



## UCB lance Neupro<sup>®</sup> aux États-Unis pour le traitement de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos

- Neupro<sup>®</sup> (système transdermique à la rotigotine) est désormais disponible en pharmacie aux États-Unis.
- Neupro<sup>®</sup> a permis une amélioration clinique significative chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos (SJSR)<sup>i</sup>.
- Neupro<sup>®</sup> est un patch appliqué une fois par jour qui permet une administration continue de la rotigotine (agoniste dopaminergique) pendant 24 heures<sup>ii</sup>.

**Bruxelles, Belgique et Atlanta, GA – 16 juillet 2012** – UCB annonce ce jour que Neupro<sup>®</sup> (système transdermique à la rotigotine) est désormais disponible en pharmacie aux États-Unis. Neupro<sup>®</sup> a été approuvé en avril par la Food and Drug Administration pour le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique aux stades précoce et avancé ainsi que de la forme primaire du syndrome des jambes sans repos modéré à sévère<sup>iii</sup>.

Neupro<sup>®</sup> améliore la fonction motrice et facilite les activités de la vie quotidienne des patients souffrant de la maladie de Parkinson. Il procure un réel soulagement des symptômes du syndrome des jambes sans repos (SJSR)<sup>iv, v, vi, vii</sup>. Neupro<sup>®</sup> est un patch appliqué une fois par jour qui permet une administration continue de la rotigotine (agoniste dopaminergique) pendant 24 heures<sup>viii</sup>.

Plus de 100.000 patients dans le monde ont été traités avec Neupro<sup>®</sup>, et sept études cliniques démontrent l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du produit pour les indications approuvées<sup>ix, x, xi</sup>.

« La disponibilité de Neupro<sup>®</sup> sur le marché américain est une avancée importante pour les patients souffrant de la maladie de Parkinson ou du syndrome des jambes sans repos », a déclaré Roch Doliveux, le CEO d'UCB. « UCB se consacre à mettre des médicaments innovants, comme le système transdermique Neupro<sup>®</sup>, à la disposition des personnes vivant avec des pathologies graves, telles que la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos. La société combine, pour ce faire, les dernières avancées scientifiques et technologiques avec les connaissances de ses chercheurs sur le patient dans sa globalité. »

Un million d'Américains souffrent à ce jour de la maladie de Parkinson<sup>xii</sup>. Les symptômes moteurs cardinaux de cette affection sont notamment la raideur, les tremblements, la lenteur et la perte d'équilibre<sup>xiii</sup>. Ces symptômes peuvent avoir un impact important sur la vie des patients.

Le syndrome des jambes sans repos pourrait toucher jusqu'à 23 millions d'Américains<sup>xiv</sup>. Les patients atteints du SJSR ressentent souvent des sensations désagréables dans les jambes, les pieds, les bras, le torse ou la tête qui se produisent en général durant les périodes de repos et d'inactivité. Les symptômes se manifestent principalement la nuit, mais peuvent survenir à tout moment de la journée. Lorsqu'il n'est pas traité, le SJSR modéré à sévère, dont les symptômes surviennent au moins deux fois par semaine, peut s'avérer particulièrement inconfortable pour les patients<sup>xv</sup>.

« La maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos sont des pathologies neurologiques graves », a souligné le Dr Joseph Jankovic, professeur en neurologie et directeur du Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic au Baylor College of Medicine de Houston (Texas). « La nature imprévisible et affaiblissante de ces maladies peut nécessiter un contrôle systématique et durable des symptômes tout au long du jour et de la nuit. »



## Amélioration clinique significative des symptômes de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos

L'efficacité de la rotigotine dans le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique a été prouvée au moyen de cinq études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo et réalisées sur des groupes parallèles de patients aux États-Unis et dans d'autres pays. Selon le protocole d'essai mis en place, des parkinsoniens ont été soumis à un titrage hebdomadaire de rotigotine à raison de 2 mg par 24 heures, avec augmentation progressive jusqu'à la dose randomisée ou optimale<sup>xvi</sup>.

