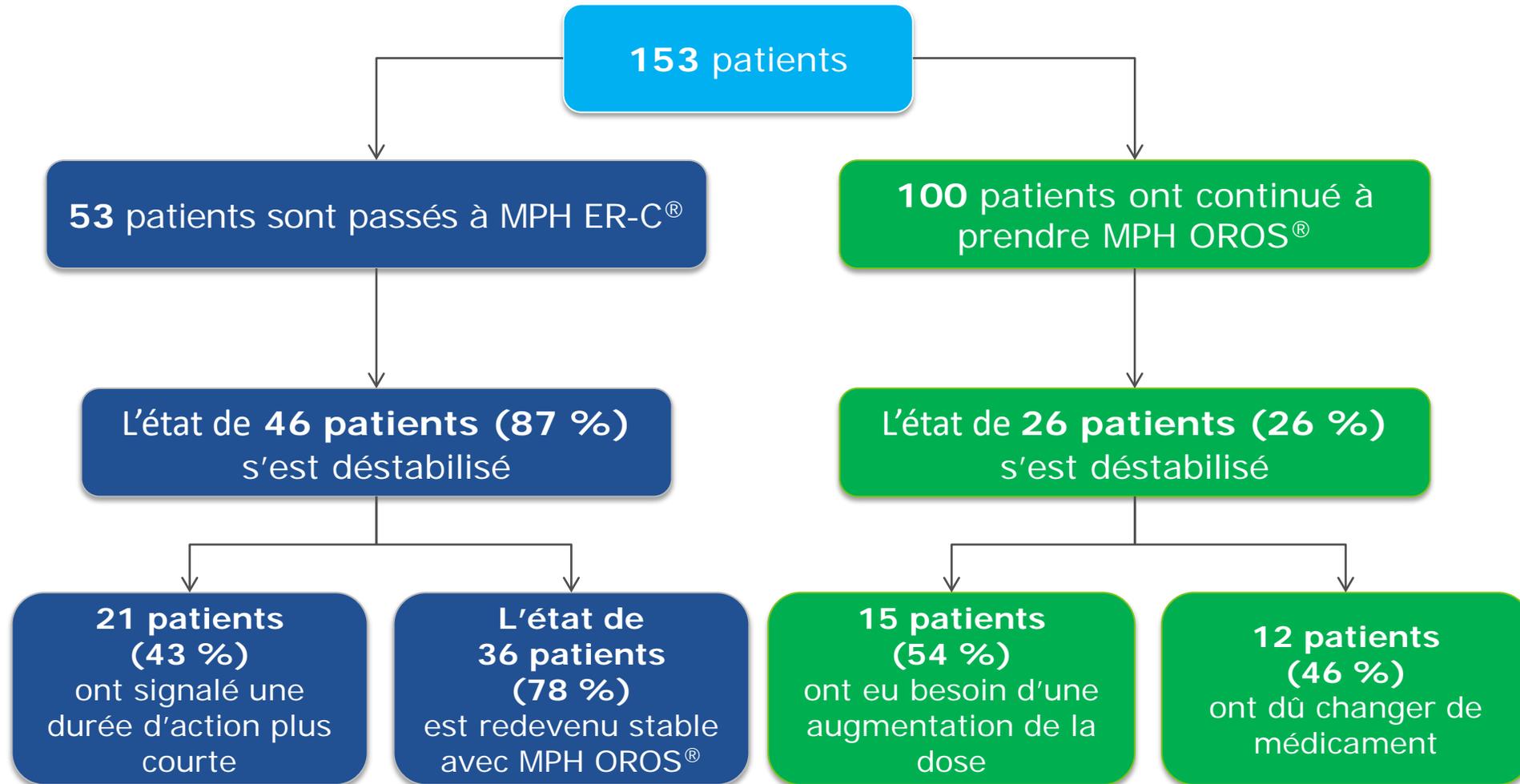
Critère d'évaluation principal

- Proportion de patients dont l'état s'est déstabilisé
- Déstabilisation : changement sur le plan des symptômes ou des capacités fonctionnelles, provoqué par un changement de médicament contre le TDAH ou par une modification de la dose

Critère d'évaluation secondaire

- Évaluation qualitative des effets de la substitution

Résultats de l'étude : Principal critère d'évaluation de l'efficacité



Résultats de l'étude : Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité

Les critères d'évaluation secondaires ont été rapportés de manière qualitative par l'auteur de l'étude, sans précisions quant aux taux d'incidence ou à la signification statistique.

Efficacité

MPH ER-C[®] semble ne pas être aussi efficace que MPH OROS[®] :

- Commentaires : « impression de ne pas prendre de médicament du tout », état du patient « complètement déstabilisé », patient « sautant partout »

Événements indésirables

Divers effets secondaires ont été observés chez les patients sous MPH ER-C[®] :

- Étourdissements, augmentation de l'appétit, troubles du sommeil et colère.

Durée d'action

On a observé que MPH ER-C[®] avait une durée d'action plus courte que MPH OROS[®] :

- Les patients/parents ont signalé un effet durant 7 ou 8 heures; certains patients ont eu besoin d'une dose supplémentaire de MPH à libération immédiate.

Conclusions de l'étude

- Au total, 87 % des patients qui sont passés de MPH OROS[®] à MPH ER-C[®] ont été déstabilisés sur le plan clinique, ce qui correspond à une augmentation de 66 % du taux de déstabilisation comparativement à ceux qui ont poursuivi le traitement par MPH OROS[®].
- Les rapports qualitatifs indiquaient une tolérabilité inférieure, une efficacité inférieure et une durée d'action plus courte avec MPH ER-C[®].

Conclusions du résumé clinique

Étude	Méthodologie	Diapositives
Park-Wyllie, 2017 Analyse rétrospective	Analyse de la base de données des effets indésirables de Canada Vigilance : taux dix fois plus élevé d'échec thérapeutique signalé avec MPH ER-C® qu'avec MPH OROS®, sur une période d'un an.	3 à 7
Park-Wyllie, 2016 Étude de cohorte rétrospective	Les patients sous MPH OROS® ont poursuivi le traitement beaucoup plus longtemps et étaient moins susceptibles de l'abandonner pendant une période de 12 mois, comparativement à ceux sous MPH ER-C®.	8 à 15
Fallu, 2016 Étude croisée, randomisée, à double insu, menée chez des adultes	Plus grande satisfaction quant à l'efficacité et aux effets secondaires chez les patients sous MPH OROS® par rapport à ceux sous MPH ER-C®. Tous les participants ont choisi de poursuivre le traitement par MPH OROS® à la fin de l'étude.	16 à 19
Van Stralen, 2013 Examen de dossiers rétrospectif chez des patients pédiatriques	L'état de 87 % des patients passés de MPH OROS® à MPH ER-C® s'est déstabilisé, comparativement à 26 % de ceux ayant continué à recevoir MPH OROS®. Parmi les patients qui sont passés à MPH ER-C® et dont l'état s'est déstabilisé, 43 % ont signalé un effet de plus courte durée.	20 à 24

Veillez vous reporter au résumé scientifique complet pour consulter des résumés de publications supplémentaires.

Si vous avez d'autres questions, veuillez communiquer avec le Service de l'information médicale de Janssen :

 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781

 www.janssenmedicalinformation.ca/fr