



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

mw. P. Pasman  
T +31 (0)20 797 80 26

0530.2016080409

Datum 28 juni 2016  
Betreft GVS beoordeling 16/12 tolperison (Tolpermyo®)

**Onze referentie**  
2016080409

Geachte mevrouw Schippers,

**Uw referentie**  
CIBG-16-01790

In de brief van 7 maart 2016 (CIBG-16-01790) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of tolperison (Tolpermyo®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat met het farmacotherapeutisch rapport als bijlage is toegevoegd.

**Uw brief van**  
7 maart 2016

Tolperison is beschikbaar in de vorm van 50 mg en 150 mg filmomhulde tabletten. Het is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van spasticiteit na een beroerte bij volwassenen. De toediening moet volgens de individuele behoefte en tolerantie van de patiënt aangepast worden. De dagelijkse dosering bedraagt tussen de 150-450 mg per dag, verdeeld over 3 doses.

*Toetsing onderlinge vervangbaarheid*

Tolperison kan op basis van de geldende criteria als onderling vervangbaar worden beschouwd met baclofen en tizanidine. Baclofen en tizanidine zijn reeds geplaatst in het GVS op bijlage 1A in cluster 0M03BXAV.

**Advies van het Zorginstituut**

Tolperison kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0M03BXAV met baclofen en tizanidine. De standaarddosering voor tolperison kan vastgesteld worden op 200 mg/dag.

Hoogachtend,

Mw. mr. M. van der Veen-Helder  
Hoofd afdeling Zorg Advies



Zorginstituut Nederland

## GVS-rapport 16/12 tolperison (Tolpermyo®)

onderdeel van initiële beoordeling van extramurale  
geneesmiddelen

Datum        25 mei 2016  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015150159
Volgnummer	2016068798
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. N. Dragt
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Tolperison (Tolpermyo®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—9
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—10
- 2.3 Standaarddosering—10
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—10

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—11**

#### **4 Literatuur—13**



## 1 Inleiding

In de brief van 7 maart 2016 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel tolperison (Tolpermyo®).

### 1.1 Tolperison (Tolpermyo®)

#### *Samenstelling*

Tolpermyo® betreft filmomhulde tabletten die 50 of 150 mg tolperisonhydrochloride bevatten voor oraal gebruik.<sup>1</sup>

#### *Geregistreerde indicatie*

Tolperison is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van spasticiteit na beroerte bij volwassenen.<sup>1</sup>

#### *Dosering*

De toediening moet volgens de individuele behoefte en tolerantie van de patiënt aangepast worden. De dagelijkse dosering bedraagt tussen de 150-450 mg per dag, verdeeld over 3 doses oraal in te nemen.

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van tolperison (Tolpermyo®) stelt dat tolperison onderling vervangbaar is met baclofen en tizanidine, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster OM03BXAV, samen met de andere genoemde middelen.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 23 mei 2016.*





## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen die worden toegepast bij spasticiteit als gevolg van beroerte. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van tolperison is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Tolperison is een oraal spasmolyticum. Er zijn op dit moment in het GVS meerdere middelen opgenomen die vallen onder de groep 'dystonie en middelen voor spierspasmen'. Een deel van deze middelen kunnen worden toegepast bij spasticiteit als gevolg van beroerte. Deze middelen vallen in verschillende clusters. Eén middel (dantroleen) is opgenomen op lijst 1B.<sup>2</sup>

De middelen die worden toegepast als spasmolytica vallen in de clusters benzodiazepines (0N05BAA0V), botulinetoxines (0M03AXAPV) en het cluster met de spasmolytica baclofen en tizanidine (0M03BXAV). Diazepam kan worden toegepast bij spasticiteit na beroerte en valt in het cluster benzodiazepines. Echter, de hoofdindicatie van deze middelen zijn angst- en spanningsstoornissen. De prevalentie van deze indicatie is hoger dan die van spierspasmen.<sup>8</sup> Het indicatiegebied verschilt daarmee van tolperison. De botulinetoxines moeten worden toegediend via injectie. Aangezien de toedieningsweg verschilt met tolperison, is clustering met deze groep niet aan de orde. Dantroleen is geïndiceerd als spasmolyticum voor patiënten die niet reageren op andere anti-spastische medicatie. Dantroleen is op bijlage 1B geplaatst vanwege deze beperktere indicatie als tweedelijns middel en komt daardoor niet in aanmerking voor toetsing van onderlinge vervangbaarheid. Bij de geregistreerde indicatie van tolperison, spasticiteit na een beroerte, zijn tizanidine en baclofen de middelen van eerste keus. Tizanidine en baclofen zijn samen geplaatst in het cluster 0M03BXAV. Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de middelen tizanidine en baclofen aan de orde.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Baclofen is geregistreerd voor 'spierspasmen van spinale of cerebrale origine'.

Tizanidine is geregistreerd voor:

'Spasmen van de skeletmusculatuur

- samenhangend met statische en functionele aandoeningen van de wervelkolom (cervicale en lumbale syndromen)
- na chirurgische interventies aan het bewegingsapparaat, b.v. bij een discushernia of bij gewrichtsaandoeningen van de heup.

Spasticiteit ten gevolge van neurologische aandoeningen, zoals b.v.

- bij multiple sclerose, chronische myelopathie, degeneratieve aandoeningen van het ruggenmerg, cerebrovasculaire accidenten en cerebrale verlamingsverschijnselen.

De beschrijving van de geregistreerde indicatie van tizanidine is uitgebreider, dan

die van baclofen. Echter, het beslaat grofweg dezelfde indicatie als van baclofen.

Tolperison was sinds de jaren 60 voor meerdere indicaties geïndiceerd. Het betrof de behandeling van spierspasmen en spasticiteit als gevolg van diverse aandoeningen, waaronder neurologische ziekte (ziekten van hersenen of zenuwen, zoals multiple sclerose) locomotorische ziekten (ziekten van de wervelkolom en grote gewrichten, bijv. de heup), vasculaire aandoeningen, revalidatie na een operatie en de (wees)ziekte van Little (infantiele encefalopathie). De EMA heeft geconcludeerd dat de gunstige effecten van oraal toegediende tolperison opwegen tegen de ongunstige effecten, maar dat de indicatie voor tolperison moeten worden beperkt tot volwassenen met spasticiteit na beroerte.<sup>3</sup>

De geregistreerde indicatie van tolperison is beperkter dan die van tizanidine en baclofen, aangezien de oorzaak van spasticiteit bij tolperison beperkt is tot alleen beroerte. Andere oorzaken van cerebrale of spinale spasticiteit waar tizanidine en baclofen wel voor zijn geregistreerd, betreffen onder andere multiple sclerose, hemiparese en dwarslaesies. Om te kunnen toetsen of er sprake is van een gelijksoortig indicatiegebied van tolperison vergeleken met baclofen en tizanidine, wordt vervolgens naar de prevalentie van deze verschillende oorzaken van spasticiteit gekeken.

In het farmacotherapeutisch rapport is aangegeven dat de prevalentie van beroerte in Nederland in 2011 naar schatting 174.400 bedroeg.<sup>4,5</sup> Schattingen welk deel van deze patiënten spasticiteit ontwikkelen variëren tussen de 30 en 80%. De prevalentie van dwarslaesie wordt geschat op 8000-15.000 patiënten in Nederland.<sup>6</sup> De prevalentie van multiple sclerose in Nederland wordt geschat op ongeveer 17.000 patiënten.<sup>7,8</sup> De prevalentie van cerebrale parese in Nederland wordt geschat op 0,2%, wat overeenkomt met ongeveer 34.000 patiënten.<sup>9</sup> Beroerte komt veruit het meest voor van alle onderliggende oorzaken van spasticiteit. Zelfs als wordt uitgegaan van de laagste schatting van 30% (ruim 52.000) van de patiënten die vervolgens spasticiteit ontwikkeld, is deze indicatie groter dan de andere indicaties die kunnen leiden tot spasticiteit.

Conclusie: De geregistreerde indicatie voor tolperison is beperkter dan die van baclofen en tizanidine. Echter beroerte als onderliggende oorzaak van spasticiteit is de grootste indicatie voor spasticiteit. Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied. .

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Tolperison, tizanidine en baclofen worden alle drie oraal toegediend.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Zowel tizanidine als baclofen zijn geregistreerd voor toepassing bij pediatrische patiënten. Echter, de ervaring met tizanidine bij jongeren is beperkt en wordt niet aangeraden. Ook bij baclofen is de ervaring beperkt. Uit gebruiksgegevens van de GIPdatabank blijkt dat baclofen weinig wordt toegepast bij pediatrische patiënten.<sup>10</sup> Er is geen sprake van toedieningsvormen specifiek voor één bijzondere leeftijdscategorie.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

## 2.1.4

*Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van tolperison ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen baclofen en tizanidine. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

In het Farmacotherapeutisch rapport wordt het bewijs voor de gunstige en ongunstige effecten van tolperison beschreven ten opzichte van baclofen en tizanidine.

*Gunstige effecten*

Zowel tolperison als de vergelijkende behandelingen baclofen en tizanidine zijn middelen die al lang op de markt zijn. Als gevolg zijn de klinische studies naar de effectiviteit van deze middelen oud. Er zijn slechts 2 klinische studies beschikbaar die de effectiviteit onderzoeken van tolperison bij de behandeling van spasticiteit na beroerte. Eén RCT waar een vergelijking met placebo wordt gemaakt, en één RCT waar een vergelijking met baclofen wordt gemaakt. In enkele systematische reviews worden effecten van zowel baclofen als tizanidine gerapporteerd bij spasticiteit als gevolg van beroerte, vergeleken met placebo.

De studies laten alle een statistisch significant verschil in gunstige effecten zien van de orale spasmolytica ten opzichte van placebo. Er werd geen verschil in gunstige effecten gevonden tussen baclofen en tolperison onderling. In de verschillende systematische reviews werd geconcludeerd dat over alle indicaties baclofen en tizanidine grofweg gelijkwaardig zijn aan elkaar. Het lijkt aannemelijk dat de gunstige effecten van tolperison vergelijkbaar zijn met die van baclofen en tizanidine.

Dus de gunstige effecten van tolperison komen overeen met die van baclofen tizanidine.

*Ongunstige effecten*

Het is moeilijk om een vergelijking te maken betreffende de ongunstige effecten van de drie orale spasmolytica specifiek bij de indicatie spasticiteit na beroerte. De ongunstige effecten zijn in kaart gebracht voor alle indicaties waar de verschillende middelen voor geregistreerd zijn of waren. In de klinische studie werd geen significant verschil in bijwerkingen gevonden tussen baclofen en tolperison. De systematische reviews concluderen in zijn algemeenheid dat de frequentie van optreden van ongunstige effecten tussen baclofen en tizanidine grofweg in dezelfde orde van grootte ligt, maar dat er bij de verschillende middelen verschillende bijwerkingen op de voorgrond staan.