Trois études cliniques sur la forme précoce de la maladie de Parkinson s'appuient sur l'échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson (UPDRS), une échelle multidimensionnelle à quatre parties couramment utilisée dans les études réalisées sur la cette maladie. Les parties II et III de l'UPDRS ont été combinées afin d'apprécier l'amélioration ou l'aggravation de la fonction motrice et de l'exécution des activités de la vie quotidienne (AVQ). Elles contiennent 13 questions qui permettent aux cliniciens d'évaluer les aspects des AVQ (discours, habillage et découpe d'aliments à l'aide d'ustensiles, par exemple) et 27 questions sur les symptômes moteurs cardinaux chez les parkinsoniens (tremblement, rigidité, bradykinésie et perte d'équilibre)<sup>xvii</sup>. Les études réalisées ont montré que la rotigotine aidait à améliorer la fonction motrice, par rapport au placebo, chez des patients souffrant d'une maladie de Parkinson précoce<sup>xviii, xix, xx</sup>.

Deux études de la rotigotine réalisées chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson avancée ont permis d'examiner la variation par rapport à l'état initial durant les périodes « off », où l'efficacité du traitement diminue et les symptômes réapparaissent. On a observé, durant ces périodes « off », une réduction statistiquement importante chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson avancée et recevant de la rotigotine, par comparaison avec ceux traités par placebo<sup>xxi, xxii, xxiii</sup>.

L'efficacité de la rotigotine dans le traitement du SJSR a essentiellement été évaluée au moyen de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo et à doses fixes sur une durée de six mois. Une fois par jour, on a administré aux patients des doses de 0,5 mg ou de 3,0 mg de rotigotine par 24 heures, ou un placebo. Durant ces études, la rotigotine a provoqué une amélioration significative des symptômes du SJSR chez les patients, par rapport au placebo. Ces résultats ont été mesurés grâce à deux outils largement utilisés<sup>xxiv, xxv, xxvi, xxvii</sup> qui ont permis aux patients et aux cliniciens d'évaluer et de graduer cette amélioration.

L'échelle de mesure du International RLS Study Group (IRLS) s'accompagne de 10 questions adressées au patient afin d'évaluer sur une échelle de 0 à 40 (0 étant l'absence de symptômes et 40 désignant la forme la plus sévère) la gravité des symptômes sensoriels et moteurs, les troubles du sommeil, la somnolence diurne, l'impact sur les activités de la vie quotidienne et l'humeur qui sont associés au SJSR<sup>xxviii</sup>. L'échelle CGI-I (impression clinique globale) permet au médecin d'évaluer le niveau d'amélioration ou d'aggravation de la maladie chez le patient, par rapport à un état initial déterminé au début de l'étude. Cette échelle est graduée de 1 (amélioration très significative) à 7 (aggravation très significative)<sup>xxix</sup>.

Dans les études cliniques effectuées, les effets indésirables les plus fréquemment décrits (incidence ≥ 5 % supérieure au placebo) pour les doses de Neupro<sup>®</sup> les plus fortes recommandées dans le traitement de la maladie de Parkinson ont été les suivants : nausées, vomissements, somnolence, réactions au site d'application, anorexie, hyperhidrose, insomnie, œdème périphérique et dyskinésie<sup>xxx</sup>. Les effets indésirables les plus fréquemment décrits (incidence ≥ 5 % supérieure au placebo) pour la dose de Neupro<sup>®</sup> la plus forte recommandée dans le traitement du syndrome des jambes sans repos ont été les suivants : réactions au site d'application, nausées, somnolence et céphalées<sup>xxxi</sup>.

Quatre différentes posologies de Neupro<sup>®</sup> sont disponibles pour les signes et symptômes de la maladie de Parkinson (2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg par 24 heures). S'agissant de la forme primaire du SJSR modéré à sévère, trois différentes posologies sont proposées (1 mg, 2 mg et 3 mg par 24 heures)<sup>xxxii</sup>.

