

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2013

Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 24 juillet 2013  
a fait l'objet d'une audition le 18 septembre 2013

### NEUPRO 1 mg/24 heures, dispositif transdermique

Sachet-dose - boîte de 7 dispositifs transdermiques (CIP : 34009 267 967 4 7)

Sachet-dose - boîte de 30 dispositifs transdermiques (CIP : 34009 267 968 0 8)

### NEUPRO 2 mg/24 heures, dispositif transdermique

Sachet-dose - boîte de 7 dispositifs transdermiques (CIP : 34009 373 285 0 0)

Sachet-dose - boîte de 30 dispositifs transdermiques (CIP : 34009 377 209 7 7)

### NEUPRO 3 mg/24 heures, dispositif transdermique

Sachet-dose - boîte de 30 dispositifs transdermiques (CIP : 34009 267 970 5 8)

Laboratoire UCB PHARMA SA

|                      |   |
|----------------------|---|
| DCI                  | rotigotine  |
| Code ATC (2013)      | N04BC09 (agoniste dopaminergique)   |
| Motifs de l'examen   | <p>- Saisine de la Direction générale de la santé et la de la Direction de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge de NEUPRO dans le syndrome des jambes sans repos idiopathique en application de l'article R-163-19 du Code de la Sécurité Sociale.</p> <p>- Inscription : NEUPRO 1 et 3 mg/24 heures</p> <p>- Extension d'indication : NEUPRO 2 mg/24 heures</p> |
| Listes concernées    | <p><b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)</p> <p><b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)</p>  |
| Indication concernée | <p>« NEUPRO est indiqué dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique d'intensité modérée à sévère chez l'adulte. »</p>   |

|  |  |
|--|--|
| <b>SMR :</b>                                   | <b>Modéré chez les patients ayant un SJSR idiopathique très sévère.</b>  |
| <b>ASMR :</b>                                  | <b>NEUPRO apporte, comme SIFROL, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV,) dans la prise en charge des patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère.</b> |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique :</b> | <b>Traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients ayant un SJSR idiopathique très sévère.</b>   |
| <b>Recommandations :</b>                       | <b>La Commission souhaite que la prescription initiale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil.</b>   |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|  |   |
|--|---|
| AMM (procédure européenne centralisée)                           | Dosages 1 et 3 mg/24h Initiale dans le SJSR : 29 août 2008<br><br>Dosage 2 mg/24h :<br>- AMM Initiale dans la maladie de Parkinson : 15 février 2006.<br>- Extension d'indication dans le SJSR : 29 août 2008<br><br>Plan de Gestion des Risques (PGR) européen en cours <sup>1</sup> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I   |

|                    |  |
|--------------------|--|
| Classification ATC | 2013<br>N                    Système nerveux central<br>N04                Médicament antiparkinsonien<br>N04B              Dopaminergiques<br>N04BC            Agonistes dopaminergiques<br>N04BC09        Rotigotine |
|--------------------|--|

## 02 CONTEXTE

NEUPRO 2 mg/24 heures dispositif transdermique (rotigotine), agoniste dopaminergique est pris en charge dans le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson depuis août 2010<sup>2</sup> (SMR important, pas d'ASMR par rapport à REQUIP, avis du 31 janvier 2007 puis par rapport à SIFROL, avis du 30 avril 2008).

NEUPRO a ensuite obtenu une AMM dans le syndrome des jambes sans repos (2008). La Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de la Santé ont saisi la Commission de la transparence pour avis sur le bien fondé de la prise en charge de NEUPRO dans le traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique (SJSR)<sup>3</sup>. En effet, le laboratoire n'avait pas sollicité jusqu'à ce jour de prise en charge dans cette indication.

Deux autres agonistes dopaminergiques sont également indiqués dans le traitement symptomatique du SJSR (formes modérés à sévères) : ADARTREL (ropinirole) et SIFROL (pramipexole). Le premier a été radié en mars 2012. SIFROL qui a aussi une indication dans la maladie de Parkinson, a été récemment réévalué par la Commission dans le SJSR<sup>4</sup> : SMR modéré uniquement dans les formes très sévères et ASMR IV dans la prise en charge de ce syndrome mais il n'est pas inscrit.

<sup>1</sup> La version du PGR en vigueur date du 19 juillet 2012.

<sup>2</sup> arrêté du 30 juillet 2010 publié au Journal officiel du 04 août 2010 pour sa présentation en boîte de 30 dispositifs transdermiques et par arrêté du 28 janvier 2011 publié au Journal officiel du 03 février 2011 pour sa présentation en boîte de 7 dispositifs transdermiques.

<sup>3</sup> Courrier de saisine de la Commission par la DSS et la DGS du 30 novembre 2012.

<sup>4</sup> Cf. avis de réévaluation de SIFROL du 18 décembre 2012.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« - **Syndrome des jambes sans repos : NEUPRO est indiqué dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique d'intensité modérée à sévère chez l'adulte. »**

*Uniquement pour le dosage à 2 mg/24 heures :*

« - Maladie de Parkinson : NEUPRO est indiqué en monothérapie (sans lévodopa) pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, ou en association avec la lévodopa, quand, au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'aux stades avancés, les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effet « on-off ») »

## 04 POSOLOGIE

---

« NEUPRO est appliqué une fois par jour. Le dispositif transdermique doit être appliqué approximativement à la même heure chaque jour. Le dispositif transdermique reste sur la peau pendant 24 heures et doit ensuite être remplacé par un dispositif neuf, en choisissant un autre site d'application. Si le patient oublie d'appliquer le dispositif transdermique à l'heure habituelle ou si le dispositif transdermique se décolle, il doit appliquer un nouveau dispositif transdermique pour le reste de la journée.

### Syndrome des jambes sans repos

Le traitement doit débiter à une dose quotidienne unique de 1 mg/24 h. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée de 1 mg/24 h chaque semaine jusqu'à la dose maximale de 3 mg/24 h.

La nécessité de poursuivre le traitement devra être reconsidéré tous les 6 mois.

### Arrêt du traitement :

NEUPRO doit être arrêté progressivement. La dose quotidienne doit être réduite par paliers de 1 mg/24 h en réduisant de préférence la dose tous les deux jours jusqu'à l'arrêt total de NEUPRO. En suivant cette procédure, aucun effet rebond (aggravation des symptômes au-delà de leur intensité initiale après arrêt du traitement) n'a été constaté.

### Posologie en cas d'insuffisance hépatique et rénale :

- Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée. La prudence est de rigueur lors du traitement de patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, qui peut entraîner une diminution de la clairance de la rotigotine. La rotigotine n'a pas été étudiée chez ce groupe de patients. Une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire en cas d'aggravation de l'insuffisance hépatique.
- Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à sévère, y compris pour les patients dialysés. Une accumulation inattendue de rotigotine peut également survenir en cas d'atteinte aiguë de la fonction rénale. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une affection neurologique sporadique ou héréditaire comportant une symptomatologie sensitivomotrice faite de sensations désagréables affectant préférentiellement les membres inférieurs et s'accompagnant d'un besoin irrésistible de bouger. Les symptômes sont plus sévères en fin de journée ; ils sont aggravés par l'immobilité prolongée et soulagés, partiellement et temporairement, par le mouvement.

On différencie les formes primaires ou idiopathiques des formes secondaires (insuffisance rénale chronique au stade terminal, grossesse, neuropathies périphériques et carence martiale en sachant que la carence martiale est aggravante pour les formes idiopathiques)<sup>5</sup>.

L'International Restless Legs Syndrome Study Group a validé en 2003 une échelle principalement utilisée dans les essais thérapeutiques permettant d'apprécier la sévérité des symptômes et leur évolution<sup>6</sup>. Cette échelle, comporte 10 items gradés de 1 à 4 selon la sévérité des symptômes (0 = pas de symptômes ; 4 = symptômes très sévères) ; le score maximal peut atteindre 40. Cette échelle est utile aussi pour les études épidémiologiques et permet de classer les patients en :

- forme légère : score IRLS > 0 et ≤ 10
- forme modérée : score IRLS > 10 et ≤ 20
- forme sévère : score IRLS > 20 et ≤ 30
- forme très sévère : score IRLS > 30

Dans les cas douteux (difficultés à s'exprimer, déments, enfants, intrication avec d'autres douleurs ou comorbidités) une vidéopolysomnographie permet de préciser le diagnostic en observant le comportement du patient la nuit en éveil (agitation continue avec de nombreux mouvements volontaires dans 100% des cas, plus rarement mouvements périodiques involontaires) et pendant le sommeil (mouvements périodiques involontaires dans au moins 60% des cas).

Les patients se plaignent de troubles sensitifs (décharge électrique, sensation de piqûre, fourmillement, tension, brûlure) et de troubles affectifs (épuisant, pénible, insupportable, irritant et déprimant). La douleur est fréquente (60% des patients dans des séries hospitalières ; Allen, Arch Intern Med 2005 ; Karroum, Sleep Med 2011). Des troubles du sommeil peuvent aussi survenir. Ils se caractérisent par une insomnie avec hyper-éveil, pénible, douloureuse, avec des durées de sommeil de moins de 4 heures. Une somnolence diurne chez un tiers des patients est rapporté.