Uit post-marketing gegevens van tolperison kwam naar voren dat in de dagelijkse praktijk overgevoeligheidsreacties het meest voorkomen, terwijl deze eerder niet in de klinische studies voorkwamen. Deze postmarketing gegevens waren tevens de aanleiding voor een herevaluatie van de CHMP in 2012. Naast de hogere frequentie van overgevoeligheidsreacties bleek dat 10% van deze post-marketing gerapporteerde bijwerkingen levensbedreigend van aard waren. Desondanks lijkt de frequentie van bijwerkingen bij tolperison lager dan bij baclofen en tizanidine. Bij baclofen en tizanidine staan slaperigheid meer op de voorgrond.

Vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies van goede methodologische kwaliteit is het niet mogelijk een uitspraak te doen over een klinisch relevant verschil in het voordeel van één van de middelen

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen tolperison en de andere orale spasmolytica baclofen en tizanidine in het GVS cluster 0M03BXAV.

## 2.2

### **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Tolperison (Tolpermyo®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0M03BXAV, waarin opgenomen: baclofen en tizanidine.

## 2.3

### **Standaarddosering**

De DDD van tolperison is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 200 mg/dag. De DDD valt binnen de doseringrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosering kan daarmee worden vastgesteld op 200 mg/dag.

## 2.4

### **Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Tolperison (Tolpermyo®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0M03BXAV met baclofen en tizanidine.

### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Tolperison kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0M03BXAV met baclofen en tizanidine. De standaarddosering voor tolperison kan vastgesteld worden op 200 mg/dag.



## 4 Literatuur

---

<sup>1</sup> SmPC. Samenvatting van de Productkenmerken tolperison (Tolpermyo). CBG-MEB 2015

<sup>2</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. Dystonie en middelen bij spierspasmen. Geraadpleegd mei 2016 via [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)

<sup>3</sup> EMA. Assessment report for tolperisone-containing medicinal products. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC. Januari 2013

<sup>4</sup> Nationaal Kompas Volksgezondheid. Hoe vaak komt een beroerte voor en hoeveel mensen sterven eraan? Geraadpleegd mei 2016 via [www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl)

<sup>5</sup> Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport tolperison.bij de behandeling van spasticiteit na beroerte.

<sup>6</sup> Dwarslaesie Organisatie Nederland; Zorgstandaard dwarslaesie.Spek, 20 februari 2013.

<sup>7</sup> Hersenstichting. Cijfers over patiënten. Geraadpleegd via [www.hersenstichting.nl](http://www.hersenstichting.nl) mei 2016

<sup>8</sup> Nationaal Kompas. Achtergrondcijfers bij rangordetabellen VTV-2010. Geraadpleegd via [www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl) mei 2016

<sup>9</sup> Centrum voor consultative en expertise (CCE). Cerebrale parese (onder andere spasticiteit). Geraadpleegd via [www.cce.nl](http://www.cce.nl) mei 2016.

<sup>10</sup> Gipdatabank. Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht voor ATC-code M03BX01. Geraadpleegd mei 2016 via [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)





Zorginstituut Nederland

## Farmacotherapeutisch rapport tolperison (Tolpermyo®) bij de symptomatische behandeling van spasticiteit na beroerte

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum        23 mei 2016  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016030064
Volgnummer	2016051305
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. N. Dragt
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 7**

1.1 Achtergrond 7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13**

2.1 Zoekstrategie 13

2.2 Databases & websites 13

2.3 Selectiecriteria 13

#### **3 Resultaten 15**

3.1 Resultaten literatuursearch 15

3.2 Gunstige effecten 15

3.3 Ongunstige effecten 22

3.4 Ervaring 26

3.5 Toepasbaarheid 27

3.6 Gebruiksgemak 30

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 30

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 33**

4.1 Oud advies betreffende baclofen en tizanidine 33

4.2 Nieuw advies voor tolperison 33

#### **5 Literatuur 35**

### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 34**

### **Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen standaarden 35**



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van tolperison bij de behandeling van symptomatische behandeling van spasticiteit na beroerte. Tolperison is daarbij vergeleken met tizanidine en baclofen op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van symptomatische behandeling van spasticiteit na beroerte tolperison een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van tizanidine en baclofen.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van tolperison.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 23 mei 2016.*





# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Als gevolg van een beroerte (cerebrovasculair accident (CVA)) kan een deel van de hersenen zijn aangedaan. Als het aangedane hersendeel de bovenste motor-sigtaalroutes betreft, kan als gevolg van de beroerte spasticiteit ontstaan (upper motor neuron syndroom). De spasticiteit kan zich geleidelijk in de loop van dagen, weken of maanden ontwikkelen.

Er zijn verschillende definities van spasticiteit. De meest gebruikte definitie is een snelheidsafhankelijke toename in weerstand die spieren ondervinden wanneer zij passief gestrekt worden, samengaan met overdreven schokkende peesbewegingen.<sup>1</sup>

Meer recent is een definitie opgesteld door de Europese spasticiteitswerkgroep (Support Programme for Assembly of database for Spasticity Measurement (SPASM)), die spasticiteit definieert als een verstoorde controle van motoriek en sensibiliteit door het bovenste motor neuronsyndroom dat zich manifesteert als een wisselende of permanente onwillekeurige spieractivatie.<sup>2,3,4</sup>

Er zijn eveneens verschillende manieren om de diagnose te stellen en de ernst van de spasticiteit te bepalen. Er lijkt weinig consensus welke methode de voorkeur heeft. Voor de algemene diagnostiek is het voldoende om vast te stellen of er wel/geen spasticiteit aanwezig is. Wel valt op te merken dat het van belang kan zijn voor de behandeling om de snelheidsafhankelijke weerstand vast te stellen met passief bewegen.

### 1.1.2 Symptomen

Als gevolg van spasticiteit treedt een verstoord bewegingspatroon op bestaand uit onder andere onvrijwillige bewegingen een verhoogde spierspanning en afname van uithoudingsvermogen. Een positief gevolg van spasmen is dat het de negatieve aspecten van het upper motor neuron syndroom zoals paresen, gecompenseerd worden. Hierdoor kunnen patiënten ondanks de paresen staan of lopen.

Spasticiteit zelf kan gepaard gaan met pijn en toegenomen energieverbruik. Als gevolg van spasticiteit kunnen contracturen ontstaan met als gevolg een abnormale stand van de ledematen. Patiënten kunnen moeite hebben met handhaven van de houding. Indien de benen zijn aangedaan, bemoeilijkt het het lopen.

Ook kunnen hygiënische en sociale aspecten negatief beïnvloed worden en kan als gevolg van spasticiteit algemene dagelijkse handelingen bemoeilijkt worden.

### 1.1.3 Incidentie / Prevalentie

Volgens het Nationaal Kompas waren er op 1 januari 2011 naar schatting 174.400 mensen met een beroerte (exclusief TIA). Dat is 11,0 per 1.000 mannen en 9,9 per 1.000 vrouwen. De incidentie in 2011 bedroeg ongeveer 26.200 nieuwe patiënten. Voor iedere leeftijdsklasse geldt, dat meer mannen dan vrouwen een beroerte krijgen. De incidentie neemt sterk toe met leeftijd. Onder de leeftijd van 60 jaar komen beroertes niet vaak voor.<sup>5</sup>

De schattingen variëren welk percentage van de CVA patiënten vervolgens te maken krijgt met spasticiteit. Sommige bronnen noemen een spastische parese in één van de ledematen bij 80-90%, andere bronnen schatten het aandeel op 38-60%, of noemen dat ongeveer 1/3 van alle CVA patiënten spasticiteit ontwikkelt die mogelijk voor behandeling in aanmerking komt.<sup>4</sup> In internationale literatuur wordt geschat dat 30-80% van de patiënten na beroerte te maken krijgt met spasticiteit.<sup>6</sup>

#### 1.1.4 *Ernst*

Naast pijn en ongemak kan spasticiteit een zware invloed hebben op algemene dagelijkse activiteiten en een negatieve invloed hebben op de zelfstandigheid. Indien de benen zijn aangetast, zullen patiënten hulpmiddelen nodig hebben zoals een wandelstok, rollator of rolstoel.

Er zijn geen specifieke Nederlandse gegevens over de ziektelast van spasticiteit na beroerte. Ook in de WHO global burden of disease worden geen disability weights voor spasticiteit of spasticiteit na beroerte genoemd. Wel staan in dit overzicht disability weights vermeld voor beroerte, onderverdeeld naar verschillende mate van ernst. Ter indicatie, voor het hebben van een beroerte van een matige ernst wordt een disability weight tussen de 0,08-0,3 genoemd. Het is niet duidelijk of in deze disability weight complicaties zoals spasticiteit zijn meegenomen.

#### 1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Spasticiteit is niet een symptoom dat per se behandeling behoeft. Behandeling is pas aan de orde indien spasticiteit hinder en/of functionele beperkingen oplevert. Het doel en het type behandeling hangt af van de toestand en de conditie van de patiënt. Bij een actieve en zelfstandige patiënt zullen zelfredzaamheid en functionele aspecten op de voorgrond staan. Bij een bedlegerige patiënt zal behandeling eerder comfort als behandeldoel hebben.<sup>3,4</sup> Het is van belang het niveau van functioneren van de patiënt te betrekken om het doel van behandeling te bepalen. Daarnaast hangt de keuze van de therapie af of de spasticiteit focaal, regionaal of gegeneraliseerd is en wat de voorkeuren van de patiënt zijn.

Er zijn verschillende soorten behandelingen beschikbaar voor spasticiteit. In de landelijke richtlijnen beroerte van CBO/NVN<sup>7</sup> en NHG-standaard<sup>8</sup>, wordt geen aandacht aan de behandeling van spasticiteit als gevolg van beroerte besteed. Wel zijn enkele overzichten van beschikbare behandelingen en behandelprotocollen beschikbaar, onder andere afkomstig van initiatieven vanuit behandelcentra.<sup>3,9</sup> Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen (VRA) is in concept een (landelijke) multidisciplinaire richtlijn opgesteld voor de behandeling van cerebrale en/of spinale spasticiteit.<sup>4</sup> Het doel van deze richtlijn is onder andere een overzicht van de beschikbare behandelingen en de evidence ervan systematisch in kaart te brengen. De conceptrichtlijn is in de consultatiefase en wordt in de loop van het jaar als definitieve versie verwacht.

Alle beschikbare richtlijnen en protocollen geven aan dat voordat met behandeling wordt gestart, eerst eliminatie van uitlokkende prikkels moet plaatsvinden.

Fysiotherapie en/of oefentherapie worden gezien als eerste behandelkeuze en als integraal onderdeel van de behandeling van spasticiteit.