### À propos de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) s'accompagne de la perte progressive des cellules nerveuses du cerveau qui produisent une substance chimique appelée dopamine<sup>xxxiii</sup>. Ses symptômes touchent aussi bien la fonction motrice que d'autres systèmes du corps humain, et peuvent avoir un impact important sur les patients. Au fur



et à mesure que le taux de dopamine diminue, les symptômes moteurs, qui se traduisent par des tremblements (agitation répétée et involontaire), une rigidité (raideur ou contractions musculaires) et la bradykinésie (ralentissement et affaiblissement des mouvements spontanés)<sup>xxxiv</sup>, peuvent progresser en même temps que d'autres symptômes sous-jacents de la Maladie de Parkinson<sup>xxxv</sup>.

### **À propos du syndrome des jambes sans repos**

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) se caractérise par des sensations désagréables dans les membres inférieurs et une envie irrésistible de bouger pour s'en soulager. La plupart des personnes souffrant du SJSR éprouvent des difficultés à s'endormir et à rester endormies<sup>xxxvi</sup>.

Plusieurs études ont montré que de nombreux patients souffrant du SJSR peuvent également ressentir des symptômes durant la journée. Les symptômes diurnes du syndrome, tels que l'incapacité à rester assis et des secousses involontaires des jambes, sont de plus en plus reconnus<sup>xxxvii</sup>. Le SJSR peut provoquer une exténuation et une fatigue pendant la journée, et même influencer sur l'exécution des activités quotidiennes<sup>xxxviii</sup>. Les patients atteints du syndrome, dans sa forme modérée à sévère, peuvent nécessiter un traitement de longue durée<sup>xxxix</sup>.

Même si la pathophysiologie sous-jacente du SJSR n'est pas encore totalement maîtrisée, on pense qu'elle touche les systèmes centraux dopaminergiques. Selon des données d'imageries cérébrales récentes, les patients atteints du SJSR pourraient être porteurs d'une anomalie du transporteur de la dopamine pouvant être visualisée le jour comme la nuit<sup>xl</sup>.

### **À propos de Neupro® aux États-Unis**

Neupro® (système transdermique à la rotigotine) est indiqué pour le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique et de la forme primaire du syndrome des jambes sans repos (SJSR) modéré à sévère. Pour de plus amples informations concernant Neupro®, n'hésitez pas à consulter [www.neupro.com](http://www.neupro.com).

### **À propos de Neupro® aux États-Unis Informations importantes concernant la sécurité**

Neupro® contient du métabisulfite de sodium, un sulfite pouvant provoquer des réactions de type allergique, y compris des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme légères ou mettant en jeu le pronostic vital chez certains sujets vulnérables.

Les patients traités avec Neupro® ont déclaré somnoler et s'endormir pendant l'accomplissement d'activités de la vie quotidienne. Dans des essais cliniques réalisés avec la dose de Neupro® la plus forte recommandée, la différence de traitement entre le produit et le placebo pour la somnolence a eu une incidence de 16 % en cas d'une maladie de Parkinson précoce, et de 6 % pour le syndrome des jambes sans repos. Certains patients n'ont décelé aucun signe avant-coureur (assoupissement excessif, par exemple). Il est recommandé à ces patients de se montrer prudents lorsqu'ils conduisent, utilisent des engins lourds ou travaillent en altitude pendant le traitement avec Neupro®.

Ce risque est accru chez ces mêmes patients qui sont atteints d'une forme avancée de la maladie de Parkinson. Dans des essais cliniques réalisés avec la dose de Neupro® la plus forte recommandée, la différence de traitement entre le produit et le placebo pour les hallucinations a eu une incidence de 4 %, et s'est accrue avec l'augmentation progressive de la dose. Le comportement et l'état mental des patients risquent également de changer ou de s'aggraver (jusqu'à devenir graves voire de type psychotique) pendant le traitement avec Neupro® ou après la prescription ou l'augmentation de la dose du médicament.

Neupro® peut provoquer une hypotension orthostatique symptomatique et une syncope, notamment en cas de posologie progressive, de rythme cardiaque élevé, d'hypertension artérielle, d'accroissement pondéral et de rétention d'eau. Le produit doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire grave.