Le traitement des formes idiopathiques repose sur des règles d'hygiène de vie et des traitements pharmacologiques. Selon la SFRMS, il est recommandé aux patients d'éviter café, thé et vin blanc, et de se coucher à heure fixe, mais ces recommandations ne reposent pas sur des arguments scientifiques d'efficacité. La suppression des médicaments exacerbant le SJSR (neuroleptiques et antidépresseurs notamment), quand elle est médicalement possible, peut parfois suffire à soulager les sensations, de même que la correction d'une hypoferritinémie.

Plusieurs médicaments peuvent être prescrits sachant que l'évaluation de leur efficacité repose sur des données cliniques de niveau de preuve variable. Il s'agit de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques, de benzodiazépines, d'opioïdes et d'anticonvulsivants. Seuls trois médicaments, des antiparkinsoniens agonistes dopaminergiques non ergotés, ont obtenu à ce jour une AMM en France : le ropinirole (ADARTREL) et le pramipexole (SIFROL) qui sont administrés par voie orale et la rotigotine (NEUPRO), administrée par voie transcutanée. Ils ont une indication limitée selon leur libellé AMM aux formes modérées à sévères du SJSR idiopathique.

Des sédatifs, comme les benzodiazépines (clonazepam notamment), sont aussi prescrits pour lutter contre l'insomnie et soulager les symptômes durant la nuit. Si les symptômes sont

---

<sup>5</sup> Ekblom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. J Intern Med 2009;266(5):419-31.

<sup>6</sup> Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et Al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Med 2003;4(2):121-32.

insupportables et s'accompagnent de douleur, des médicaments contre la douleur peuvent être proposés (codéine, oxycodone). En cas de mouvements involontaires des jambes perturbant le sommeil, un traitement par un anticonvulsivant comme la gabapentine peut être envisagé (hors AMM).

Notamment, dans les formes sévères et très sévères, il existe un besoin thérapeutique mal couvert dans la mesure où les trois médicaments agonistes dopaminergiques non ergotés ont une efficacité limitée (taille d'effet faible à modeste qui semble diminuer au cours du temps), mal démontrée (effectifs faibles, durée de suivi courte jusqu'à 7 mois) et peuvent induire une aggravation paradoxale du SJSR ou être à l'origine d'effets indésirables graves (trouble du contrôle des impulsions, troubles psychotiques) ou altérant la qualité de vie (troubles psychotiques, digestifs, accès soudain du sommeil).

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

En France, deux autres agonistes dopaminergiques ont une AMM dans le traitement du syndrome idiopathique des jambes sans repos idiopathique : pramipexole et rotigotine.

| NOM (DCI)<br>Laboratoire  | Classe Pharmacothérapeutique identique ?<br>oui / non | Indication  | Date de l'avis                             | SMR  | ASMR   | Prise en charge |
|---|---|---|--|--|--|-----------------|
| ADARTREL,<br>comprimés<br><br>(ropinirole)<br><br><i>GLAXOSMITHKINE</i>   |   |   | 30 mars 2011                               | insuffisant  | sans objet   | non             |
| SIFROL,<br>comprimés<br><br>Dosages :<br>0,088 mg/0,125 mg,<br>comprimés<br>0,18 mg/0,25 mg,<br>comprimés<br>0,35 mg/0,5 mg,<br>comprimés<br>0,7 mg/1,0 mg,<br>comprimés<br><br>(pramipexole)<br><br><i>BOEHRINGER<br/>INGELHEIM<br/>FRANCE</i> | Oui   | Traitement symptomatique du SJSR idiopathique modéré à sévère chez l'adulte | 19 décembre 2012<br>(avis de réévaluation) | Modéré* chez les patients ayant un SJSR idiopathique très sévère | mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère. | non             |

\* : autres recommandations de la commission : Une étude post-inscription doit être réalisée. Cette étude permettra d'apprécier l'éventuel écart entre la population cible dans le SJSR très sévère et la population effectivement rejointe. La Commission souhaite que la prescription initiale médicale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil.

A titre d'information, les médicaments utilisés hors AMM dans le traitement du SJSR sont notamment :

- de la lévodopa<sup>7</sup> (SINEMET, MODOPAR),
- d'autres agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle : cabergoline (DOSTINEX), bromocriptine (PARLODEL) et lisuride (DOPERGINE). Ces médicaments exposent les patients au risque de valvulopathies et de fibrose systémique,

<sup>7</sup> Six études cliniques ayant comparé la lévodopa au placebo et trois études à un agoniste dopaminergique ont été récemment analysées dans une méta-analyse Cochrane. Ces études ont inclus 521 patients et ont eu une durée de 1 à 8 semaines. Sous L-DOPA, le score de sévérité des symptômes (score sur une échelle de 0 à 10) a été réduit de 1,34 points ([IC 95% : -2,18 à -0,5], p=0,002) dans 2 essais contre placebo ; les mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil ont été réduits de 26,3 /h de sommeil comparativement au placebo ([IC 95% : - 30,53 à -22,02], p<0,00001). Dans deux études versus placebo, la qualité du sommeil (SMD : 0,92 [IC 95% : 0,52 à 1,33, p<0,00001) et la qualité de vie (3,23 mm sur une échelle visuelle analogique de 50 mm [IC 95% : 1,64 à 4,82], p<0,0001)) ont été aussi améliorées sous lévodopa.

- d'une benzodiazépine, le clonazepam per os (RIVOTRIL)<sup>8,9</sup>,
- d'antiépileptiques : gabapentine (NEURONTIN) et prégabaline (LYRICA),
- d'opioïdes comme l'oxycodone (OXYCONTIN), tramadol, méthadone et morphine.

#### ► Conclusion :

**ADARTREL et SIFROL sont les comparateurs pertinents de NEUPRO.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Aux Etats-Unis d'Amérique (USA), quatre médicaments ont obtenu une AMM de la FDA dans le traitement du SJSR modéré à sévère : pramipexole (MIRAPEX, MIRAPEXIN, SIFROL), ropinirole (ADARTREL et ses génériques), rotigotine (NEUPRO) et, depuis le 6 avril 2011, la gabapentine enacarbil (HORIZANT).

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le syndrome des jambes sans repos (SJSR) d'intensité modéré à sévère, les données cliniques présentées par le laboratoire pour NEUPRO (rotigotine) reposent sur les résultats des trois études comparatives suivantes :

- deux études contrôlées, randomisées, double-aveugles, groupes parallèles dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité de la rotigotine administrée par voie transcutanée à celles d'un placebo après 6 mois de traitement, chez des patients ayant une forme modérée à très sévère de SJSR (études SP790<sup>10</sup> et 792).
- une étude contrôlée de phase III (SP794), randomisée, double-aveugle, groupe parallèle dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la rotigotine par voie transcutanée par rapport au placebo sur les éléments structurels du sommeil par enregistrement des paramètres polysomnographiques après 4 semaines de traitement chez des patients ayant une forme modérée à sévère de SJSR.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté les données issues de trois études ouvertes :

- les deux études d'extension, d'une durée de 1 an, des études SP790 et SP792 : études SP791 et SP793
- une étude d'extension à une étude de recherche de dose (SP710), d'une durée de 5 ans.

Seuls les résultats de tolérance de ces trois études, non comparatives, sont rapportés.

Autres données : une méta-analyse Cochrane<sup>11,12</sup> a évalué l'efficacité des agonistes dopaminergiques dans le traitement du SJSR.

<sup>8</sup> Matthews WB. Treatment of the restless legs syndrome with clonazepam. Br Med J 1979;1(6165):751.

<sup>9</sup> L'inscription du clonazepam sur la liste des produits toxiques depuis janvier 2012, liée à son détournement à des fins d'addiction, impose dorénavant une délivrance sur ordonnance sécurisée pour une période n'excédant pas un mois.

<sup>10</sup> Trenkwalder C et al. SP790 Study group. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7(7):595-604.

<sup>11</sup> Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, et Al. Dopamine agonists for restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;(3):CD006009.

<sup>12</sup> Hornyak M, Trenkwalder C, Kohnen R, Scholz H. Efficacy and safety of dopamine agonists in restless legs syndrome. Sleep Med. 2012 Mar;13(3):228-36. Epub 2012 Jan 27.



Aucune étude d'efficacité ou de tolérance n'a comparé la rotigotine au pramipexole ou au ropinirole dans le SJSR. En revanche, on dispose d'une étude ayant comparé le pramipexole à la L-DOPA. De plus, une étude a comparé le ropinirole au lisuride (cf. méta-analyse Cochrane des études contrôlées avec la lévodopa<sup>11</sup>). Le laboratoire a réalisé une comparaison indirecte selon une méta-analyse multitraitement de l'efficacité de la rotigotine avec d'autres médicaments dont le pramipexole et le ropinirole, après 12 semaines de traitement.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Rotigotine versus placebo

Deux études, de méthodologie similaire (schéma d'étude, critère de jugement, durée de l'étude, choix du comparateur) ont été réalisées, l'une en Europe (**SP790**), l'autre aux USA (**SP792**). Les doses de rotigotine évaluées ont été de 1 mg/24h, 2 mg/24 h et 3 mg/24h. Une quatrième posologie (0,5 mg/24h) a été également évaluée dans l'étude SP792, or cette posologie est hors AMM. Dans la mesure où les résultats de ces deux études sont similaires, seuls les résultats de l'étude faite en Europe et aux posologies validées par une AMM sont présentés ci-après.