Pas als met fysiotherapie onvoldoende resultaat wordt behaald, kunnen andere behandelingen overwogen worden:

- Neuromusculaire electrostimulatie (NMES). NMES kan worden toegepast in combinatie met andere therapieën bij patiënten na een beroerte om

- spiertonus kortdurend in de onderste extremiteit te verminderen.
- Botulinetoxine injectie. Lokale behandeling met als doel spiertonusverlaging, bij spasticiteit van spieren die leiden tot passieve of actieve hinder bij dagelijkse activiteiten. In de conceptrichtlijnen wordt deze behandeling als primaire behandeling aangemerkt bij spasticiteit als gevolg van beroerte, met name bij de bovenste extremiteiten.
- Orthesen en/of tape. Correcties voor standsafwijkingen en gewrichtsafwijkingen. Het lijkt vooral van nut om het effect van botulinetoxine injecties te verlengen.
- Chirurgische ingrepen met als doel het verminderen van de spanning in spieren en het verbeteren van de stand in gewrichten. Het doel hiervan kan zowel het verminderen van pijn zijn, als het verbeteren van de functionaliteit.
- Neurochirurgie: selectieve neurotomie van enkele perifere zenuwen in de extremiteiten.
- Orale spasmolytica. Behandeling met spasmolytica is pas aan de orde als met andere behandelingen zoals fysiotherapie onvoldoende resultaat is behaald. Orale spasmolytica zijn met name geïndiceerd als meerdere extremiteiten zijn aangedaan, waardoor lokale behandeling bemoeilijkt wordt. Ook in de conceptrichtlijnen wordt aangegeven dat de rol van orale spasmolytica kleiner wordt door het beschikbaar komen van alternatieve behandelopties. De meest gebruikte spasmolytica zijn baclofen, tizanidine, dantroleen en diazepam.  
In het Farmacotherapeutisch Kompas worden baclofen en tizanidine als eerstekeus middelen genoemd. De plaats van diazepam is beperkt tot therapieresistente spierspasmen bij niet-ambulante patiënten met neurologische aandoeningen. Dantroleen heeft vanwege hepatotoxiciteit eveneens een beperkt indicatiegebied.<sup>3,4,9,10</sup>  
In de verschillende richtlijnen en protocollen wordt aangegeven orale spasmolytica met voorzichtigheid te gebruiken bij patiënten met cerebraal letsel, aangezien bijwerkingen kunnen interfereren met cognitieve functies. Daarnaast moet rekening worden gehouden met de meest voorkomende bijwerking van slaperigheid, dat een verhoogd valrisico met zich meebrengt.
- Intrathecale toediening van baclofen. Alleen geïndiceerd bij patiënten die onvoldoende reageren op orale spasmolytica.

- 1.1.6 *Tolperison (Tolpermyo®) oraal*  
Tolpermyo® betreft filmomhulde tabletten die 50 of 150 mg tolperisonhydrochloride bevatten voor oraal gebruik.
- 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie  
Tolperison is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van spasticiteit na beroerte bij volwassenen.<sup>10</sup>
- 1.1.6.2 Dosering  
De toediening moet volgens de individuele behoefte en tolerantie van de patiënt aangepast worden. De dagelijkse dosering bedraagt tussen de 150-450 mg per dag, verdeeld over 3 doses.<sup>10</sup>  
In de SmPC staat geen behandelduur vermeld. Gezien de aard van de aandoening lijkt het aannemelijk dat behandeling met tolperison langdurig is.
- 1.1.6.3 Werkingsmechanisme  
Tolperison is een centraal werkende spierontspanner met een chemische structuur die zeer vergelijkbaar is met die van lidocaïne. Tolperison bindt met hoge affiniteit aan het zenuwweefsel en bereikt de hoogste waarden in de hersenstam, het ruggemerg en de perifere zenuwen. Het belangrijkste effect is de remming van de

reflexbogen en de remming van de dalende banen.

Tolperison heeft een membraanstabilerend effect en vermindert de prikkelbaarheid van primaire afferenten en motorische neuronen. Het remt op dosisafhankelijke wijze de spanningsgevoelige natriumkanalen, waardoor de amplitude en frequentie van het actiepotentiaal verlaagd worden. Daarnaast heeft tolperison een remmend effect op de spanningsgevoelige calciumkanalen, waardoor de transmitterafgifte uit de primaire afferenten verminderd kan zijn. Het exacte werkingsmechanisme van tolperison is echter onbekend.

#### 1.1.6.4 Bijzonderheden

De stof tolperison is reeds sinds de jaren 60 in verschillende landen geregistreerd onder verschillende merknamen en toedieningsvormen (zowel als tablet en als oplossing voor injectie). In Europa is tolperison beschikbaar in Bulgarije, Tjechië, Duitsland, Hongarije, Letland, Litouwen, Polen, Roemenië en Slowakije. In totaal waren er vijf indicaties waarvoor tolperison in de verschillende landen was geregistreerd. Al deze indicaties hadden te maken met de behandeling van spierspasmen en dystonie als gevolg van andere aandoeningen. In Duitsland werden niet alle indicaties van tolperison zoals die in de andere landen gelden, als bewezen effectief beschouwd.<sup>11,12</sup>

Duitsland heeft in 2011 vanwege het beperkte bewijs voor effectiviteit voor een deel van de indicaties, samen het hoge aantal post-marketing meldingen van bijwerkingen een herevaluatie (Artikel 31) aangevraagd bij de CHMP met als doel voor alle indicaties de balans gunstige/ongunstige effecten vast te stellen. Als gevolg van een dergelijke herevaluatie kan inperking of handhaving van marktauthorisatie van de verschillende indicaties aan de orde zijn.<sup>11</sup> In reactie op dit verzoek heeft de EMA in 2012 een review uitgevoerd naar de veiligheid en effectiviteit van tolperison bij de vijf op dat moment geldende indicaties. EMA heeft geconcludeerd dat de gunstige effecten van oraal toegediende tolperison opwegen tegen de ongunstige effecten, maar dat de indicatie voor toepassing moeten worden beperkt tot volwassenen met spasticiteit na beroerte. EMA heeft aanbevolen dat de marktauthorisatie van tolperison injectievloeistof wordt ingetrokken, aangezien er extreem weinig gegevens zijn die de veiligheid en dosering onderbouwen. Als gevolg van deze review heeft EMA in januari 2013 de geregistreerde indicatie beperkt tot bovengenoemde patiëntengroep.<sup>11</sup>

Er lopen geen klinische trials naar de effectiviteit van tolperison. Het lijkt niet te verwachten dat er binnen afzienbare tijd een uitbreiding van de indicatie plaats zal gaan vinden.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

### 1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van tolperison (Tolpermyo®) bij symptomatische behandeling van spasticiteit na beroerte vergeleken met tizanidine en baclofen?

### 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met spasticiteit na beroerte, die onvoldoende reageren op niet-medicamenteuze behandeling zoals fysiotherapie.

### 1.2.3 *Interventie*

Behandeling met tolperison oraal in de dosering 150-450 mg/ dag.

#### 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

De plaats van tolperison in de behandeling van spasticiteit na beroerte zal dezelfde zijn als de andere orale spasmolytica: bij onvoldoende respons op fysiotherapie en/of andere behandelingen. Vaak zal het om patiënten gaan waarbij meerdere extremiteiten zijn aangedaan.

Van de orale spasmolytica zijn baclofen en tizanidine de middelen van eerste keus. De aanvragers zien voor tolperison dezelfde plaats van behandeling als baclofen en tizanidine. Ook in de conceptrichtlijnen wordt op basis van de resultaten van een systematische review tolperison genoemd als mogelijke behandeloptie naast baclofen.<sup>3,4,9</sup>

De vergelijkende behandeling bestaat uit de (orale) spasmolytica baclofen en tizanidine. Baclofen mag in een dosering van 30-80 mg/dag worden gegeven, verdeeld over 2-4 porties. Bij gehospitaliseerde patiënten onder bewaking mag de dosis 100-120 mg bedragen.<sup>13,14</sup> Voor tizanidine wordt aangeraden om op individuele basis de dosis te bepalen op geleide van bijwerkingen en werkzaamheid. Volgens de SmPC wordt de optimale therapeutische respons doorgaans bereikt bij een dosering tussen 12 en 24 mg/ dag, in 3-4 gelijke doses over de dag verdeeld. De maximaal aanbevolen dosering bedraagt 36 mg per dag.<sup>15,16</sup>

#### 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

Er zijn verschillende manieren om de mate van spasticiteit te meten en de gevolgen daarvan op het niveau van spierfuncties en menselijk functioneren. Er lijkt weinig consensus wat de meest geschikte manier is. De keuze welke uitkomstmaat het meest geschikt is in een situatie, hangt af van het doel en de complexiteit van de overwogen behandeling. Er zijn klinische testen voor functies, activiteiten en productiviteit.

Bij problematische spasticiteit kan de mate van spasticiteit vastgesteld worden met klinische testen op functieniveau, die de weerstand tegen passief bewegen in kaart brengen (passieve rektesten). Ook in onderzoekssituaties worden deze veel gebruikt. De uitkomsten zeggen alleen niet per definitie iets over de beperkingen die patiënt ervaart als gevolg van spasticiteit.

Voorbeelden van passieve rektesten zijn:

- (Gemodificeerde) Ashworth schaal ((M)AS);  
De (gemodificeerde) Ashworth schaal meet de waargenomen weerstand tijdens passief bewegen van een gewricht op een schaal van 0 tot 4. Deze weerstand wordt door de behandelaar ervaren en vertaald in een score. Er zijn discussies over de validiteit van deze uitkomstmaat wat betreft variatie in uitkomst tussen beoordelaars.<sup>17</sup>
- (Gemodificeerde) Tardieu schaal;
- Perceived Resistance to Passive Movement (PRPM) test;  
Afgeleid van de Ashworth Schaal. In de conceptrichtlijnen wordt deze test als voorkeur genoemd.

Verbeteringen op activiteiten niveau kunnen bijvoorbeeld worden gemeten met:

- (Gemodificeerde) Barthel Index; meet aan de hand van 11 activiteiten gerelateerd aan de persoonlijke verzorging, hoe zelfstandig de patiënt is op een schaal van 0-100.<sup>18</sup>
- Action Research Arm Test (ARAT); indien het behandeldoel bij CVA patiënten verbeteren van handvaardigheid is.
- 10 meter- of 6 minuten looptest.

Met de Visual Analogue Scale (VAS) kunnen verschillende symptomen worden gemeten zoals pijn, spasticiteit zoals de patiënte deze ervaart. VAS wordt uitgedrukt

in een schaal 0-10.