Des rapports de cas suggèrent que les patients peuvent avoir une envie intense de jouer aux jeux de hasard ou de dépenser de l'argent, des pulsions sexuelles plus fortes, des tendances boulimiques et d'autres désirs impérieux, et être incapables de contrôler ces besoins pressants lorsqu'ils prennent des médicaments, dont Neupro®, qui accélèrent l'activité dopaminergique centrale et sont généralement indiqués pour le traitement



de la maladie de Parkinson. Durant le traitement avec Neupro<sup>®</sup>, les patients devraient être suivis afin de prévenir l'apparition de pulsions nouvelles ou plus fortes. En cas d'apparition de telles pulsions, il convient d'envisager de réduire la posologie ou d'interrompre la prise du médicament.

Neupro<sup>®</sup> peut accentuer les effets secondaires dopaminergiques de la lévodopa et provoquer et/ou exacerber la dyskinésie préexistante. Dans des essais cliniques réalisés avec la dose de Neupro<sup>®</sup> la plus forte recommandée, la différence de traitement entre le produit et le placebo pour la dyskinésie a eu une incidence de 7 % en cas de maladie de Parkinson avancée, et s'est accrue avec l'augmentation progressive de la dose.

Neupro<sup>®</sup> peut provoquer des réactions au site d'application, dont certaines peuvent être graves. Dans des essais cliniques réalisés avec la dose de Neupro<sup>®</sup> la plus forte recommandée, la différence de traitement entre le produit et le placebo pour les réactions au site d'application a eu une incidence de 15 % en cas d'une maladie de Parkinson précoce, de 23 % en cas d'une maladie de Parkinson avancée et de 39 % pour le syndrome des jambes sans repos. La plupart des réactions ont été d'intensité légère ou modérée et limitées à l'endroit où se situait le patch.

Les parkinsoniens présentent un risque plus élevé de développer un mélanome que le reste de la population. Durant le traitement avec Neupro<sup>®</sup>, les patients devraient être suivis à intervalles réguliers afin de prévenir l'apparition de mélanomes.

Les médicaments dopaminergiques, dont Neupro<sup>®</sup>, peuvent provoquer une aggravation du SJSR et un effet de rebond chez les patients.

Dans les études cliniques effectuées, les effets indésirables les plus fréquemment décrits (incidence  $\geq$  5 % supérieure au placebo) pour les doses de Neupro<sup>®</sup> les plus fortes recommandées dans le traitement de la maladie de Parkinson sont les suivants : nausées, vomissements, somnolence, réactions au site d'application, vertiges, anorexie, hyperhidrose et insomnie. Les effets indésirables les plus fréquemment décrits (incidence  $\geq$  5 % supérieure au placebo) pour la dose de Neupro<sup>®</sup> la plus forte recommandée dans le traitement du syndrome des jambes sans repos sont les suivants : réactions au site d'application, nausées, somnolence et céphalées.

De plus amples informations importantes concernant l'innocuité de Neupro<sup>®</sup> sont disponibles à l'adresse [www.neupro.com/pi](http://www.neupro.com/pi).

### **À propos de Neupro<sup>®</sup> dans l'Union européenne**

Neupro<sup>®</sup> (rotigotine) est approuvé dans l'Union européenne pour le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique au stade précoce, dans le cadre d'une monothérapie (c'est-à-dire sans lévodopa) ou en association avec la lévodopa jusqu'aux derniers stades de la maladie, lorsque l'effet de la lévodopa disparaît ou devient irrégulier et que l'incidence thérapeutique commence à varier (fin de dose ou fluctuations épisodiques). Neupro<sup>®</sup> est également approuvé dans l'Union européenne pour le traitement symptomatique des adultes souffrant du syndrome des jambes sans repos idiopathique dans sa forme modérée à sévère.

### **Informations importantes relatives à l'innocuité de Neupro<sup>®</sup> dans l'Union européenne**

Neupro<sup>®</sup> est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à sa substance active ou à l'un de ses excipients, et en cas d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou de défibrillation. Il convient de cesser l'administration du médicament si le patient doit subir une IRM ou une défibrillation, afin de prévenir toute brûlure cutanée.