**Dans l'étude SP790**, réalisée entre mai 2005 et août 2006 (49 centres de 8 pays européens), 458 patients ont été randomisés : 341 dans le groupe rotigotine (115 à la posologie de 1 mg/24h, 112 à celle de 2 mg/24h et 114 à celle de 3 mg/24) et 117 dans le groupe placebo. Les patients inclus, d'âge moyen 57,6 ans, ont été majoritairement des femmes (69% sous placebo et 74% dans les groupes rotigotine). Les patients ont été inclus à un stade modéré à très sévère, 85% étant à un stade sévère (216 patients, 48%) ou très sévère (166 patients, 37%). Les groupes de traitement n'ont pas différé à l'inclusion. Les caractéristiques démographiques et le stade de gravité n'a pas différé à l'inclusion entre les groupes de traitement.

Les critères principaux d'efficacité ont été les changements par rapport aux valeurs basales du score IRLS<sup>13</sup> et de l'item n°1 de l'échelle CGI<sup>14</sup> évaluant respectivement la symptomatologie et la gravité du SJSR. Une diminution de 4 points du score IRLS et une diminution de 0,75 point de l'item 1 du score CGI ont été considérées comme cliniquement pertinentes<sup>15</sup>. Plusieurs critères secondaires d'efficacité ont été évalués, notamment le pourcentage de répondeurs au score IRLS (patients ayant une diminution du score IRLS  $\geq 50\%$ ) et à l'item 1 de l'échelle CGI (patients ayant une diminution de  $\geq 50\%$  sur l'échelle CGI Item 1) et le pourcentage de patients en rémission définis comme ceux ayant un score IRLS  $\leq 10$ . Par ailleurs, une analyse post-hoc dans le sous-groupe des patients à un stade très sévère a été faite.

Résultats :

Après un traitement d'entretien de 6 mois de traitement, les résultats sont en faveur de la rotigotine aux trois posologies en comparaison au placebo.

Pour les critères principaux de jugement :

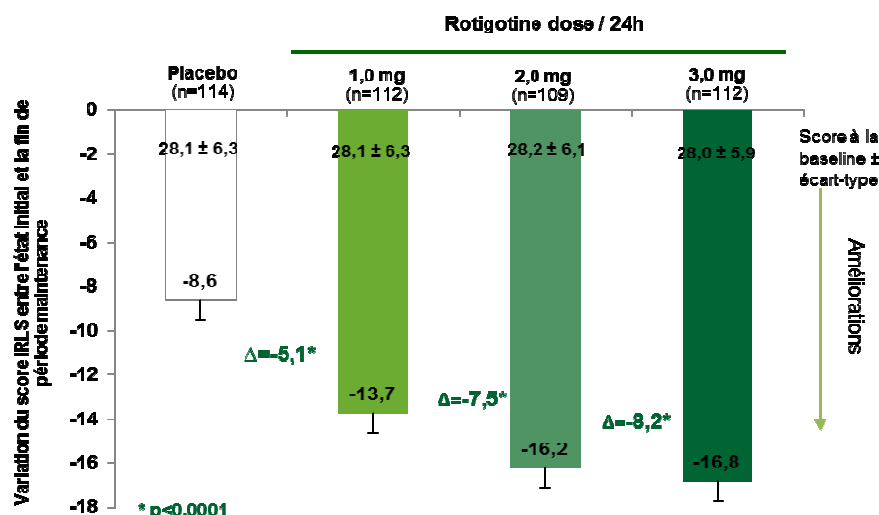
- Evolution de la symptomatologie selon le score IRLS (résultats pour les trois posologies de rotigotine en figure 1).

<sup>13</sup> Le score IRLS (International Restless Legs Syndrome) est une échelle d'évaluation de la sévérité du SJSR. Le patient évalue différents aspects de la symptomatologie (10 items cotés de 0 à 4). Sont évalués l'intensité, la durée et la fréquence des impatiences et ses répercussions nocturnes et diurnes altérant le sommeil de nuit, la vigilance diurne et la qualité de vie de ces patients. La note attribuée à chaque item permet d'obtenir un score IRLS compris entre 0 et 40. Le SJSR est considérée comme léger pour un score compris entre 0 et 10, modéré pour un score entre 11 et 20, sévère pour un score entre 21 et 30 et très sévère pour un score entre 31 et 40.

<sup>14</sup> L'item n°1 de la CGI (Clinical Global Impression ou Impression Clinique Globale ; CGI-sévérité) est utilisé pour évaluer la gravité du SJSR. Le score peut varier de 0 à 7 (stade le plus grave).

<sup>15</sup> Un effectif de 95 patients par groupe permettait de mettre en évidence une différence de la rotigotine 3 mg/24h versus placebo avec une puissance de 85% et un risque  $\alpha$  de 0,025 (unilatéral).

Figure 1 : variation du score IRLS dans l'étude SP790 après 6 mois de traitement d'entretien (LOCF\*)



\*LOCF: Last observation carried forward

Le score IRLS a varié en moyenne de 30,7 à 20,7 dans le groupe placebo et de 30,2 à 13,8 dans les groupes rotigotine, soit une différence moyenne ajustée en faveur de la rotigotine de - 6,5 points (IC 95 % -8,7 ; -4,4,  $p < 0,0001$ ).

- La gravité du SJSR, évaluée selon l'item 1 de la CGI, a été moindre chez les patients recevant la rotigotine qu'un placebo. La différence moyenne entre les groupes rotigotine et le placebo, supérieure à celle attendue de 0,75 points, se situe entre - 0,8 et -1,2 points. La variation moyenne par rapport à la valeur basale a été de -2,09 (0,14) dans le groupe 1 mg/24h, -2,41 (0,14) dans le groupe 2 mg/24h et -2,55 (0,14) dans le groupe 3 mg/24h et de -1,34 (0,14) sous placebo. Les différences entre chacun des trois groupes rotigotine et le placebo sont significatives,  $p < 0,0001$ .

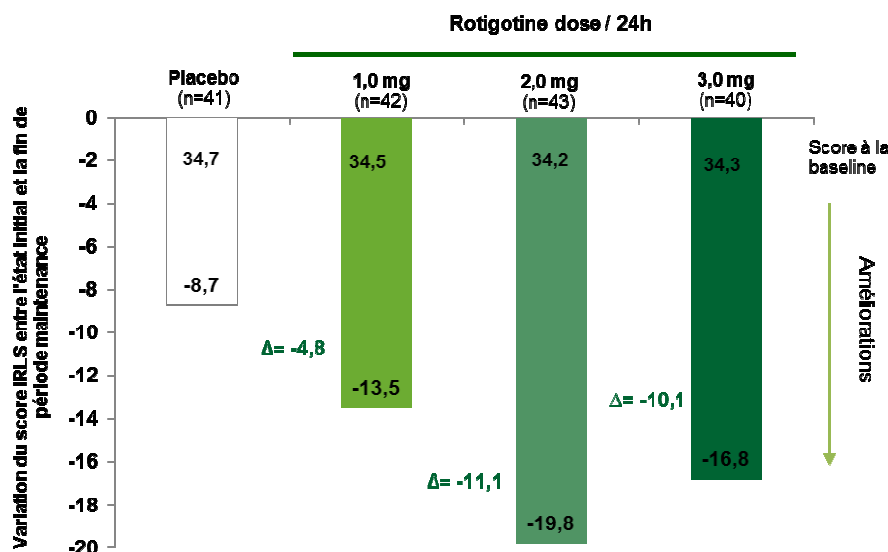
Parmi les critères secondaires :

- le pourcentage de répondeurs IRLS a été plus important dans les groupes rotigotine (51,8% à 1 mg/24h, 57,8% à 2 mg/24h et 55,4% à 3 mg/24h) que sous placebo (25,4%),  $p < 0,0001$ . La différence par rapport au placebo a été de 26,3 % avec le groupe rotigotine 1 mg/24h, de 32,4% avec le groupe 2 mg/24h ( $p = 0,0011$ ) et de 29,9% avec le groupe 3 mg/24h ( $p < 0,0001$ ).
- Le pourcentage de répondeurs sur l'échelle CGI Item 1 a été plus important dans les groupes rotigotine (50,9% à 1 mg/24h, 53,2% à 2 mg/24h et 61,6% à 3 mg/24h) que sous placebo (31,6%). La différence par rapport au placebo a été de 19,3 % avec le groupe rotigotine 1 mg/24h ( $p = 0,0032$ ), de 21,6 % pour le groupe 2 mg/24h ( $p = 0,0011$ ) et de 30 % avec le groupe 3 mg/24h ( $p < 0,0001$ ).
- Le pourcentage de patients en rémission a été plus important dans les groupes rotigotine (41,1% à 1 mg/24h, 45,9% à 2 mg/24h et 47,3% à 3 mg/24h) que sous placebo (22,8%). La différence par rapport au placebo a été 18,3% à 1 mg/24h, 23,1% à 2 mg/24h et de 24,5% à 3 mg/24h.

Les résultats de l'analyse dans le sous-groupe des patients très sévères, qui ont représenté 37% des patients inclus, restent en faveur de la rotigotine :

- Dans les groupes rotigotine 1 mg/24, 2 mg/24h et 3 mg/24h, la différence de réduction des scores IRLS versus placebo a été respectivement de - 4,8, -11,1 et -10,1 (cf. figure 2) :

Figure 2 : Variation du score IRLS chez les patients très sévères dans l'étude SP790 (LOCF\*)



- Le pourcentage des patients toujours un stade très sévères (score IRLS  $\geq$  31) à la fin de la période de l'étude a été de 29% chez les patients du groupe rotigotine 1 mg/24h, 9% chez les patients du groupe rotigotine 2 mg/24h et 12% chez les patients du groupe rotigotine 3 mg/24h contre 51% chez les patients du groupe placebo.