De conceptrichtlijn raadt aan, als een reversibele behandeling wordt overwogen zoals orale spasmolytica, dat tenminste de volgende meetmethoden moeten worden gebruikt om het effect van de behandeling te kunnen evalueren: passieve rektest, genoemd wordt PRPM en Range Of Motion (ROM) test, een zelfscore test (VAS), een klinische test op functioneel niveau en indien er kans bestaat op een verminderd loopvermogen een zelftest (na goede voorlichting) die het loopvermogen in kaart brengt.<sup>4</sup>

In de meeste studies wordt echter de (gemodificeerde) Ashworth Scale gebruikt als passieve rektest. Voor de vergelijkbaarheid van de resultaten van de studies wordt deze uitkomstmaat ook relevant geacht. In het assessment report van de EMA wordt de Ashworth Scale eveneens als relevant genoemd.<sup>12</sup>

#### 1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Er wordt in de literatuur geen minimale follow-up duur gedefinieerd. Daarnaast is er weinig informatie wat de gemiddelde duur van spasticiteit is na beroerte en bij welk deel van de patiënten de spasticiteit chronisch wordt. Herstel na CVA verloopt doorgaans langzaam. En langdurige follow-up lijkt aan de orde.

#### 1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

De voorkeur gaat uit naar een dubbelblind gerandomiseerde RCT, waarbij tolperison direct wordt vergeleken met de huidige orale spasmolytica van voorkeur baclofen en tizanidine.

## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: tolperisone, spasticity, tizanidine, baclofen, stroke, CVA.

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode tot mei 2016.

De websites van de grotere Europese HTA organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent symptomatische behandeling van spasticiteit na beroerte.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor symptomatische behandeling van spasticiteit na beroerte: Nederlands Huisartsengenootschap (NHG), Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO), Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen (VRA).

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:  
Inclusie criteria

- RCT of systematische review en meta-analyse
- Orale spasmolytica waaronder baclofen, tizanidine en/of tolperison
- Behandeling spasticiteit alleen na beroerte, geen andere neurologische oorzaken
- Klinische studies

Exclusie criteria:

- Abstracts waarvan de studie niet nader is omschreven in de EPAR
- Intrathecale toediening van baclofen
- Taal van publicatie anders dan Engels





## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 2 studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. Er zijn geen klinische studies van tolperison bij de indicatie spasticiteit na beroerte geëxcludeerd. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 2.

Er is één Cochrane review protocol gevonden voor de farmacologische interventies bij spasticiteit na beroerte, anders dan botuline toxine.<sup>6</sup> Van deze review zijn helaas nog geen resultaten gepresenteerd.

Er zijn twee klinische studies gevonden die behandeling van tolperison onderzoeken bij spasticiteit na beroerte. Eén RCT vergelijkt met baclofen. De andere RCT vergelijkt met placebo. Er zijn geen studies gevonden waarbij tolperison wordt vergeleken met tizanidine.

Er is gekeken of systematische reviews of meta-analyses over toepassing van orale spasmolytica resultaten of studies bevatten specifiek voor toepassing van baclofen en tizanidine bij spasticiteit na beroerte. Dit om een indicatie te krijgen van resultaten met deze middelen in relatie tot die van tolperison.

Klinische onderzoeken naar de effectiviteit van tolperison (voor alle indicaties) zijn over het algemeen oud en voldoen volgens de CHMP niet meer aan de huidige kwaliteitsstandaarden. Er zijn twee klinische studies waarin effectiviteit van tolperison wordt onderzocht bij patiënten met spasticiteit na beroerte. Ook deze studies zijn ouder (Stamenova 2005 en Fehér 1985) maar zijn volgens de CHMP de enige studies van acceptabele methodologische kwaliteit.<sup>12</sup> De studie van Stamenova is een dubbelblinde RCT met 120 patiënten, waar tolperison wordt vergeleken met placebo.<sup>19</sup> De studie van Fehér uit 1985 is de enige beschikbare trial waarin tolperison direct wordt vergeleken met een andere oraal spasmolyticum, namelijk met baclofen.<sup>20</sup> De huidige geregistreerde indicatie van tolperison (behandeling van spasticiteit na beroerte) is grotendeels gebaseerd op de resultaten van de studie van Stamenova et al. De studie van Fehér is eveneens betrokken door de CHMP, maar diende meer als ondersteunend bewijs. Voor de CHMP was een vergelijking met placebo het belangrijkste.

De systematische reviews van Montané en Chou et al uit 2004<sup>21,25</sup> presenteren specifiek enkele studies voor spasticiteit na beroerte van zowel baclofen als tizanidine.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

##### Vergelijking tolperison met baclofen

De enige directe vergelijking van tolperison met een actieve vergelijkende behandeling is gemaakt in de studie van Fehér et al.<sup>20</sup> Deze studie dateert uit 1985. In deze studie werden 48 patiënten met spasticiteit door hemiparese gerandomiseerd voor behandeling met tolperison of baclofen. De hemiparese kon een gevolg zijn van verschillende onderliggende aandoeningen. Bij 11/24 patiënten in de tolperison arm was de oorzaak anders dan CVA (trauma of tumor). Bij 9/24 patiënten in de placebo arm was de onderliggende oorzaak anders dan een CVA.

Patiënten moesten reeds spasticiteit vertonen en prognose voor een ziekenhuisopname van meer dan 6 weken hebben, zonder comorbiditeiten en zonder verstandelijke beperkingen. Patiënten kregen 450 mg tolperison of 75 mg baclofen per dag. De studieduur was 6 weken. Er werden twee klinische uitkomstmaten gebruikt om de mate van (functionele) spasticiteit te meten: Rivermead schaal en de Barthel Index. Bij de Rivermead schaal worden motorische tests gedaan van verschillende complexiteit om beweging en globale functies te toetsten. Iedere test heeft een score van 0 of 1, de maximale score is 38. Volgens de CHMP is deze test valide en betrouwbaar om motorische functies bij patiënten met een beroerte te meten.

Er werden in de studie geen aparte resultaten gegeven naar oorzaak van de hemiparese. In tabel 2a staan de baseline scores en de resultaten na 6 weken weergegeven bij alle hemiparese patiënten in beide groepen. Patiënten hadden op baseline een Barthel score van 47 en 51, en een Rivermead score van 7 en 10 voor tolperison en baclofen respectievelijk. De resultaten van 20/24 in de tolperison arm en 18/24 patiënten in de baclofen arm waren geanalyseerd. De Barthel score nam in de tolperison groep toe naar 82 punten ( $p < 0,001$ ) en in de baclofen arm naar 73 ( $p < 0,001$ ). Het verschil in effecten tussen baclofen en tolperison was niet statistisch significant. De Rivermead scores namen toe van 7 naar 20 bij tolperison en van 10 naar 17 bij baclofen. Een verschil van 13 en 7 punten respectievelijk. Ook hier waren de verschillen ten opzichte van baseline voor allebei de middelen statistisch significant ( $p < 0,001$ ). Daarnaast waren de toenames in Rivermead Scores van tolperison en baclofen onderling ook statistisch significant ( $p < 0,01$ ). Het is onduidelijk wat de klinische relevantie is van dit verschil.

#### Vergelijking tolperison met placebo

De Stamenova studie is een dubbelblinde RCT, waarbij 120 patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met placebo of tolperison. Patiënten hadden spasticiteit als gevolg van beroerte. De ernst van de spasticiteit moest  $\geq 2$  op de schaal van Ashworth bedragen bij minimaal één aangedaan gewricht. De beroerte moest minimaal 2 maanden voor aanvang van de studie plaats hebben gevonden. De primaire uitkomstmaat was verandering op de Ashworth schaal. In het assessment report van de CHMP wordt aangegeven dat zij deze uitkomstmaat als valide beschouwen. De CHMP beschouwt een verandering van 33% op de Ashworth schaal als klinisch relevant. Als secundaire uitkomstmaten werden scores op de Barthel index, 2 minuten looptest, indicatie van routine activiteiten uitvoeren (schaal 0-5). Tolperison mocht in doses van 300 mg/dag tot 900 mg/dag gebruikt worden. De dosering werd opgetitreerd in de eerste 3 weken startend met 150 mg/dag. De studieduur bedroeg 12 weken.

De dosering van tolperison volgens de geregistreerde indicatie bedraagt maximaal 450 mg/dag.<sup>10</sup> In totaal had 35% van de patiënten in de studie een dosering 300-450 mg/ dag gekregen, de rest van de patiënten kreeg een hogere dosering. Volgens de CHMP bleek er in de studie geen dosis effect correlatie. Ook was er geen relatie tussen hoge dosering en ernst van de aandoening op baseline.<sup>12</sup> De gemiddelde baseline score op de Ashworth schaal was 3,0 in de hele populatie en Barthel score was 83. Bij bijna alle patiënten waren beide ledematen aan één zijde aangedaan.

In totaal werd bij 78% van de patiënten in de tolperison arm (alle doseringen) een verbetering op de Ashworth schaal gerapporteerd, vergeleken met 45% van de patiënten in de placebo arm. Bij 55% van de patiënten behandeld met tolperison bedroeg de verbetering 1 punt en bij 23% was de verbetering 2-3 punten. In de placebo groep trad bij 43% van de patiënten een verbetering van 1 punt en bij 2%

een verbetering van 2 punten.

In tabel 1 worden de resultaten op de Ashworth schaal na 4-6 weken gepresenteerd voor de subgroep die de dosering kreeg passend bij de geregistreerde indicatie (150–450 mg/dag). De gemiddelde verbetering in de ITT groep met de lage dosering bedroeg 42% vergeleken met 32% in de hele populatie. In de placebo groep waren deze verbeteringen 18% en 14% respectievelijk.

Tabel 1: Resultaten Stamenova studie gehele populatie en subpopulatie met dosering 150-450 mg/dag

Population	Percent improvement from baseline in the Ashworth score (Pongratz study)				Statistical comparison between groups
	tolperisone		placebo		
	mean	95% CI	mean	95% CI	
ITT	31,66%	26,4 – 36,93%	14,35%	9,81- 18,88%	p < 0.001
PP	30,94%	25,33- 36,55%	13,76%	9,18- 18,35%	p < 0.001
ITT, patients on 150-450 mg/day (3x1 – 3x3 tablets daily)	41,66%	32,96- 50,36%	18,42%	10,89- 25,94%	p < 0.001
PP, patients on 150-450 mg/day (3x1 – 3x3 tablets daily)	41,14%	31,90- 50,38%	19,11%	10,99- 27,24%	p < 0.001

De CHMP concludeerde dat de verbetering op de Ashworth schaal bij behandeling met tolperison zowel statistisch significant als klinisch relevant was ten opzichte van placebo.

Wat betreft de secundaire parameters zijn geen aparte resultaten gepresenteerd voor de subgroep patiënten met een dosering tot 450 mg/kg. Er was in de hele groep een trend in verbetering in het uitvoeren van algemene routine activiteiten ( $p=0,053$ ). De Barthel Index verbeterde met 5,3 punten in de tolperison arm, vergeleken met 1,7 punten in de placebo arm. De gemiddelde afstand die patiënten konden lopen in twee minuten nam alleen toe in de tolperison arm van ongeveer 40 meter tot 70 meter. Er zijn geen statistische analyses over de laatste twee uitkomstmaten gepresenteerd. Echter, de CHMP concludeerde dat de richting van de uitkomsten alle in het voordeel van tolperison waren.