Il est recommandé de contrôler la tension artérielle, notamment au début du traitement, en raison du risque d'hypotension orthostatique lié à la thérapie dopaminergique et signalé durant le traitement avec Neupro<sup>®</sup>. On associe à ce médicament une tendance à la somnolence et à des épisodes d'endormissement soudain. On a observé chez les patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont Neupro<sup>®</sup>, un besoin pathologique de jouer aux jeux de hasard, une augmentation de la libido et une sexualité compulsive. L'arrêt brutal d'une thérapie dopaminergique entraînerait l'apparition de symptômes évoquant un syndrome neuroleptique malin. Il est par conséquent recommandé d'alléger le traitement.



Des cas d'hallucinations ayant été rapportés, il convient d'informer les patients qu'ils peuvent être victimes de telles manifestations.

Des cas de complications fibrotiques cardiopulmonaires ont été signalés chez certains patients traités avec des agents dopaminergiques dérivés de l'ergot. Les neuroleptiques prescrits en tant qu'antiémétiques ne devraient pas être administrés aux patients qui prennent des agonistes dopaminergiques. Un contrôle ophtalmologique est recommandé à intervalles réguliers ou dès l'apparition de troubles visuelles.

Aucune chaleur extérieure, quelle qu'en soit la source, ne devrait être appliquée à l'endroit où se situe le patch. L'exposition directe d'un exanthème ou autre irritation cutanée à la lumière solaire risque d'entraîner un changement de la couleur de la peau. Il convient de cesser l'utilisation de Neupro<sup>®</sup> dès l'apparition d'une réaction cutanée généralisée (éruption allergique, par exemple) causée par le produit.

La prudence est de mise pour le traitement des patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale aiguës ; une réduction posologique pourrait en effet s'avérer nécessaire.

L'incidence de certains effets indésirables dopaminergiques (hallucinations, dyskinésie, œdème périphérique, etc.) est plus forte lorsqu'ils sont administrés en association avec la dopa. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription de Neupro<sup>®</sup>.

Neupro<sup>®</sup> contient du métabisulfite de sodium, un sulfite pouvant provoquer des réactions de type allergique, y compris des symptômes anaphylactiques et des crises d'asthme légères ou mettant en jeu le pronostic vital chez certains sujets vulnérables.

Neupro<sup>®</sup> ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse. L'allaitement au sein est vivement déconseillé.

Le syndrome des jambes sans repos est susceptible de s'aggraver. En effet, les symptômes pourraient se manifester plus tôt dans la soirée (voire dans l'après-midi), devenir plus sévères et se propager dans d'autres parties du corps.

Au début de la thérapie, des effets indésirables dopaminergiques (nausées, vomissements, etc.) risquent d'apparaître. Ces effets sont généralement d'intensité légère ou modérée et passagers, même si le traitement est poursuivi.

Chez plus de 10 % des patients atteints de la maladie de Parkinson, les réactions indésirables à Neupro<sup>®</sup> seraient les suivantes : nausées, vomissements, réactions au site d'application, somnolence, sensations vertigineuses et céphalées. La majorité de ces réactions au site d'application sont d'intensité légère ou modérée.

Chez plus de 10 % des patients souffrant du SJSR, les réactions indésirables à Neupro<sup>®</sup> seraient les suivantes : nausées, réactions au site d'application, faiblesse physique (fatigue, asthénie, malaises) et céphalées. La majorité de ces réactions au site d'application sont d'intensité légère ou modérée.

Toutes les boîtes de Neupro<sup>®</sup> devraient être conservées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Les patients n'ont pas besoin de transporter les patchs Neupro<sup>®</sup> dans des contenants spéciaux, et ne doivent pas les placer au congélateur.

Merci de vous reporter au résumé des caractéristiques du produit rédigé par l'Agence européenne des médicaments pour connaître toutes les informations de prescription (date de révision : mars 2012) :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000626/human\\_med\\_000926.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000626/human_med_000926.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)



**Pour de plus amples informations :**

France Nivelles, Global Communications, UCB  
Tél. : +32 2 559 9178, [france.nivelles@ucb.com](mailto:france.nivelles@ucb.com)

Laurent Schots, Media Relations, UCB  
Tél. : +32 2 559 9264, [laurent.schots@ucb.com](mailto:laurent.schots@ucb.com)

**Notes à l'attention de la rédaction :**

**À propos d'UCB**

UCB ([www.ucb.com](http://www.ucb.com)) est une société biopharmaceutique établie à Bruxelles (Belgique) qui se consacre à la recherche et au développement de nouveaux médicaments et de solutions innovantes destinés aux personnes atteintes de maladies graves du système nerveux central ou immunitaire. Employant plus de 8 000 personnes réparties dans près de 40 pays, UCB a généré un chiffre d'affaires de EUR 3,2 milliards en 2011. UCB est cotée sur le marché Euronext de Bruxelles (symbole : UCB).