**Dans l'étude SP794**, 67 patients, majoritairement des femmes, ayant un âge moyen de 59,1 ans, ont été randomisés : 21 dans le groupe placebo et 46 dans le groupe rotigotine. À l'inclusion, les patients avaient un SJSR modérément sévère<sup>16</sup>. Les patients traités pour le SJSR l'étaient en moyenne depuis 3,6 ans, mais 42% des patients n'avaient jamais reçu de traitement auparavant. Les patients pouvaient recevoir la rotigotine à la posologie de 1 mg/24, 2 mg/24, 3 mg/24 (phase de titration) ou un placebo. Le critère principal de jugement a été la variation entre les deux groupes de l'index des mouvements périodiques des membres ou PLMI<sup>17</sup> en fin de traitement.

Résultats : après 7 semaines de traitement (4 semaines précédées d'une période de titration de 3 semaines), il a été davantage réduit dans le groupe rotigotine (la valeur de cet index est passée de 50,9 à 7,7) que sous placebo (37,4 à 32,7),  $p < 0,0001$ . Parmi les multiples critères secondaires d'efficacité de cette étude, on notera que le nombre de mouvements entraînant une réaction d'éveil par heure de sommeil a été davantage réduit dans le groupe rotigotine que dans le groupe placebo, avec une différence de 3,12 en faveur de la rotigotine par rapport au placebo ( $p=0,01$ ), sachant que la valeur du PLMSAI est passé de 8,57/h à 2,47/h dans le groupe rotigotine<sup>18</sup>. Par contre, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes en termes d'efficacité du sommeil (exprimé en % du temps de sommeil rapporté au temps resté au lit), de délai d'endormissement, de quantité de sommeil et selon le score de l'échelle MOS sleep<sup>19</sup>. Par ailleurs,

<sup>16</sup> A l'inclusion, les patients avaient un score IRLS moyen de 25,4 [15-39] dans le groupe placebo et de 26,3 [15-39] dans le groupe rotigotine, et un score moyen de l'item 1 de l'échelle CGI (« gravité de la maladie ») 4,8 pour les patients du groupe placebo et de 5,0 dans le groupe rotigotine.

<sup>17</sup> Le PLMI (Periodic Limb Movement Index) est défini comme le nombre de mouvements périodiques des membres divisé par la durée totale du temps passé au lit. Les mouvements périodiques des membres correspondent à des mouvements involontaires liés à la contraction musculaire avec une fréquence d'au moins 4 contractions musculaires d'une durée de 0,5 à 5 secondes.

<sup>18</sup> Cette évaluation s'est fondée sur la variation de l'index PLMSAI (Periodic Limb Movements during Sleep Arousal Index). Cet index est défini par le nombre de mouvements périodiques durant le sommeil entraînant des réactions d'éveil divisé par le temps total de sommeil. Il reflète l'influence des mouvements périodiques des jambes sur la continuité du sommeil. Le seuil définissant le niveau cliniquement normal de PLMSAI est inférieur ou égal à 2.

<sup>19</sup> Le questionnaire « MOS sleep scale adequacy subscale » qui comporte 12 items vise à apprécier les différents aspects du sommeil.

les symptômes moteurs du SJSR ont été davantage améliorés pendant le sommeil chez les patients du groupe rotigotine : le score IRLS a diminué de 16,38 points dans le groupe rotigotine versus 10,29 points dans le groupe placebo,  $p=0,01$  ; le score de l'item 1 de l'échelle CGI a diminué de 2,68 points dans le groupe rotigotine versus 1,79 points dans le groupe placebo, soit une différence en faveur du groupe rotigotine de 0,89 points ( $p=0,02$ ).

### 8.1.2 Méta-analyse Cochrane

Une méta-analyse Cochrane a inclus les études contrôlées et randomisées disponibles en décembre 2008 pour le lisuride, le pergolide et la cabergoline (agonistes dérivés de l'ergot de seigle), le ropinirole (ADARTREL), le pramipexole (SIFROL), la rotigotine (NEUPRO) et le sumanirole (agonistes non dérivés de l'ergot de seigle). Les résultats de 38 études randomisées ont été pris en compte, 35 études versus placebo (6 954 patients inclus) et 3 études versus L-DOPA. Soit un total de 7 365 patients adultes atteints de formes modérées à sévères du SJSR. La durée de la majorité des études contre placebo a été de 12 semaines. Seulement 4 études ont étudié l'efficacité et les effets indésirables des agonistes dopaminergiques jusqu'à 7 mois. En particulier, deux études d'une durée de 26 semaines (l'une avec pramipexole et l'autre avec ropinirole) et deux études d'une durée de 6 mois avec la rotigotine ont été retenues.

#### Résultats des comparaisons au placebo (objectif principal de cette méta-analyse) :

Globalement, les agonistes dopaminergiques ont été plus efficaces que le placebo, sauf le sumanirole. Des résultats, en faveur des agonistes dopaminergiques ont été mis en évidence sur les critères suivants :

- Sévérité des symptômes :
  - Score de sévérité IRLS (33 études) : réduction moyenne du score de - 5,74 [IC 95% : - 6,74 à - 4,74],  $p<0,00001$ . Cette comparaison montre une très grande hétérogénéité ( $I^2=75\%$ ).
  - Pourcentage de répondeurs selon l'impression clinique globale (CGI-I) : RR = 1,44 ([IC 95% : 1,34-1,54],  $I^2=49\%$ ).
- Mouvement périodique des jambes : réduction moyenne de - 22,4/heure de sommeil ([IC 95% : - 27,8 à -16,9],  $I^2=73\%$ ).

Concernant l'évaluation de la qualité du sommeil, les scores ont été davantage améliorés par les agonistes dopaminergiques avec une différence moyenne standard (SMD) de 0,40 [IC 95% : 0,33 à 0,47] ; il en a été de même pour les résultats sur le score de qualité de vie (SMD : 0,34 [IC 95% : 0,23 à 0,44]).

#### Résultats versus comparateur actif (L-DOPA ou lisuride) :

- la cabergoline et le pramipexole ont réduit davantage la sévérité des symptômes que la L-DOPA, avec une réduction moyenne du score IRLS de - 5,25 points [IC 95% : - 8,4 à - 2,10]. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes pramipexole et L-DOPA en termes de réduction du mouvement périodique des jambes pendant le sommeil, de pourcentage de répondeurs à la CGI-I, et de la qualité du sommeil et de la qualité de vie.
- le lisuride a réduit davantage le score IRLS que le ropinirole, avec une réduction moyenne de - 3,00 points [IC 95% : - 5,7 à - 0,3] et a amélioré davantage la qualité de vie (MD : -4,50 [IC95% : -8,12 à 0,88]).

#### Analyse des résultats par substance active

- Sévérité de symptômes : selon les analyses en sous-groupe (comparaisons indirectes), les agonistes les plus actifs sur les symptômes au score IRLS sont des agonistes ergotés avec une réduction supplémentaire moyenne de -11,5 points [IC 95% : - 15,1 à -7,8] pour la cabergoline (2 études) et de - 11,7 [IC 95% : -14,8 à -8,6] pour le pergolide (1 étude). Un effet notable est aussi relevé avec le lisuride en patch (- 8,0 [IC 95% : -10,3 à - 5,7]). Hormis avec la rotigotine en patch (- 6,98 [IC95% : - 8,99 à - 4,96],  $I^2=44\%$ ), l'amplitude de l'effet des différents agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle apparaît plus faible et similaire vis-à-vis du placebo (sauf pour le sumanirole d'efficacité identique au placebo) : la réduction des

symptômes sur l'échelle de l'IRLS est en moyenne de - 5,16 ([IC 95% : -6,88 à -3,43], I<sup>2</sup>=76%) pour le pramipexole, de - 4,19 ([IC 95% : - 5,40 à -2,97], I<sup>2</sup>=58%) pour le ropinirole et seulement de -1,8 point avec le sumanirole.

Selon l'examen visuel du diagramme en forêt (Forest plot) : l'effet maximum sur le score IRLS est observé avec la cabergoline et le pergolide (des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle) : il est intermédiaire avec la rotigotine et il est le plus faible avec le pramipexole et le ropinirole.

- Mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil : selon l'analyse en sous-groupes ce sont le pergolide, le pramipexole et la rotigotine qui paraissent le plus efficace pour les réduire.
- Qualité du sommeil : le pramipexole, la rotigotine, la cabergoline et le ropinirole ne diffèrent pas du placebo ; le pergolide paraît plus efficace que le placebo, mais les résultats entre les études sont très hétérogènes.

Il n'y a pas eu d'identification de l'effet selon la sévérité du SJSR.

### 8.1.3 Comparaison indirecte

Le laboratoire propose d'apporter des éléments de comparaison indirecte sur l'efficacité dans le SJSR de la rotigotine par rapport au ropinirole (ADARTREL) et au pramipexole (SIFROL) à l'aide d'une méta-analyse multi-traitements en réseau se fondant sur des études contrôlées.