#### Meta-analyses orale spasmolytica bij spasticiteit na beroerte

In de systematische review van Montané et al uit 2004<sup>21</sup> zijn 12 studies geïncludeerd, waaronder 6 met spasticiteit na beroerte. Tolperison als oraal spasmolyticum kwam niet in de vraagstelling en search voor. De studie van Fehér is dan ook niet in het overzicht opgenomen. De RCT van Stamenova is pas na het verschijnen van deze review gepubliceerd.

Montané rapporteert resultaten van 4 klinische studies bij spasticiteit na beroerte. Er waren twee zeer kleine (cross-over) studies met tizanidine vs placebo ( $n=20$ )<sup>22</sup> en baclofen vs placebo ( $n=17$ )<sup>23</sup>. Beide studies rapporteren een statistisch significant effect op de Ashworth schaal ten opzichte van placebo. Onduidelijk is hoe groot dit effect is, en of het klinisch relevant was.

Een directe vergelijking tussen tizanidine en baclofen werd maar in één studie uit 1989 gemaakt bij de indicatie spasticiteit als gevolg van cerebrovasculaire ziekte of hoofdtrauma.<sup>24</sup> Deze indicatie komt deels overeen met de geregistreerde indicatie voor tolperison. Er werd gerapporteerd dat er geen verschillen in uitkomsten waren tussen beide behandelingen op de Ashworth schaal en op een aantal andere (secundaire) functionele klinische uitkomstmaten.

Een tweede systematische review van Chou et al<sup>25</sup> onderzocht eveneens de

effectiviteit van verschillende orale spasmolytica bij spasticiteit als gevolg van upper motorneuron syndroom en musculoskeletale aandoeningen. Spasticiteit als gevolg van beroerte valt onder het upper motorneuron syndroom.

Ook in deze review werd tolperison niet onderzocht. De review betrof data uit 101 RCT's, waarvan 55 voor spasticiteit door upper motorneuron syndroom. De conclusie van deze review is eveneens dat er redelijk bewijs is dat baclofen en tizanidine qua effectiviteit grofweg equivalent zijn aan elkaar.

Tabel 2a: Gunstige effecten van tolperison vergeleken met baclofen bij patiënten met symptomatische behandeling van spasticiteit na beroerte Fehér et al (1985)<sup>20</sup>

	<i>tolperison 450 mg/dag</i> (n =20 )		<i>Baclofen 75 mg/dag</i> (n=18)		<i>p</i>
	<i>baseline</i>	<i>Na 6 weken</i>	<i>baseline</i>	<i>Na 6 weken</i>	
Barthel Index score (0-100)	47,25 +/- 4,95	82,00 +/- 5,60	50,56 +/- 7,14	72,78 +/- 6,39	P<0,001 tov baseline N.S. tov elkaar
Rivermead Scale (0-38)	6,90 +/- 1,34	20,25 +/- 2,35	10,11 +/- 2,53	16,78 +/- 2,80	P<0,001 tov baseline p<0,01 tov elkaar

Tabel 2b: Gunstige effecten van tolperison vergeleken met placebo Stamenova et al 2005<sup>19</sup>

	<i>tolperison</i> (n =60 )		<i>placebo</i> (n =60)		<i>p</i>
	<i>Baseline</i>	<i>Na 12 weken</i>	<i>baseline</i>	<i>Na 12 weken</i>	
<i>primaire eindpunt</i>	<i>150 - 450 mg/dag</i>		<i>150 - 450 mg/dag</i>		
Ashworth Schaal	3,0 +/- 0,6	41,66% verbetering	3,0 +/- 0,52	18,42% verbetering	P<0,001
<i>secundaire eindpunten</i>	<i>alle doseringen</i>		<i>alle doseringen</i>		
Barthel Index (score)	82,9 +/- 16	5,3 pnt verbetering	83,7 +/- 14,8	1,7 pnt verbetering	N.A.
2 minuten looptest (meter)	~38	~70	~32	~35	N.A.



### 3.2.2

#### *Discussie*

Zowel tolperison als de vergelijkende behandelingen baclofen en tizanidine zijn middelen die al lang op de markt zijn. Als gevolg zijn de klinische studies naar de effectiviteit van deze middelen oud. In 2012 heeft de EMA een review gedaan naar alle studies voor de op dat moment geldende indicaties. De EMA concludeerde dat alleen studies naar spasticiteit als gevolg van beroerte van acceptabele kwaliteit waren.

Er zijn 2 klinische studies beschikbaar die de effectiviteit onderzoeken van tolperison bij de behandeling van spasticiteit na beroerte. Dat zijn de twee klinische studies die tevens in de review van de EMA werden besproken (Stamenova en Fehér). De studies hebben beide een korte follow-up duur. De patiënten in beide studies werden voor aanvang en tijdens de studie met fysiotherapie behandeld. In beide studies had de spasticiteit betrekking op twee ledematen.

De grootste studie (Stamenova) laat een statistisch en klinisch relevant verschil zien van tolperison ten opzichte van placebo op de Ashworth schaal. Hoewel de klinische relevantie van veranderingen op de secundaire uitkomstmaten onduidelijk is, wezen deze wel alle in het voordeel van tolperison. Bij deze studie moet worden opgemerkt dat slechts bij 1/3 van de 120 patiënten de dosering in de range van de geregistreerde indicatie lag. De EMA heeft voornamelijk op basis van de resultaten van deze studie, de huidige geregistreerde indicatie voor spasticiteit na beroerte gehonoreerd. De EMA noemde een 'modest effect' van tolperison ten opzichte van placebo. In dit rapport staat echter de vergelijking van tolperison met baclofen en tizanidine centraal.

Eén oude en zeer kleine studie waarin een directe vergelijking met baclofen wordt gemaakt, laat voor beide middelen een significant verschil zien ten opzichte van baseline op de Barthel Index welke een indicatie geeft van functioneren van de patiënt. Er werd echter geen verschil gevonden tussen baclofen en tolperison. Wel wordt er een statistisch significant verschil gerapporteerd op de Rivermead Schaal in het voordeel van tolperison. De klinische relevantie van dit verschil is echter onduidelijk. Daarnaast is er in deze studie een selectie gemaakt op patiënten waar een positief resultaat en hoge therapietrouw te verwachten was. Ook is het te verwachten dat de medische praktijk is veranderd sinds de publicatie van deze studie (1985). Al deze factoren maken het erg lastig de positieve resultaten uit deze studie te vertalen naar de huidige dagelijkse praktijk.

Er zijn geen studies beschikbaar die een directe vergelijking maken tussen tolperison en tizanidine. Om toch een vergelijking te kunnen maken met tizanidine is gekeken naar gerapporteerde resultaten in twee systematische reviews naar de effectiviteit met verschillende orale spasmolytica. Er werden echter geen klinische studies gevonden waar baclofen direct werd vergeleken met tizanidine bij alleen de voorliggende indicatie. Er zijn ook geen meta-analyses uitgevoerd op de data. Uit de reviews komt naar voren dat de trials moeilijk vergelijkbaar zijn onder andere door methodologische tekortkomingen en heterogeniteit van patiëntenpopulaties. Echter, in de systematische reviews wordt geconcludeerd dat over alle indicaties baclofen en tizanidine grofweg gelijkwaardig zijn aan elkaar. In een eerdere beoordeling van het CVZ voor diazepam bij spasticiteit, is eveneens geconcludeerd dat baclofen en tizanidine als gelijkwaardig kunnen worden beschouwd.<sup>26</sup>

### 3.2.3

#### *Conclusie*

De gunstige effecten van tolperison zijn significant verschillend ten opzichte van placebo. Er zijn indicaties dat de effecten van tolperison in dezelfde orde van grootte zijn als baclofen. Baclofen en tizanidine kunnen onderling grofweg als gelijkwaardig

worden beschouwd. Het lijkt aannemelijk dat de gunstige effecten van tolperison vergelijkbaar zijn met die van baclofen en tizanidine.

### 3.3 Ongunstige effecten

#### 3.3.1 Evidentie

##### Klinische studies bij spasticiteit na beroerte

In de studie van Fehér et al.,<sup>20</sup> waar tolperison direct werd vergeleken met baclofen werden alleen bijwerkingen gerapporteerd bij de 10 patiënten die waren gestopt met behandeling. Het betrof 6 patiënten in de baclofen groep en 4 patiënten in de tolperison groep. Er werd niet vermeld of het hier om patiënten ging met CVA als onderliggende oorzaak van de hemiparese. In de baclofen groep werd bij 5 patiënten duizeligheid en misselijkheid gerapporteerd en bij één patiënt een convulsie. In de tolperison groep was er slechts bij één patiënt een bijwerking de reden tot staken. Het ging om overgeven.

In de studie van Stamenova<sup>19</sup> werden de bijwerkingen van tolperison ten opzichte van placebo gerapporteerd. Deze bijwerkingen waren voor de hele groep van 120 patiënten en niet apart gepresenteerd voor de subgroep met een dosering tot 450 mg/dag. Er werden meer bijwerkingen gerapporteerd in de placebo groep (26) dan in de tolperison groep (19). In de studie werd alleen in de placebo arm een bijwerking gerapporteerd die ernstig van aard was. Er was geen verschil in type bijwerking, ernst of causaliteit tussen de beide groepen. Het meest kwamen klachten aan het maag-darmsysteem voor en misselijkheid. Bij tolperison werden drie gevallen van duizeligheid gemeld, wat niet in de placebo groep voorkwam.

In de meta-analyse van Montané et al wordt bij de indicatie spasticiteit na beroerte bij één studie het optreden van bijwerkingen gerapporteerd van baclofen versus placebo. In de baclofen arm traden bijwerkingen bij 50% op, vergeleken met 15% in de placebo arm. Montané et al melden bij een andere kleine studie waar tizanidine met placebo werd vergeleken, er meer bijwerkingen waren in de tizanidine arm, maar melden tevens dat in de betreffende studie geen cijfers werden gemeld.

##### Ongunstige effecten orale spasmolytica bij alle indicaties

In tabel 3 staan de ongunstige effecten weergegeven van tolperison, baclofen en tizanidine, zoals deze in de SmPC worden genoemd.<sup>10,13,16</sup> Het gaat bij alle drie de middelen om bijwerkingen die bij alle indicaties zijn waargenomen. Deze bijwerkingen zijn dus niet specifiek voor de toepassing bij spasticiteit na beroerte, maar spasticiteit als gevolg van verschillende onderliggende aandoeningen, bij over het algemeen zeer verschillende soorten patiëntgroepen.