**Déclarations prospectives d'UCB**

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives fondées sur les plans, estimations et convictions actuels du management. Toutes les déclarations, hormis les déclarations ayant trait à des faits historiques, peuvent être considérées comme des déclarations prospectives, notamment les estimations du chiffre d'affaires, des marges d'exploitation, des dépenses en immobilisations, des liquidités, d'autres données financières, des résultats juridiques, politiques, réglementaires ou cliniques attendus et d'autres estimations et résultats. De par leur nature, ces déclarations prospectives ne constituent pas une garantie de performances futures ; elles sont soumises à des risques, incertitudes et hypothèses qui peuvent donner lieu à des différences significatives entre les résultats réels et les résultats sous-entendus dans les déclarations prospectives figurant dans le présent communiqué de presse. Figurent parmi les facteurs importants susceptibles d'entraîner de telles différences : l'évolution du contexte économique général, du domaine d'activité et de la concurrence, l'impossibilité d'obtenir les homologations réglementaires nécessaires ou de les obtenir selon des conditions acceptables, les coûts associés à la recherche et développement, l'évolution des perspectives pour les produits du pipeline ou les produits en phase de développement par UCB, les effets de décisions judiciaires ou d'enquêtes publiques futures, les réclamations pour responsabilité du fait de produits, les obstacles à la protection des produits ou produits candidats par brevets, l'évolution de la législation ou de la réglementation, les fluctuations des taux de change, l'évolution ou les incertitudes de la législation fiscale ou de l'administration de cette législation, et le recrutement et la rétention des collaborateurs. UCB fournit ses informations à la date du présent communiqué de presse, et déclare expressément n'avoir nullement l'obligation d'actualiser les informations contenues dans le présent communiqué de presse, que ce soit pour confirmer les résultats réels ou faire état de l'évolution de ses attentes.

Rien ne permet de garantir que les nouveaux produits candidats du pipeline feront l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, ou que de nouvelles indications seront développées et homologuées pour les produits existants. S'agissant des produits ou produits potentiels qui font l'objet de partenariats, de joint-ventures ou de collaborations pour l'obtention d'une homologation, des différences peuvent exister entre les partenaires. Par ailleurs, UCB ou d'autres sociétés pourraient identifier des problèmes de sécurité, des effets indésirables ou des problèmes de fabrication après la mise sur le marché de ses produits.

Enfin, le chiffre d'affaires peut être influencé par les tendances internationales et nationales en matière de soins gérés et de limitation des coûts liés à la santé, par les politiques de remboursement imposées par les tiers payeurs, ainsi que par la législation régissant la tarification et le remboursement des produits biopharmaceutiques.

###



---

<sup>i</sup> U.S. PI

<sup>ii</sup> U.S. PI

<sup>iii</sup> U.S. PI

<sup>iv</sup> Data on File (SP 506).

<sup>v</sup> Data on File (SP 512).

<sup>vi</sup> Data on File (SP 513).

<sup>vii</sup> Trenkwalder C., Benes H., Poewe W., et al for the SP790 Study Group. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(7):595-604.

<sup>viii</sup> U.S. PI

<sup>ix</sup> U.S. PI

<sup>x</sup> LeWitt P., Lyons, K., Pahwa, R., Boroojerdi, B., et. al for the SP650 Study Group. Advanced Parkinson's disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER study. *Neurology.* 2007; 68(16):1262-1267.

<sup>xi</sup> Trenkwalder C., Benes H., Poewe W., et al for the SP790 Study Group. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(7):595-604.