#### Méthodologie

Les données de quinze études contrôlées versus placebo, d'une durée de 12 semaines ou plus, ayant inclus 4 413 patients, ont été retenues ; deux études ont été faites avec la gabapentine enacarbil qui n'a pas l'AMM en France dans le SJSR (cf. tableau 1 en annexe le schéma de ces études et les caractéristiques des patients inclus). Bien que des données à 6 mois soient aussi disponibles avec le ropinirole et le pramipexole, la comparaison indirecte a été faite sur le critère principal de jugement « évolution du score IRLS après 12 semaines de traitement » (12 études). Pour la rotigotine, les résultats sur l'évolution du score IRLS à 12 semaines sont issus des rapports des deux études pivots SP790 et SP792.

#### Résultats

Après 12 semaines de traitement, et en comparaison au placebo, la réduction moyenne supplémentaire du score IRLS observée avec les trois agonistes dopaminergiques est présentée au tableau 3.

Sur ce critère, la comparaison indirecte suggère que (Cf. tableau 4):

- la rotigotine a été plus efficace que le ropinirole (REQUIP),
- aucune différence d'efficacité entre rotigotine et pramipexole (SIFROL) n'ayant été mise en évidence.

**Tableau 3 : réduction moyenne du score IRLS en comparaison au placebo après 12 semaines pour les trois agonistes dopaminergiques**

|             | Effet relatif sur la réduction du score IRLS en comparaison au placebo après 12 semaines (moyenne, intervalle de crédibilité à 95%) |
|-------------|---|
| Ropinirole  | -2,92 (-4,13 ; -1,67)*  |
| Pramipexole | -4,40 (-5,89 ; -2,93)*  |
| Rotigotine  | -5,44 (-7,24 ; -3,69)*  |

\*différence statistiquement significative *versus* placebo

**Tableau 4 : Comparaisons des agonistes dopaminergiques en termes de réduction du score IRLS après 12 semaines de traitement**

| A \ B       | B versus A (IC95%)   |                       |
|-------------|----------------------|-----------------------|
|             | Pramipexole          | Rotigotine            |
| Ropinirole  | - 1,48 (-3,44; 0,45) | -2,52 (-4,74; -0,40)* |
| Pramipexole |                      | - 1,04 (-3,40; 1,25)  |

\*différence statistiquement significative rotigotine *versus* ropinirole

## 08.2 Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des études cliniques et de la méta-analyse Cochrane

Données provenant des études poolées SP790 et SP792 versus placebo (6 mois) : 748 patients ont été traités par rotigotine et 214 patients par placebo, avec une durée moyenne de traitement par rotigotine de  $167,2 \pm 69,49$  jours. Un effet indésirable (EI) a été rapporté chez 65,2% des patients sous rotigotine et 33,2% des patients sous placebo. Les plus fréquents (c'est-à-dire survenus chez au moins 5% des patients) ont été les réactions au site d'application et de diffusion (34% vs 4% placebo), les nausées (19% vs 10% placebo) et les céphalées (17% vs 11% placebo).

Un EI grave a été rapporté chez 17% des patients sous rotigotine et chez 10% des patients sous placebo. L'arrêt a été associé aux réactions au site d'application et de diffusion (2,8% sous rotigotine vs 0% sous placebo), nausées (1,5% vs 0,5%) et céphalées (1,3% vs 0%).

Il y a eu davantage d'arrêt de traitement du à un EI sous rotigotine (18%) que sous placebo (6%) et dans les groupes rotigotine chez les patients recevant les posologies les plus élevées avec une fréquence de 16% à la posologie de 1 mg/24 h, 18% à celle de 2 mg/24 h et 25% à celle de 3 mg/24 h. Les EI en cause ont été essentiellement des réactions au site d'application et de diffusion (7% vs 0% dans le groupe placebo). Lorsqu'une alternance des sites d'application a été pratiquée, 34,2% des 748 patients sous NEUPRO ont eu des réactions au site d'application, en majorité d'intensité légère à modérée, et ont entraîné l'arrêt de NEUPRO chez 7,2% des sujets.

Phénomène d'augmentation des symptômes selon les données poolées des études SP790 et SP792 :

- un score d'augmentation >1 a été rapporté chez 4,9% des patients (32/688) sous rotigotine et chez 6,2% (12/201) de ceux sous placebo,
- un phénomène d'augmentation cliniquement significatif a été observé chez 1,5 % des patients sous rotigotine et chez 0,5 % des patients sous placebo.

Troubles du contrôle des impulsions : ils ont été observés chez 2/217 (<1%) patients sous placebo et chez 21/745 (3%) des patients sous rotigotine selon les données poolées des études SP790 et SP792. Il s'agissait essentiellement d'une augmentation de la libido, de troubles de la libido, et de troubles de l'érection. Aucun de ces événements n'a été considéré comme grave ou n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Données provenant des études ouvertes poolées SP710 (durée 5 ans), SP791 et SP793 (durée 1 an) : 914 patients ont reçu de la rotigotine avec une durée moyenne de traitement de  $418,1 \pm 368,5$  jours. Parmi eux :

- 703 (77%) ont eu au moins un événement indésirable. Les plus fréquents ont été les réactions au site d'application et de diffusion (34%), les nausées (10%), les céphalées (7%) et la fatigue (7%).
- 150 patients (16%) ont eu au moins un événement considéré comme grave, le plus fréquemment des réactions au site d'application et de diffusion (6%).
- 173 patients (19%) ont dû interrompre le traitement à cause d'un effet indésirable, principalement du fait d'une réaction au site d'application et de diffusion.

Phénomène d'augmentation des symptômes :

- Dans les deux études ouvertes avec un suivi complémentaire de 12 mois, le taux a été de 2,9 %. Aucun de ces patients n'a arrêté le traitement en raison du phénomène d'augmentation.  
- Dans l'étude ouverte d'une durée de 5 ans, le score d'augmentation n'a pas progressé de façon notable au cours de l'étude. Le phénomène d'augmentation est survenu chez 11,9% des patients traités par les doses validées (1-3 mg/j) de rotigotine sachant que 5,1% des aggravations ont été considérées comme cliniquement significatives. La majorité des épisodes d'augmentation sont survenus pendant les deux premières années de traitement. Cette étude permettait aussi l'utilisation d'une dose de 4 mg/24 h, avec laquelle un taux plus élevé d'augmentations a été observé. La dose de 4 mg/24 h n'est pas approuvée pour le traitement du SJSR (cf. RCP).

Troubles du contrôle des impulsions : ils ont été observés chez 4/914 (<1%) des patients selon les données poolées des études SP710, SP791 et SP793.

Données de l'étude SP794 : compte tenu de la courte durée (7 semaines) de l'étude et de la taille limitée des effectifs inclus (seulement 46 patients ont reçu de la rotigotine), la contribution de cette étude pour l'appréciation du profil de tolérance de la rotigotine dans le SJSR est limitée et peu contributive.

Méta-analyse Cochrane des agonistes dopaminergiques : les patients sous agonistes dopaminergiques ont eu plus d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables (66 pour 1000 patients) que sous placebo (33 pour 1 000 patients) : OR : 1,82 ([IC 95% : 1,35 à 2,45], I<sup>2</sup>=45%) et ont eu plus d'effets indésirables OR : 1,82 [IC95% : 1,59 à 2,08], I<sup>2</sup>=24%). Selon l'analyse en sous-groupes et en comparaison au groupe placebo, il n'y a pas eu plus d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables chez les patients sous cabergoline, pergolide, pramipexole et rotigotine. Une différence en revanche est retrouvée chez les patients des groupes lisuride et ropinirole. Pour la survenue des effets indésirables, il n'y a pas eu plus d'effets indésirables en comparaison au placebo dans les groupes lisuride, pergolide et cabergoline. En revanche, le risque d'avoir un effet indésirable a été augmenté dans les groupe rotigotine (OR : 2,41, I<sup>2</sup>=2%), ropinirole (OR : 2,07, I<sup>2</sup>=12%) et pramipexole (OR : 1,48, I<sup>2</sup>=0%). Le phénomène d'augmentation des symptômes n'a pas pu être évalué de façon fiable dans ces études.

Méta-analyse de la lévodopa : il y a eu peu d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables mais les patients du groupe lévodopa ont eu plus d'effets indésirables que ceux sous placebo (OR : 2,61 [IC 95% : 1,35 à 5,04, p= 0,004]). Concernant la méta-analyse des trois études ayant comparé la lévodopa à un agoniste dopaminergique, il n'y a pas eu de différence en termes de survenue d'effets indésirables entre les deux groupes. L'analyse en sous-groupe suggère que les patients sous pramipexole ont eu légèrement moins d'effets indésirables que ceux sous lévodopa. Ces essais de courte durée ne permettent pas d'évaluer ni de quantifier le phénomène d'aggravation ou d'augmentation de la symptomatologie et ont une pertinence limitée pour juger du profil de tolérance des différents médicaments. Il n'y a pas de donnée permettant de comparer lévodopa et rotigotine.