Bij baclofen en tizanidine worden de meest frequentie bijwerkingen gerapporteerd in 1-10% of >10% van de gevallen. Onder de meest voorkomende bijwerkingen bij deze middelen zijn sedatie en slaperigheid. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen van tolperison zijn slechts in de orde van 0,1-1%. In de tabel zijn alleen de bijwerkingen van tolperison weergegeven die voorkomen in de frequentie 0,1-1% en alleen de meest opmerkelijke bijwerkingen bij de frequentie 0,01-0,1% (zelden). Deze bijwerking betrof overgevoelighedsreacties en werd voornamelijk postmarketing gerapporteerd. Duizeligheid en slaperigheid komen bij tolperison slechts soms voor.



Tabel 3: Ongunstige effecten van tolperison vergeleken met tizanidine en baclofen op basis van gegevens SmPC bij alle indicaties<sup>10,13,16,14,15,16</sup>

	<i>tolperison</i>	<i>tizanidine</i>	<i>baclofen</i>
meest frequent	Soms (0,1-1%): anorexia, slaapstoornissen, slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, hypotonie, buikpijn, diarree, droge mond, dyspepsie, misselijkheid, spierzwakte, myalgie, pijn in de armen en benen, asthenie, malaise, vermoeidheid. Zelden (0,01-0,1%) onder andere: overgevoelighedsreacties, anafylactische reactie.	Zeer vaak (> 10%): slaperigheid, duizeligheid, maag-darmstoornissen, droge mond, spierzwakte, vermoeidheid. Vaak (1-10%): slapeloosheid, slaapstoornissen, hypotensie, misselijkheid, afname in bloeddruk, toename in serumtransaminasen.	Zeer vaak (> 10%): sedatie, slaperigheid en misselijkheid. Vaak (1-10%): afname cardiale output, licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, hoofdpijn, ataxie, tremor, nystagmus, accommodatiestoornissen, visusstoornissen, ademhalingsdepressie, hypotensie, braken, obstipatie, diarree, droge mond, hyperhidrose, huiduitslag, pollakisurie, enuresis, dysurie, moeheid, verwardheid, euforie, depressies, slapeloosheid, nachtmerries, hallucinaties, spierpijn, spierzwakte.
ernstig	10% van de bijwerkingen post-marketing gerapporteerd, waren levensbedreigend van aard en betreffen voor het merendeel overgevoelighedsreacties (frequentie <0,01%)	Maligne neuroleptica bij plotseling staken	Hepatotoxiciteit bij plotseling staken



Ook de CHMP heeft in de herevaluatie een review uitgevoerd naar de bijwerkingen van tolperison zoals deze werden gerapporteerd in alle klinische studies. In het rapport worden de bijwerkingen van alle indicaties tezamen genoemd en beide toedieningswijzes, niet uitgesplitst naar de subindicaties of verschillende doseringen. In een systematische analyse van alle klinische studies, met uitzondering van case reports, waren 111 studies geïdentificeerd met ruim 12.000 patiënten. In totaal waren 1280 bijwerkingen gerapporteerd. De bijwerkingen betroffen het vaakst de orgaanklassen huid- en onderhuidaandoeningen, maagdarmsstelsel, algemene aandoeningen en zenuwstelselaandoeningen. In een enkele zeer grote Duitse studie bestond 8% van de niet-ernstige bijwerkingen uit overgevoelighedsreacties. Patiënten met nier- of leveraandoening hadden een iets hoger percentage bijwerkingen.<sup>10,12</sup> De CHMP maakt echter geen melding hoe het optreden van bijwerkingen bij tolperison zich verhoudt tot de andere orale spasmolytica.

In de reviews van Montané en Chou et al wordt het optreden van bijwerkingen van baclofen en tizanidine beschreven.<sup>21,25</sup> Montané et al beschrijft een iets hogere frequentie van bijwerkingen van tizanidine vergeleken met baclofen. Chou et al schrijven dat het optreden van bijwerkingen bij baclofen en tizanidine grofweg dezelfde is. Beide studies merken op dat bij tizanidine de bijwerking droge mond meer op de voorgrond staat en baclofen zwakheid en slaperigheid. In de review van de conceptrichtlijn van VRA wordt op basis van hun systematische review geconcludeerd dat er geringe aanwijzingen zijn dat tolperison en baclofen een gunstiger bijwerkingenprofiel hebben bij cerebrale spasticiteit in vergelijking met de andere orale spasmolytica.

#### Postmarketinggegevens

Zoals in hoofdstuk 1.1 beschreven, is er naar aanleiding van het hoge aantal bijwerkingen bij gebruik van tolperison in de postmarketing fase, in 2012 door de EMA een herevaluatie uitgevoerd betreft de gunstige en ongunstige effecten. In onderstaande sectie worden de belangrijkste bevindingen uit de review van de EMA genoemd betreffende de ongunstige effecten uit de postmarketing gegevens van tolperison.

In postmarketinggegevens van tolperison werden in 50-60% van de gevallen overgevoelighedsreacties gemeld. Deze overgevoelighedsreacties waren niet tijdens de klinische trials gemeld.

Van de bijwerkingen die gerelateerd waren aan overgevoeligheid traden het meest op; algemene overgevoeligheid (6.3% van alle casussen), pruritus (4.8%), kortademigheid (4.2%), angiooedeem (3%), erytheem (2.6%), huiduitslag (1.8 %) en anafylactische reactie/ shock (1.6%/1.2%).

Vrouwen lijken meer gevoelig voor deze bijwerking, net als patiënten met een historie van overgevoeligheid en patiënten die NSAIDs gebruiken.

Volgens de CHMP bedroeg de meldingsfrequentie voor alle bijwerkingen 0,02/100.000 patiëntdagen en voor overgevoelighedsreacties 0,01/100.000 patiëntdagen. De CHMP heeft op basis van de review aangeraden de productinformatie van tolperison aan te passen, zodat overgevoelighedsreacties eerder kunnen worden opgemerkt.

Uit de review van CHMP blijkt dat de meerderheid van de overgevoelighedsreacties niet-ernstig en zelf beperkend waren. Echter, 10% van de spontaan gerapporteerde bijwerkingen van tolperison bij alle indicaties en alle toedieningsvormen bleken wel levensbedreigend van aard.

### 3.3.2

#### *Discussie*

Het is moeilijk om een vergelijking te maken betreffende de ongunstige effecten van de drie orale spasmolytica specifiek bij de indicatie spasticiteit na beroerte.

De twee beschikbare klinische trials met tolperison laten geen verschil zien in bijwerkingen

ten opzichte van placebo, of een numeriek voordeel voor tolperison ten opzichte van baclofen. Deze studies waren, deels voor wat betreft het aandeel patiënten, dat met de geregistreerde dosering werd behandeld, klein van opzet met een korte follow-up duur. Bovendien werden de resultaten van bijwerkingen niet apart voor de hier relevante subgroepen qua dosering en indicatie gepresenteerd. Ook het assessment report van de CHMP presenteert geen aparte gegevens voor deze subgroepen.

Wanneer op basis van de systematische reviews wordt gekeken naar alle klinische trials, blijken de resultaten ook hier niet direct vergelijkbaar door een zeer grote heterogeniteit van patiënten en uitkomstmaten en een slechte methodologische kwaliteit van studies. Daarnaast zijn de studies alle vrij oud.

De systematische reviews concluderen in zijn algemeenheid dat de frequentie van optreden van bijwerkingen tussen baclofen en tizanidine grofweg in dezelfde orde van grootte ligt, maar dat er bij de verschillende middelen verschillende bijwerkingen op de voorgrond staan.

De gerapporteerde bijwerkingen van tolperison in de post-marketing gegevens die de aanleiding vormden voor de herevaluatie, zijn eveneens gebaseerd op toepassing bij verschillende indicaties. In de dagelijkse praktijk blijken overgevoeligheidsreacties het meest voor te komen, terwijl deze eerder niet in de klinische studies voorkwamen. De CHMP concludeert dan ook dat er duidelijk een discrepantie is tussen bijwerkingen zoals gemeld in de klinische trials en in de dagelijkse praktijk en dat risico op overgevoeligheidsreacties hoger is dan eerder gedacht. Vanwege dit verhoogd risico was de CHMP van mening dat alleen bij de voorliggende indicatie de gunstige effecten in verhouding staan tot het risico op ongunstige effecten.

Het bijwerkingenprofiel, zoals deze wordt gepresenteerd in de SmPC, is bij alle drie de middelen gebaseerd voor alle indicaties waar zij voor zijn, of in het geval van tolperison waren, geregistreerd. Er zal worden aangenomen dat de aard en frequentie van bijwerkingen van de hele populaties ook gelden voor de subpopulaties met spasticiteit na beroerte. Ondanks de nieuwe postmarketing gegevens van tolperison over bijwerkingen valt uit het overzicht van tabel 3 wel op te maken dat de frequentie van het optreden van bijwerkingen bij tolperison lager lijkt te zijn dan bij baclofen en tizanidine.

### 3.3.3

#### *Conclusie*

De bijwerkingen van de middelen tolperison, baclofen en tizanidine verschillen in aard en frequentie. Bij de verschillende middelen staan verschillende bijwerkingen op de voorgrond. Op basis van postmarketing meldingen van tolperison kwam een hogere frequentie van overgevoeligheidsreacties naar voren bij tolperison. Desondanks lijkt de frequentie van bijwerkingen bij tolperison lager dan bij baclofen en tizanidine. Vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies van goede methodologische kwaliteit is het niet mogelijk een uitspraak te doen over een klinisch relevant verschil in het voordeel van één van de middelen.

## 3.4

### **Ervaring**

De ervaring met Tolperison, tizanidine en baclofen is weergegeven in tabel 3. Tizanidine is sinds 1984 in Nederland op de markt. Baclofen is sinds 1972 in Nederland op de markt. Beide middelen zijn breder geregistreerd dan tolperison. Ze zijn ook geregistreerd voor spasticiteit als gevolg van andere onderliggende oorzaken.<sup>13,16</sup>

Tolperison is sinds de jaren 60 in de vorige eeuw op de markt in delen van Europa waar het wordt toegepast in de klinische praktijk. In Nederland is het niet op de markt geweest.

Tabel 3: Ervaring met tolperison vergeleken met tizanidine en baclofen

	<i>tolperison</i>	<i>tizanidine</i>	<i>baclofen</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	X	X	X

#### 3.4.1

#### *Conclusie*

De ervaring met alle drie de middelen is ruim. Echter, de ervaring van tolperison in Nederland is beperkt.

### 3.5

#### **Toepasbaarheid**

##### *Contra-indicaties*

##### Tolperison

- myasthenia gravis
- borstvoeding.

##### Tizanidine

- Significante leverstoornissen
- gelijktijdig gebruik met sterke remmers van CYP1A2 zoals fluvoxamine, ciprofloxacine.