<sup>xii</sup> Parkinson's Disease Foundation. Statistics on Parkinson's disease. [http://www.pdf.org/en/parkinson\\_statistics](http://www.pdf.org/en/parkinson_statistics)

<sup>xiii</sup> Parkinson's Disease Foundation. Primary Motor Symptoms. [http://www.pdf.org/symptoms\\_primary](http://www.pdf.org/symptoms_primary)

<sup>xiv</sup> Phillips, et al., 2006, p. 78, Col 1, ¶3; Stat Abstract, 2012, p. 11, Table 7—calculation: 9.7% with RLS (Phillips) X 234,564,000 adults in US (Stat Abstract) = 22,752,708

<sup>xv</sup> National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Restless Legs Syndrome Fact Sheet. [http://www.ninds.nih.gov/disorders/restless\\_legs/detail\\_restless\\_legs.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/restless_legs/detail_restless_legs.htm)

<sup>xvi</sup> U.S. PI

<sup>xvii</sup> Activities of Daily Living defined by Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

<sup>xviii</sup> U.S. PI

<sup>xix</sup> Watts RL., Jankovic J., Waters C., Rajput A., Boroojerdi B. and Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68:272-276.

<sup>xx</sup> Trenkwalder Cet al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov. Disord.* 2011; 26 (1):90-99

<sup>xxi</sup> U.S. PI

<sup>xxii</sup> LeWitt P., Lyons, K., Pahwa, R., Boroojerdi, B., et. al for the SP650 Study Group. Advanced Parkinson's disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER study. *Neurology.* 2007; 68(16):1262-1267.



---

<sup>xxiii</sup> Poewe W., Giladi N., Maguire D., et al for the SP515 Study Group. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6(6):513-520.

<sup>xxiv</sup> U.S. PI

<sup>xxv</sup> Trenkwalder C., Benes H., Poewe W., et al for the SP790 Study Group. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(7):595-604.

<sup>xxvi</sup> Oertel W et al. *Lancet Neurol.* 2011; 10(8); 710-721

<sup>xxvii</sup> Data on file (SP 710).

<sup>xxviii</sup> Restless Legs Syndrome Rating Scale. <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/RLS/RLSratingscale.pdf>.

<sup>xxix</sup> .Clinical Global Impression. <http://miksa.ils.unc.edu/unc-hit/media/CGI.pdf>.

<sup>xxx</sup> Lewitt PA et al. Poster presented at 62nd AAN Annual Meeting; April 10-17, 2010; Toronto, Canada

<sup>xxxi</sup> Oertel W et al. *Lancet Neurol.* 2011; 10(8); 710-721

<sup>xxxii</sup> U.S. PI

<sup>xxxiii</sup> Mayo Clinic. Parkinson's Disease. <http://www.mayoclinic.com/health/parkinsons-disease/DS00295/DSECTION=causes>

<sup>xxxiv</sup> National Parkinson Foundation. How do you know if you have PD? <http://www.parkinson.org/Parkinson-s-Disease/PD-101/How-do-you-know-if-you-have-PD->

<sup>xxxv</sup> Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to healthcare professionals; an international study using the nonmotor symptom questionnaire. *Mov. Disord.* 2010; 25 (6): 704-9

<sup>xxxvi</sup> Restless Legs Syndrome. National Institute on Neurological Disease and Stroke (NINDS). National Institutes of Health. Accessed at: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/restless\\_legs/detail\\_restless\\_legs.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/restless_legs/detail_restless_legs.htm)

<sup>xxxvii</sup> Sethi KD. Restless Legs Syndrome sees the light of day. *Lancet Neurology* 2008; 7(7): 564-565

<sup>xxxviii</sup> Restless Legs Syndrome. National Institute on Neurological Disease and Stroke (NINDS). National Institutes of Health. Accessed at: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/restless\\_legs/detail\\_restless\\_legs.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/restless_legs/detail_restless_legs.htm)

<sup>xxxix</sup> Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2005; 4: 465

<sup>xl</sup> National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Restless Legs Syndrome Fact Sheet. [http://www.ninds.nih.gov/disorders/restless\\_legs/detail\\_restless\\_legs.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/restless_legs/detail_restless_legs.htm)