## 8.2.2 Données de pharmacovigilance

La rotigotine bénéficie d'une AMM en Europe dans l'indication du traitement de la maladie de Parkinson depuis février 2006. En France, NEUPRO est commercialisé aux dosages de 2 mg/24h, 4 mg/24h, 6 mg/24h et 8 mg/24h depuis janvier 2011 et est remboursable dans la seule indication de la maladie de Parkinson. Selon les données internationales de pharmacovigilance provenant des PSUR (*Periodic Safety Update Report*) couvrant la période du 16 août 2008 au 15 août 2012, l'exposition à la rotigotine a été estimée à environ 336 152 patients-années (toutes indications). Mais l'exposition à la rotigotine dans la seule indication du SJSR n'est pas disponible sachant que l'exposition dans cette indication représente une part faible en raison de la prévalence de ce syndrome et de l'obtention plus récente de l'indication par rapport à l'indication dans la maladie de Parkinson. Pour les deux derniers PSURs (période du 16 août 2011 au 15 août 2012), sur la base

des données de vente et des données médicales d'IMS, il a été estimé la répartition suivante : SJSR : 10,69% - 16,8% et M. de Parkinson : 83,2%-89,31%. Jusqu'au 15 août 2012, un total de 2 179 événements indésirables a été rapporté chez des patients traités pour un SJSR, 177 (8%) ayant été considérés comme étant graves.

Les données des PSURs sur une période de 7 ans sont conformes au profil de tolérance de la rotigotine observé dans les études cliniques. Aucun signal nouveau ne ressort.

### 8.2.3 Autres données

Pour rappel, en dehors des effets indésirables déjà connus (notamment nausées, vomissements, hypotension, hallucinations, somnolence voir accès soudains de sommeil), le RCP de NEUPRO fait mention notamment des informations suivantes aux rubriques « Mises en garde et effets indésirables ».

#### **Phénomène d'augmentation des symptômes (du syndrome des jambes sans repos) :**

« Un phénomène « d'augmentation » peut se produire chez les patients atteints du syndrome des jambes sans repos. Cette augmentation fait référence à une apparition plus précoce des symptômes le soir (voire l'après-midi), à une sévérité accrue des symptômes et à une extension des symptômes à d'autres parties du corps. »

#### **Troubles du contrôle des impulsions :**

« Des jeux pathologiques, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, y compris la rotigotine. » ... « ... Les patients et leur entourage doivent être avertis sur le fait que des troubles du contrôle des impulsions incluant des jeux pathologiques, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris la rotigotine. Une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés si de tels symptômes apparaissent. »

Effets associés à l'administration de la rotigotine par dispositif transdermique :

- **Réactions au site d'application du dispositif transdermique** : selon le RCP, « des réactions cutanées peuvent survenir au site d'application, elles sont généralement d'intensité faible à modérée. Il est recommandé de changer chaque jour le site d'application (par exemple en passant du côté droit au côté gauche et du haut du corps au bas de celui-ci). Le même site d'application ne devrait pas être réutilisé dans un délai de 14 jours. En cas de réactions au site d'application durant plus de quelques jours ou persistantes, d'augmentation de la sévérité de ces réactions ou si la réaction cutanée s'étend en dehors du site d'application, il convient de procéder à une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient concerné. En cas d'éruption cutanée ou d'irritation due au dispositif transdermique, une exposition directe de la zone concernée au soleil devrait être évitée jusqu'à guérison complète. L'exposition peut entraîner des anomalies de coloration de la peau. En cas de réaction cutanée généralisée (par exemple éruption allergique, y compris éruption érythémateuse, maculaire, papulaire ou prurit) associée à l'utilisation de NEUPRO, le traitement doit être arrêté. »

- **Sensibilité au sulfite** : « NEUPRO contient du métabisulfite de sodium, un sulfite susceptible d'entraîner des réactions de type allergique y compris symptômes anaphylactiques avec engagement du pronostic vital ou épisodes asthmatiformes moins sévères, chez certaines personnes prédisposées. »

- **Adaptation de la posologie et variabilité de la biodisponibilité** : selon le RCP, « la biodisponibilité absolue après application transdermique est d'environ 37%. L'alternance des sites d'application du dispositif transdermique peut engendrer des variations du taux plasmatique d'un jour à l'autre. Les différences de biodisponibilité de la rotigotine varient de 2% (bras par rapport au flanc) à 46% (épaule par rapport à cuisse). Néanmoins, il n'existe aucune indication d'un impact significatif de ces variations sur le résultat clinique. »



## 8.2.4 Données issues du PGR européen

### « Surveillance renforcée » des agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques, indiqués essentiellement dans la maladie de Parkinson ou le SJSR, ont fait l'objet d'une lettre adressée par l'Afssaps aux prescripteurs en juillet 2009 concernant un effet indésirable commun à la classe des agonistes dopaminergiques : le trouble du contrôle des impulsions<sup>20</sup>. Des troubles du comportement (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments dopaminergiques indiqués essentiellement dans la maladie de Parkinson. En France, à la date du 1<sup>er</sup> décembre 2008, une centaine de cas de troubles compulsifs à type de jeu pathologique (dépendance aux jeux, notamment de hasard et d'argent se traduisant par une pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu), comportements répétitifs sans buts (« punding »), augmentation de la libido ou hypersexualité, avaient été rapportés chez des patients traités avec un ou plusieurs médicaments dopaminergiques. A partir de l'analyse de ces observations, il ressort que :

- la majorité des cas sont survenus chez des patients traités dans le cadre d'une maladie de Parkinson. Les observations sont plus rares dans le cadre du traitement du syndrome des jambes sans repos et exceptionnelles lors de traitement pour des troubles endocriniens.
- la majorité de ces observations rapportent des cas de jeu pathologique et de « punding » ; les autres troubles observés sont d'ordre sexuel (augmentation de la libido, hypersexualité, exhibitionnisme) et plus rarement des troubles du comportement pouvant conduire par exemple à des achats compulsifs.

Une évaluation de ces effets indésirables a également été conduite au niveau européen pour l'ensemble des médicaments dopaminergiques. Il ressort de cette évaluation que ces effets indésirables sont des effets indésirables dits « de classe », c'est à dire qu'ils concernent l'ensemble des médicaments de cette classe thérapeutique. Ces effets indésirables peuvent avoir des conséquences graves, notamment sociales, professionnelles et familiales. Par ailleurs, ils sont très majoritairement rapportés chez des patients parkinsoniens traités par des posologies élevées de médicament dopaminergique ou lors d'association de plusieurs médicaments dopaminergiques. Ils sont généralement réversibles après diminution des doses ou l'arrêt du traitement dopaminergique.

A la suite de cette évaluation, les rubriques "Mises en garde et précautions particulières d'emploi" et "Effets indésirables" des résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments dopaminergiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en France ont été modifiées<sup>21</sup>, afin d'y mentionner le risque de survenue de ce type d'effets indésirables. Les notices situées dans les conditionnements des médicaments et destinées aux patients ont également été modifiées afin d'informer au mieux de ce risque les patients et leur entourage.

### Plan européen de gestions des risques

Un plan de gestion des risques (PGR) européen a été mis en œuvre pour les spécialités à base de pramipexole, ropinirole et rotigotine. Le 11 avril 2011, un dépliant d'information a été mis à disposition. La surveillance dans le cadre de ce PGR a été maintenue (28 octobre 2011).

Le plan de gestion des risques (PGR) européen spécifique à NEUPRO (version 2 du 19 juillet 2012) a prévu aussi la réalisation de deux études post-AMM dans le cadre de son utilisation dans la maladie de Parkinson :

- une étude observationnelle en conditions réelles de pratique clinique s'appuyant sur un registre de patients suivis au long cours (étude « TRUST » : Transdermal Rotigotine User Surveillance Study, PASS SP854) chez des patients à un stade précoce. L'étude doit permettre notamment un suivi des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine et de somnolence, ainsi que des complications dues à une fibrose (valvulopathie cardiaque). Les pays participants sont l'Allemagne, l'Autriche, l'Espagne, les Etats-Unis, l'Italie et le Mexique. L'étude a débuté le 30

<sup>20</sup> Lévodopa, agonistes dopaminergiques et troubles du contrôle des impulsions. Afssaps – lettre aux professionnels de santé – pharmacovigilance – 29 juillet 2009

<sup>21</sup> Les RCP et notice de NEUPRO ont été actualisés le 14 janvier 2013.

juin 2006. La durée de l'étude est de 33 mois par patient. Le rapport d'étude est prévu pour mars 2015.

- une étude prospective, comparative, faite en Allemagne<sup>22</sup>, devait évaluer la prévalence des valvulopathies cardiaques traités par des agonistes dopaminergiques, dérivés ou non dérivés de l'ergot. Six cents patients (300 patients prenant des dérivés de l'ergot et 300 patients prenant des agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot) devaient être suivis pendant 2 ans. Selon une analyse intermédiaire, aucune lésion de fibrose des valves cardiaques n'avait été observée lors des examens échographiques réalisés chez les patients sous rotigotine en novembre 2009. Mais, l'étude a été arrêtée prématurément en raison de difficultés de recrutement. Une nouvelle étude a été débutée par le promoteur académique en janvier 2011, avec le même schéma d'étude. Le rapport final serait disponible à la fin de l'année 2014 selon le laboratoire.

## 08.3 Résumé & discussion

Deux études randomisées double-aveugle comparant pendant 6 mois la rotigotine par voie transcutanée à un placebo ont été présentées par le laboratoire (SP790 et SP792).