##### *Specifieke groepen*

##### Tolperison

- Is alleen geregistreerd voor toepassing bij volwassenen.
- Er is weinig ervaring bij patiënten met nierfunctiestoornissen of leverfunctiestoornissen. Bij beide groepen werd een hogere frequentie van bijwerkingen waargenomen. Gebruik van tolperison bij patiënten met ernstige nier- en leverstoornissen wordt afgeraden.
- Gebruik tijdens zwangerschap wordt afgeraden vanwege het ontbreken van gegevens.

##### Baclofen

- Baclofen is tevens geregistreerd voor kinderen, maar gegevens over gebruik bij kinderen onder de 1 jaar zijn beperkt.
- Bij patiënten met een verminderde nierfunctie, of bij patiënten die een chronische hemodialyse ondergaan, moet een bijzonder lage dosering van Baclofen gekozen worden van circa 5 mg per dag.
- De kans op bijwerkingen bij oudere patiënten of bij patiënten met spasmen van cerebrale oorsprong is groter.

##### Tizanidine

- het gebruik van Tizanidine PCH wordt bij kinderen niet aanbevolen
- Er bestaat een beperkte ervaring met het gebruik van Tizanidine PCH bij ouderen. Aangezien bij ouderen de nierfunctie kan afnemen, kan als gevolg de renale klaring van tizanidine afnemen.
- Het wordt aanbevolen bij patiënten met nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 25 ml/min) de behandeling te starten met een lage dosering van eenmaal daags 2 mg.

##### *Interacties*

##### Tolperison

- Farmacokinetische geneesmiddelinteractie-onderzoeken met het CYP2D6-substraat

dextromethorfan wijzen erop dat gelijktijdige toediening van tolperison de bloedspiegels kan verhogen van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals thioridazine, tolterodine, venlafaxine, atomoxetine, desipramine, dextromethorfan, metoprolol, nebivolol en perfenazine.

- De biologische beschikbaarheid van tolperison wordt verlaagd wanneer het wordt ingenomen zonder voedsel, daarom wordt consistente toediening in relatie tot maaltijden aanbevolen.
- Hoewel tolperison een centraal werkende verbinding is, is het vermogen sedatie te veroorzaken laag. In het geval van gelijktijdige toediening met andere centraal werkende spierrelaxantia dient dosisverlaging van tolperison te worden overwogen.
- Tolperison versterkt het effect van nifluminezuur, daarom dient verlaging van de dosis van nifluminezuur of andere NSAID's te worden overwogen in geval van gelijktijdige toediening

#### Baclofen

- Alcohol, opiaten en andere stoffen met een potentieel depressieve werking op het centrale zenuwstelsel kunnen het sederende effect van Baclofen versterken.
- Bij een gelijktijdige behandeling met tricyclische antidepressiva kan het effect van Baclofen gepotentieerd worden, waardoor een uitgesproken musculaire hypotonie zou kunnen optreden.
- Omdat er tijdens een gelijktijdige therapie met Baclofen en antihypertensiva een versterkte bloeddruk daling te verwachten is, dient de dosering van de antihypertensiva in zulke gevallen te worden verminderd.
- Bij gelijktijdige behandeling van morbus Parkinson patiënten met Baclofen en levodopa, of levodopa plus carbidopa is het optreden van verwardheid, hallucinaties, hoofdpijn, misselijkheid en agitatie gerapporteerd.

#### Tizanidine

- Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zij de activiteit van CYP1A2 remmen, kunnen plasmaspiegels van tizanidine verhogen. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zij de activiteit van CYP1A2 stimuleren, kunnen plasmaspiegels van tizanidine verlagen
- Gelijktijdig gebruik van tizanidine met antihypertensiva, met inbegrip van diuretica, kan incidenteel hypotensie en bradycardie veroorzaken
- Gelijktijdig gebruik van tizanidine met rifampicine kan tot een afname van circa 50% in tizanidine spiegels leiden.
- De effecten van alcohol (bijv. sedatie en hypotensie) kunnen door tizanidine versterkt worden.
- Kalmerende middelen, hypnotica (bijv. benzodiazepines of baclofen) en andere geneesmiddelen zoals antihistaminica kunnen de sederende werking van tizanidine ook versterken. Het gebruik van tizanidine dient vermeden te worden bij gebruik van 2-adrenerge agonisten (zoals clonidine) vanwege een mogelijk aanvullend hypotensief effect.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

##### Tolperison

- Tijdens postmarketingervaring met tolperison waren overgevoelighedsreacties de vaakst gerapporteerde bijwerkingen. Overgevoelighedsreacties varieerden van lichte huidreacties tot ernstige systemische reacties inclusief anafylactische shock. Symptomen kunnen erytheem, huiduitslag, netelroos, jeuk, angio- oedeem, tachycardie, hypotensie of dyspneu omvatten. Patiënten dienen waakzaam te blijven voor symptomen die passen bij overgevoelighedsreacties en te stoppen met tolperison en onmiddellijk medisch advies in te winnen bij het optreden van dergelijke symptomen.
- Vrouwen, patiënten met overgevoelighedsreacties voor andere geneesmiddelen of met een voorgeschiedenis van allergie kunnen een hoger risico lopen.
- In geval van een bekende overgevoelighedsreacties voor lidocaïne is verhoogde voorzichtigheid

tijdens de toediening van tolperison in verband met mogelijke kruisreacties gerechtvaardigd.

- Tolperison mag niet opnieuw worden toegediend na een episode van overgevoeligheid

### Baclofen

- Patiënten met spasticiteit van spinale of cerebrale origine die tevens lijden aan psychotische aandoeningen, schizofrenie, depressieve of manische stoornissen, verwardheid of de ziekte van Parkinson, moeten voorzichtig en onder zorgvuldige bewaking met Baclofen behandeld worden, omdat er exacerbaties van deze ziekte-toestanden kunnen optreden.
- Bij epilepsiepatiënten kan de convulsiedrempel verlaagd zijn en is een toename in aanvallen gemeld bij abrupt staken en bij overdosering van Baclofen. Geadviseerd wordt epilepsiepatiënten zorgvuldig te controleren.
- Voorzichtigheid is geboden bij de toepassing van Baclofen bij patiënten met ulcus ventriculi of ulcus duodeni (of met deze ziekten in de anamnese). Baclofen stimuleert de maagzuursecretie bij de mens en kan significante hyperaciditeit veroorzaken.
- Men dient ook voorzichtig te zijn bij patiënten die lijden aan cerebrovasculaire ziekten, aangezien baclofen hypotensie kan veroorzaken. Dit kan leiden tot een verminderde perfusiedruk in de hersenen met onvoldoende cerebrale bloedstroom.
- Tevens dient voorzichtigheid te worden betracht bij de toepassing van Baclofen wanneer patiënten al behandeld worden voor hypertensie
- Voorzichtigheid is ook geboden bij respiratoire insufficiëntie aangezien ademhalingsdepressie kan optreden
- Aangezien in zeldzame gevallen een verslechtering van de leverfunctietests (toename van SGOT en alkalische fosfatase) gezien is, dient men ook bedacht te zijn op hepatische insufficiëntie
- Bijzondere voorzichtigheid dient te worden betracht indien baclofen gelijktijdig wordt gebruikt met een geneesmiddel, dat de nierfunctie aanzienlijk beïnvloedt. De nierfunctie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd en de dagelijkse dosering baclofen dient overeenkomstig te worden aangepast om baclofen toxiciteit te voorkomen. In geval van ernstige baclofenvergiftiging kan acute hemodialyse overwogen worden.
- Bij patiënten met een reeds vóór de behandeling bestaande verhoogde sphinctertonus kan acute retentie van urine ontstaan; het geneesmiddel dient daarom met voorzichtigheid te worden toegepast in deze gevallen.
- de behandeling met baclofen moet altijd geleidelijk worden beëindigd door de dosis successievelijk over een periode van ongeveer 1 tot 2 weken te verlagen. Bij een abrupt staken van een (langdurige) therapie met baclofen zijn de volgende verschijnselen waargenomen: angst en verwardheid, hallucinaties, psychosen, manische of paranoïde toestanden, convulsies (status epilepticus), dyskinesie, tachycardie, hyperthermie en, als rebound effect, tijdelijk versterkte spasticiteit.
- Bij hoge koorts moet de mogelijkheid van het maligne neuroleptica syndroom overwogen worden. Levensbedreigend is meestal de rhabdomyolyse en een daarmee samenhangende nierinsufficiëntie

### Tizanidine

- Gelijktijdig gebruik van tizanidine met CYP1A2-remmers wordt ontraden
- Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer tizanidine wordt gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die het QT(c) interval verlengen
- Hypotensie kan optreden tijdens behandeling met tizanidine en ook als gevolg van geneesmiddelinteracties met CYP1A2-remmers en/of antihypertensiva
- Rebound hypertensie, tachycardie en hypertonie zijn waargenomen na abrupt staken van tizanidine, wanneer het langdurig werd gebruikt en/of in hoge dagelijkse doseringen en/of gelijktijdig met antihypertensiva.
- Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken

- Bij dagdoses van 12 mg of meer gedurende de eerste vier maanden maandelijks de leverfunctie controleren, evenals bij symptomen van hepatische disfunctie zoals misselijkheid, anorexie of moeheid.
- Bij aanhoudende ALAT- of ASAT-serumniveaus van meer dan driemaal de bovengrens van het normale bereik de behandeling staken

#### *Overig*

Voor zowel baclofen als tizanidine geldt dat gebruik geassocieerd kan worden met duizeligheid, sedatie en slaperigheid waardoor het reactievermogen van de patiënt verminderd kan zijn.

#### 3.5.1

##### *Conclusie*

Alle drie de middelen hebben beperkingen wat betreft toepasbaarheid. Er is op basis van de toepasbaarheid geen grote voorkeur voor één van de middelen bij de voorliggende indicatie spasticiteit als gevolg van beroerte.

### 3.6

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Tolperison is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van tolperison vergeleken met tizanidine en baclofen

	<i>tolperison</i>	<i>tizanidine</i>	<i>baclofen</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	3 maal daags	2-4 maal daags	3-4 maal daags

#### 3.6.1

##### *Discussie*

Alle drie de orale spasmolytica worden oraal toegediend in vergelijkbare frequenties. De dosering van tizanidine dient langzaam te worden opgebouwd en voor staken te worden afgebouwd.<sup>16</sup> Ook bij baclofen moet bij starten van de behandeling insluipend worden gedoseerd en moet bij staken uitgesloten worden.<sup>13</sup>

#### 3.6.2

##### *Conclusie*

Het gebruiksgemak van tolperison komt overeen met dat van tizanidine en baclofen.

### 3.7

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Tolperison heeft op basis van één kleine studie een klinisch relevant effect op de vermindering van spasticiteit ten opzichte van placebo. In een andere studie zijn er aanwijzingen dat de effectiviteit ten opzichte van baclofen vergelijkbaar is. Tolperison is onderzocht bij patiënten met gegeneraliseerde spasticiteit die tevens met fysiotherapie behandeld werden.