Dans une étude (SP790) la rotigotine a été utilisée aux posologies validées par l'AMM (1, 2 ou 3 mg/24h) chez des patients ayant un stade modéré à très sévère de SJSR (sévére, 48% et très sévére, 37%). Après 6 mois de traitement, la rotigotine a été supérieure au placebo sur la sévérité des symptômes (mesurée par l'échelle IRLS) et leur gravité (sur la base de l'item 1 de l'échelle CGI). Les pourcentages de patients répondeurs au score IRLS, à l'item 1 CGI et des patients en rémission sur l'échelle IRLS ont été plus élevés chez les patients recevant la rotigotine (aux trois posologies) que le placebo. La taille d'effet a été modeste :

- le score IRLS a varié en moyenne de 30,7 à 20,7 dans le groupe placebo et de 30,2 à 13,8 dans les groupes rotigotine, soit une différence moyenne ajustée en faveur de la rotigotine de - 6,5 points (IC 95 % -8,7 ; -4,4,  $p < 0,0001$ ),
- la gravité du SJSR, évaluée selon l'item 1 de la CGI, a été moindre chez les patients recevant la rotigotine qu'un placebo. La différence moyenne entre les groupes rotigotine et le placebo, supérieure à celle attendue de 0,75 points, se situe entre - 0,8 et -1,2 points. La variation moyenne par rapport à la valeur basale a été de -2,09 (0,14) dans le groupe 1 mg/24h, -2,41 (0,14) dans le groupe 2 mg/24h et -2,55 (0,14) dans le groupe 3 mg/24h et de -1,34 (0,14) sous placebo. Les différences entre chacun des trois groupes rotigotine et le placebo sont significatives,  $p < 0,0001$ .

Les résultats dans le sous-groupe des patients très sévères sont du même ordre que ceux obtenus dans la population globale (la différence de réduction des scores IRLS versus placebo a été respectivement de - 4,8, -11,1 et -10,1 dans les groupes rotigotine 1 mg/24, 2 mg/24h et 3 mg/24h).

Dans la seconde étude (SP792) les résultats sont du même ordre que la précédente.

Une 3<sup>ème</sup> étude de phase III (SP794), contrôlée randomisée, double-aveugle, groupes parallèles, a été réalisée dans les formes modérées à sévères de SJSR. Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la rotigotine par voie transcutanée par rapport au placebo sur les éléments structurels du sommeil par enregistrement des paramètres polysomnographiques après 7 semaines de traitement. La réduction de l'indice des mouvements périodiques des membres (index PLMI, critère principal de jugement) après 7 semaines de traitement a été plus importante avec la rotigotine (de 50,9 à 7,7) qu'avec le placebo (de 37,4 à 32,7) ( $p < 0,0001$ ), sachant qu'un PLMI  $< 5$  est considéré comme normal.

Ces trois études démontrent une efficacité de la rotigotine par rapport au placebo sur une durée variant de 7 semaines à 6 mois chez des patients ayant pour la plupart une forme sévère à très sévère de SJSR.

---

<sup>22</sup> Cette étude a été conduite par un groupe indépendant, le « German Parkinson Study Group ».

La méta-analyse Cochrane sur les agonistes dopaminergiques incluant la rotigotine a montré une efficacité plus importante des agonistes dopaminergiques par rapport au placebo jusqu'à 29 semaines de traitement. La réduction du score de sévérité IRLS est qualifiée de modérée par les auteurs. Elle est plus importante avec les dérivés ergotés qu'avec les dérivés non ergotés et du même ordre de grandeur entre les non ergotés. Les auteurs concluent que des études de plus longue durée et à grande échelle sont nécessaires pour identifier les traitements les plus efficaces du SJSR.

Le profil de tolérance de la rotigotine paraît globalement superposable à celui des autres agonistes dopaminergiques non ergotés avec notamment des effets indésirables sévères :

- troubles du comportement (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité),
- aggravation paradoxale du SJSR.

Le dispositif transdermique peut provoquer des réactions sévères au site d'application et de diffusion qui représentent le principal motif d'arrêt du traitement.

Les données observationnelles suggèrent que le profil de tolérance de la rotigotine est similaire à court et à long terme (jusqu'à 5 ans).

Les principaux points de discussion à propos de ces données concernent l'appréciation de la taille d'effet et sa transposabilité :

- les données cliniques suggèrent que l'efficacité de la rotigotine sur la sévérité des symptômes est modeste mais supérieure au placebo à court terme (6 mois). Une analyse en sous-groupe de l'une des études (SP790) démontre cette efficacité aussi sur la forme très sévère de SJSR.
- le risque d'aggravation paradoxale des symptômes doit être pris en compte.
- aucune étude n'a comparé entre eux les médicaments ayant l'AMM dans le SJSR (pramipexole, ropinirole, rotigotine).
- l'évaluation clinique de l'efficacité de la rotigotine est limitée à 6 mois alors que ce médicament est susceptible d'être prescrit à beaucoup plus long terme.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le SJSR ne doit être traité qu'après avoir établi le diagnostic de façon certaine (exclusion des mouvements périodiques de jambes pendant le sommeil) et évaluer sa sévérité (fréquence des symptômes, handicap induit).

Selon des recommandations internationales, les agonistes dopaminergiques représentent un traitement médicamenteux de 1<sup>ère</sup> intention du SJSR, d'intensité modéré à sévère retentissant sur la qualité de vie<sup>23,24,25</sup>. Cependant, l'intérêt de leur utilisation au long cours n'est pas démontré et leur efficacité semble ne pas se maintenir<sup>26</sup> (excepté semble-t-il avec la rotigotine<sup>27</sup>). On ne

---

<sup>23</sup> Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, et Al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol*. 2006;13(10):1049-65.

<sup>24</sup> Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, et Al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol*. 2011 ; 27;11:28.

<sup>25</sup> Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, et Al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol*. 2012 Sep 3. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03853.x. [Epub ahead of print]

<sup>26</sup> Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2011;12(5):440-4. Epub 2011 Jan 15.

<sup>27</sup> Oertel W, Trenkwalder C, Beneš H, et Al. SP710 study group. Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2011 Aug;10(8):710-20. Epub 2011 Jun 24.

Oertel W, Trenkwalder C, Beneš H, et Al. D; SP710 study group

dispose pas d'étude ayant comparés les agonistes dopaminergiques entre eux ou avec des médicaments actifs d'autres classes.

Certains effets indésirables peuvent limiter leur utilisation. Ainsi, tous les agonistes dopaminergiques exposent les patients à des effets indésirables graves et/ou pouvant altérer notoirement la qualité de vie des patients. Les troubles du comportement (non contrôle des impulsions notamment) décrits initialement dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson, semblent aussi préoccupants dans le SJSR<sup>28,29</sup>.

Une revue de 2012<sup>30</sup> rappelle que ces médicaments peuvent aggraver les symptômes (survenue des symptômes durant la journée, augmentation de leur sévérité et atteinte d'autres parties du corps). Cette aggravation semble associée avec les doses élevées et la durée du traitement notamment. C'est pourquoi, en cas d'aggravation des symptômes le traitement par agoniste dopaminergique doit être réévalué ou arrêté.

On ne dispose pas d'étude ayant évalué les différents médicaments au delà de 6 mois. La pertinence du traitement par agoniste dopaminergique doit donc faire l'objet d'une réévaluation régulière. En cas de survenue d'effets indésirables graves, ces traitements doivent être interrompus rapidement selon les modalités d'arrêt décrites dans le RCP.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

► Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est classé parmi les insomnies chroniques organiques. Dans environ 80% des cas, ces mouvements périodiques des jambes durant le sommeil sont associés à une insomnie. Cette pathologie n'engage pas le pronostic vital, n'entraîne pas de complications graves ni de handicap mais peut altérer de façon importante la qualité de vie. Le SJSR est habituellement caractérisé par des paresthésies et dysesthésies des jambes, associées à une agitation motrice. Ces troubles, s'aggravent au repos et sont améliorés par l'activité physique. Ils surviennent généralement le soir au coucher. Le SJSR sévère à très sévère entraîne une altération marquée de la qualité de vie.

► NEUPRO est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la rotigotine, au stade très sévère du SJSR, est modeste. Il est établi versus placebo et à court terme, c'est-à-dire jusqu'à 6 mois de traitement. A plus long terme, le rapport efficacité/effets indésirables reste à confirmer.

► Les alternatives non médicamenteuses, notamment des conseils d'hygiène du sommeil, s'adressent à toutes les formes de la maladie et sont généralement suffisantes dans les formes peu sévères. Dans les formes sévères, il existe des alternatives médicamenteuses (ADARTREL, SIFROL). On ne dispose pas d'étude ayant comparé la rotigotine à ses alternatives médicamenteuses.

---

<sup>28</sup> Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, et Al. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep*. 2010;33(1):81-7.

<sup>29</sup> Voon V, Schoerling A, Wenzel S, et Al. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol* 2011; 28;11:117.

<sup>30</sup> Leschziner G, Gringras P. Restless legs syndrome. Review. *BMJ* 2012;344:e3056. doi: 10.1136/bmj.e3056.

► NEUPRO est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention dans les formes très sévères.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de la bénignité du SJSR idiopathique dans la grande majorité des cas et d'un retentissement attendu sur la qualité de vie modéré sauf dans les formes les plus sévères, le fardeau de la maladie peut être considéré comme faible (les formes très sévères concernant de faibles effectifs). Compte tenu des données cliniques disponibles, l'impact attendu de NEUPRO sur la morbidité est globalement faible. Un impact négatif chez certains patients ne peut être écarté du fait des effets indésirables potentiels (aggravation paradoxale des symptômes, troubles du contrôle des impulsions notamment).

La transposabilité des résultats des essais en situation réelle n'est pas garantie, en particulier du fait des difficultés de repérage des patients susceptibles de bénéficier du traitement médicamenteux et de la sous-utilisation de l'échelle IRLS en pratique clinique courante.

En conséquence, NEUPRO ne présente pas d'intérêt de santé publique dans le SJSR idiopathique au stade modéré à très sévère.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NEUPRO est modéré dans le syndrome des jambes sans repos idiopathique mais seulement au stade très sévère et insuffisant dans les autres cas. En effet, la gravité de certains effets indésirables impose de ne pas exposer des patients ayant une forme moins sévère de SJSR à ce médicament.**

**La Commission rend un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les formes très sévères de SJSR.**

► **Taux de remboursement proposé : 30 %.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**NEUPRO apporte, comme SIFROL, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients ayant un syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère.**

## 010.3 Population cible

La population cible de NEUPRO est définie par les patients adultes par un syndrome des jambes sans repos idiopathique, très sévère.

Selon l'étude de Allen et Al.<sup>31</sup>, les patients ayant un diagnostic confirmé de syndrome des jambes sans repos à un stade modéré à sévère, avec des symptômes survenant au moins deux fois par semaine, les conduisant à consulter un médecin représenteraient 0,14% de la population générale. L'extrapolation de ces données de prévalence à la population française de plus de 18 ans, soit environ 49 millions de personnes, conduit à les estimer à au plus 70 000 patients en France.

La proportion de patients ayant une forme très sévères de SJSR n'est pas précisément connue mais est inférieure à 70 000 patients.

---

<sup>31</sup> Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et Al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. Arch Intern Med. 2005;165(11):1286-92.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission souhaite que la prescription initiale soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre du sommeil.

## ► Demande de données complémentaires

La Commission de la transparence souhaite que le laboratoire fournisse des données permettant de s'assurer que les patients ayant un SJSR très sévère soient ceux qui sont effectivement traités par NEUPRO. Une interrogation de bases de données existantes pourra être effectuée pour répondre à cette demande, dans un délai maximal de 1 an.

## ANNEXES

**Tableau 1 : Plan d'étude et caractéristiques des patients inclus dans les études retenues pour effectuer la comparaison indirecte**

| DCI                   | Référence de l'étude | Méthodologie              | Durée de l'étude (semaines) | Type/stade de gravité de la MWE | Comparateur | Posologies                    |
|-----------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------|-------------------------------|
| Rotigotine            | SP790                | Parallèle, double-aveugle | 27                          | IRLS $\geq$ 15                  | Placebo     | 1   2   3 mg/j                |
|                       | SP792                | Parallèle, double-aveugle | 28                          | IRLS $\geq$ 15                  | Placebo     | 0,5   1   2   3 mg/j          |
| Ropirinole            | ROP101892            | Parallèle, double-aveugle | 12                          | modéré à sévère                 | Placebo     | 0,25-4 mg/j                   |
|                       | ROR104836            | Parallèle, double-aveugle | 26                          | IRLS $\geq$ 24                  | Placebo     | 0,25-4 mg/j                   |
|                       | RRL106721            | Parallèle, double-aveugle | 12                          | IRLS $\geq$ 15                  | Placebo     | 0,25-4,0 mg/j                 |
|                       | SKF-101468-190       | Parallèle, double-aveugle | 12                          | IRLS $\geq$ 15                  | Placebo     | 0,25-4,0 mg/j                 |
|                       | SKF-101468-191       | Parallèle, double-aveugle | 12                          | IRLS $\geq$ 15                  | Placebo     | 0,25-4,0 mg/j                 |
|                       | SKF-101468-194       | Parallèle, double-aveugle | 12                          | IRLS $\geq$ 15                  | Placebo     | 0,25-4,0 mg/j                 |
|                       | SKF-101468-249       | Parallèle, double-aveugle | 12                          | IRLS $\geq$ 15                  | Placebo     | 0,25-4,0 mg/j                 |
| Pramipexole           | 248.543              | Parallèle, double-aveugle | 12                          | IRLS $>$ 15                     | Placebo     | 0,25   0,50   0,75 mg/j       |
|                       | 248.604              | Parallèle, double-aveugle | 12                          | IRLS $>$ 15                     | Placebo     | 0,25-0,75mg/j                 |
|                       | 248.615              | Parallèle, double-aveugle | 12                          | IRLS $>$ 15                     | Placebo     | 0,125-0,75mg/j                |
|                       | 248.629              | Parallèle, double-aveugle | 26                          | IRLS $>$ 15                     | Placebo     | 0,125-0,75mg/j                |
| Gabapentine enacarbil | XP053                | Parallèle, double-aveugle | 12                          | IRLS $\geq$ 15                  | Placebo     | 1200   600 mg/j               |
|                       | XP081                | Parallèle, double-aveugle | 12                          | IRLS $\geq$ 15                  | Placebo     | 2400   1800   1200   600 mg/j |

**Tableau 2 : variation du score IRLS après 12 semaines entre les deux groupes de traitement dans chacune des études retenues pour effectuer la comparaison indirecte**

| Etude          | Médicament évalué/contrôle    | Taille de l'échantillon | Score IRLS valeur basale (médicament évalué/contrôle) | Variation du score IRLS après 12 semaines |
|----------------|-------------------------------|-------------------------|---|---|
| ROR104836      | Ropinirole                    | 196                     | 27,7 (3,62)   | -14,2 (0,71)                              |
|                | Placebo                       | 205                     | 27,5 (3,92)   | -12,1 (0,70)                              |
| RRL106721      | Ropinirole                    | 171                     | 28,5 (4,5)  | -14,6 (0,7)                               |
|                | Placebo                       | 60                      | 29,0 (4,6)  | -10,2 (1,4)                               |
| SKF-101468-190 | Ropinirole                    | 146                     | 24,4 (5,75)   | -11,0 (0,72)                              |
|                | Placebo                       | 138                     | 25,2 (5,63)   | -8,0 (0,74)                               |
| SKF-101468-191 | Ropinirole                    | 32                      | Non disponible  | -10,7 (1,45)                              |
|                | Placebo                       | 33                      |   | -9,6 (1,41)                               |
| SKF-101468-194 | Ropinirole                    | 131                     | 23,6 (5,86)   | -11,2 (0,76)                              |
|                | Placebo                       | 136                     | 24,8 (5,42)   | -8,7 (0,75)                               |
| SKF-101468-249 | Ropinirole                    | 187                     | 22,0 (4,99)   | -13,5 (0,60)                              |
|                | Placebo                       | 192                     | 21,6 (4,79)   | -9,8 (0,60)                               |
| XP053          | Gabapentine enacarbil         | } 114                   | 23,2 (5,32)   | -13,8 (0,76)                              |
|                | 1200   600 mg/j               |                         | 23,1 (4,93)   | -9,8 (0,78)                               |
|                | Placebo                       |                         | 23,8 (4,58)   |   |
|                |                               | 96                      |   |   |
| XP081          | Gabapentine enacarbil         | } 47                    | 23,3 (5,70)   | -13,8 (1,38)                              |
|                | 2400   1800   1200   600 mg/j |                         | 23,6 (4,25)   | -9,3 (1,29)                               |
|                | Placebo                       |                         | 23,9 (5,49)   |   |
|                |                               |                         | 23,9 (5,33)   |   |
|                |                               | 40                      | 22,5 (5,32)   |   |
| 248.543        | Pramipexole 0,25              | } 87                    | 23,4 (4,9)  | -14,0 (1,0)                               |
|                | Pramipexole 0,50              |                         | 22,9 (5,1)  | -9,4 (0,99)                               |
|                | Pramipexole 0,75 mg/j         |                         | 24,1 (5,2)  |   |
|                | Placebo                       |                         | 23,5 (5,2)  |   |
|                |                               | 85                      |   |   |
| 248.604        | Pramipexole                   | 202                     | 25,9 (5,2)  | -14,2 (0,7)                               |
|                | Placebo                       | 196                     | 25,9 (5,5)  | -8,1 (0,7)                                |
| 248.615        | Pramipexole                   | 178                     | 24,2 (5,2)  | -13,7 (0,7)                               |
|                | Placebo                       | 179                     | 24,6 (5,7)  | -9,6 (0,7)                                |
| 248.629        | Pramipexole                   | 162                     | 23,9 (5,3)  | -13,7 (0,8)                               |
|                | Placebo                       | 159                     | 23,5 (5,4)  | -11,1 (0,8)                               |
| SP790          | Rotigotine 1 mg               | 112                     | 28,1 (6,3)  | -14,4 (0,9)                               |
|                | Rotigotine 2 mg               | 109                     | 28,2 (6,1)  | -16,5 (0,9)                               |
|                | Rotigotine 3 mg               | 112                     | 28,0 (5,9)  | -16,3 (0,9)                               |
|                | Placebo                       | 114                     | 28,1 (6,3)  | -9,2 (0,9)                                |
| SP792          | Rotigotine 1 mg               | 99                      | 23,1 (5,0)  | -12,6 (0,8)                               |
|                | Rotigotine 2 mg               | 95                      | 23,2 (5,3)  | -13,7 (0,8)                               |
|                | Rotigotine 3 mg               | 103                     | 23,3 (4,6)  | -15,2 (0,8)                               |
|                | Placebo                       | 99                      | 23,6 (5,0)  | -9,3 (0,8)                                |