In verschillende systematische reviews en een eerdere beoordeling van het CVZ is geconcludeerd dat bij andere indicaties baclofen en tizanidine als gelijkwaardig kunnen worden beschouwd.

De ongunstige effecten verschillen tussen tolperison en baclofen en tizanidine. Op basis van postmarketing meldingen van tolperison kwam een hogere frequentie van overgevoeligheidsreacties naar voren bij tolperison. Deze hebben mede geleid tot de aanpassing in de geregistreerde indicatie. Desondanks lijkt de frequentie van bijwerkingen bij tolperison lager dan bij baclofen en tizanidine.

Het Zorginstituut concludeert dat tolperison bij de indicatie symptomatische behandeling van spasticiteit na beroerte een gelijke therapeutische waarde heeft als baclofen en tizanidine bij



patiënten die onvoldoende baat hebben bij niet-medicamenteuze behandeling als fysiotherapie en die meerdere aangedane gewrichten hebben.



## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies betreffende baclofen en tizanidine

Bij spasticiteit (multiple sclerose, amyotrofe lateraalsclerose, dwarslaesie, cerebrovasculair accident) zijn baclofen en tizanidine de middelen van eerste keus. Een keuze tussen baclofen en tizanidine valt moeilijk te maken aangezien iedere patiënt met een vergelijkbare laesie en een eigen regeneratiepatroon anders zal reageren op deze middelen. Het is een kwestie van proberen. De plaats van diazepam is beperkt tot therapieresistente spierspasmen bij niet-ambulante patiënten met neurologische aandoeningen zoals MS, CVA, ruggenmergletsel of cerebrale parese.

### 4.2 Nieuw advies voor tolperison

Indien bij spasticiteit als gevolg van beroerte behandeling met orale spasmolytica aan de orde is, kan naast baclofen en tizanidine tolperison worden overwogen. Een keuze tussen deze middelen is moeilijk te maken aangezien iedere patiënt anders zal reageren op deze middelen.



- 
- <sup>1</sup> Lance JW. What is spasticity? *Lancet*. 1990;335(8689):606.
- <sup>2</sup> Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil* 2005;27(1-2):2-6.
- <sup>3</sup> Spasticiteitsprotocol bij volwassen CVA-patiënten. Revalidatie Medisch Centrum Groot Klimmendaal, Revalidatiecentrum Sint Maartenskliniek. Juni 2010.
- <sup>4</sup> Nederlandse Vereniging Revalidatieartsen (VRA) Conceptrichtlijn Behandeling van cerebrale of spinale spasticiteit bij volwassenen. Geraadpleegd mei 2016 via [www.revalidatiegeneeskunde.nl](http://www.revalidatiegeneeskunde.nl)
- <sup>5</sup> Nationaal Kompas Volksgezondheid. Hoe vaak komt een beroerte voor en hoeveel mensen sterven eraan? Geraadpleegd mei 2016 via [www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl)
- <sup>6</sup> Lindsay C, Pandyan A. Cochrane Database of Systematic Reviews. Review protocol Pharmacological interventions other than botulinum toxin for spasticity after stroke. Februari 2013
- <sup>7</sup> Nederlandse Vereniging voor Neurologie/ Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met een beroerte. 2008
- <sup>8</sup> Beusmans GHMI, Van Noortwijk-Bonga HGC, Risseeuw NJ, et al. NHG-standaard Beroerte. *Huisarts Wet* 2013; 56 (12): 626-38
- <sup>9</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. Dystonie en middelen bij spierspasmen. Geraadpleegd mei 2016 via [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)
- <sup>10</sup> SmPC. Samenvatting van de Productkenmerken tolperison (Tolpermyo). CBG-MEB 2015
- <sup>11</sup> EMA. Questions and answers on the review of tolperisone-containing medicines. Outcome of a procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended. Januari 2013
- <sup>12</sup> EMA. Assessment report for tolperisone-containing medicinal products. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC. Januari 2013
- <sup>13</sup> SmPC baclofen.
- <sup>14</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. Middelen bij dystonie en spierspasmen: baclofen. Geraadpleegd mei 2016 via [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)
- <sup>15</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. Middelen bij dystonie en spierspasmen: tizanidine. Geraadpleegd mei 2016 via [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)
- <sup>16</sup> SmPC tizanidine.
- <sup>17</sup> Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport Sativex. Maart 2014
- <sup>18</sup> Hsueh IP, Lee MM, Hsieh CL. Psychometric characteristics of the Barthel activities of daily living index in stroke patients. *J Formos Med Assoc*. 2001 Aug;100(8):526-32
- <sup>19</sup> Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K, Hansen C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol* 2005 Jun;12(6):453-61
- <sup>20</sup> Fehér M, Juvancz P, Szontágh M. Effect of Mydocalm in the rehabilitation of hemiparesis. *Balneol Rehabil. Gyógyfürdőügy* 1985;6:201-205
- <sup>21</sup> Montane E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. *Neurology* 2004 Oct 26;63(8):1357-63
- <sup>22</sup> Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, et al. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155-1163
- <sup>23</sup> Medaer R, Hellebuyk H, Van Den Brande E, et al. Treatment of spasticity due to stroke. A double-blind, cross-over trial comparing baclofen with placebo. *Acta Therapeutica* 1991;17:323-331.
- <sup>24</sup> Medici M, Pebet M, Ciblis D. A double-blind, long-term study of tizanidine ("Sirdalud") in spasticity due to cerebrovascular lesions. *Curr Med Res Opin* 1989;11:398-407
- <sup>25</sup> Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004 Aug;28(2):140-75
- <sup>26</sup> Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutische beoordeling diazepam bij de indicatie spierspasmen. April 2009.



## Agendapunt 7

### Tolperison (Tolpermyo®), 1A

FT

#### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Tolperison is reeds sinds de jaren '60 in grote delen van Europa op de markt voor verschillende indicaties, maar niet eerder in Nederland. De indicaties betroffen allemaal spasticiteit, maar als gevolg van verschillende aandoeningen. Tolperison was tevens zowel als tablet als injectievloeistof beschikbaar. In 2012 heeft Duitsland een verzoek tot herevaluatie ingediend bij de EMA, vanwege het hoge aantal bijwerkingen dat post-marketing werd gerapporteerd. Het betrof vooral overgevoeligheidsreacties, welke niet bij de klinische studies naar voren kwamen. De EMA heeft een systematisch onderzoek uitgevoerd naar de gunstige en ongunstige effecten bij alle op dat moment geldende indicaties. Alleen voor de voorliggende indicatie 'spasticiteit na beroerte' was de EMA van mening dat de klinische studies van acceptabele kwaliteit waren en de evidence bescheiden, maar voldoende was. De conclusie was dan ook dat alleen voor deze indicatie de ongunstige effecten van tolperison opwogen tegen de gunstige effecten. De marktautorisatie van alle andere indicaties, inclusief de injectievloeistof, is ingetrokken.

Van de orale spasmolytica zijn op dit moment baclofen en tizanidine de middelen van eerste keus. Baclofen wordt in Nederland het meeste toegepast. Vergelijking met deze twee middelen lijkt aan de orde. Alle drie de middelen zijn zeer lang op de markt. Klinische studies naar de werkzaamheid zijn dan ook oud, klein van opzet, heterogeen en hebben doorgaans een korte follow-up duur. De twee klinische studies, die de EMA heeft gebruikt voor het honoreren van de huidige registreerde indicatie, zijn de enige beschikbare studies van tolperison bij de behandeling van spasticiteit na beroerte. Het gaat om een vergelijking met placebo en een vergelijking met baclofen. Na 2012 zijn er geen nieuwe studies uitgevoerd.

Er is een klinisch relevant effect van tolperison ten opzichte van placebo en er zijn aanwijzingen dat de effectiviteit van tolperison in dezelfde orde van grootte is als baclofen. In een aantal systematische reviews en een eerdere beoordeling, van destijds het CVZ, worden baclofen en tizanidine onderling als gelijkwaardig beschouwd.

Er zijn op dit moment geen geldige Nederlandse Richtlijnen over de behandeling van spasticiteit na beroerte. Wel zijn enkele behandelprotocollen beschikbaar. Echter, op initiatief van de Vereniging voor Revalidatieartsen (VRA) is er een grote multidisciplinaire, evidence based richtlijn opgesteld. Er is onder andere een systematische review naar de evidence van orale spasmolytica verricht. De conceptrichtlijn bevindt zich op dit moment in de commentaarfase, maar is al wel via internet beschikbaar.

FT

#### Discussie

De eerste referent geeft aan dat het bewijs dun is. Er zijn maar twee studies die in de beoordeling meegenomen kunnen worden. Dit zijn de Stamenova studie uit 2005 en Feher uit 1985. De Stamenova is een dubbelblinde RCT en met 120 personen de grootste studie waarbij vergeleken werd met placebo. Hier wordt een statistisch significant verschil aangetoond. Of er ook een klinisch relevant verschil is aangetoond daar twijfelt de referent aan omdat dit meer een trend was dan dat er een klinisch relevant verschil werd aangetoond. De Fehér studie bestond uit 48 patiënten daar werd tolperison vergeleken met baclofen. Hier werd geen verschil in effectiviteit aangetoond. Op basis van de gegevens is de referent het eens met de concept conclusie van therapeutische gelijkewaarde. Qua plaats is de referent het met het Zorginstituut eens dat het middel na niet-medicamenteuze behandeling komt wanneer meerdere extremiteiten zijn aangedaan.

In enkele behandelprotocollen staat dat vooral niet-ambulante patiënten in aanmerking zouden komen, vanwege sedatieve bijwerkingen. Deze bijwerkingen lijken bij tolperison

## Notulen van de WAR CG vergadering van 23 mei 2016

niet op de voorgrond te staan. Dit middel zou bij ambulante patiënten uitkomst kunnen bieden.

Kanttekeningen die de referent plaatst zijn:

- Hoe groot is het off-label gebruik van het middel? Omdat het middel ook ingezet kan worden bij andere type spasticiteit dan spasticiteit na beroerte.
- Volgens de aanvragers bedraagt de duur van gebruik 3 maanden. Dit is discutabel omdat het middel gebruikt moet blijven worden om de klachten met betrekking tot spasticiteit tegen te kunnen gaan. Het Zorginstituut heeft niet kunnen herleiden waar deze drie maanden vandaan komt, maar vermoedt dat het afkomstig is uit de Stamenova studie, waar de behandelduur 3 maanden was.
- Bij de ongunstige effecten staat dat 10% van de spontaan gerapporteerde bijwerkingen van tolperison bij alle indicaties en alle toedieningsvormen wel levensbedreigend van aard bleken. Dit vindt de referent een hoog aantal.

De tweede referent kan zich vinden in de concept conclusie gelijke therapeutische waarde.

In het FT-rapport staat meerdere malen dat de bijwerkingen los staan van de indicatie van het geneesmiddel. De referent doet de suggestie om dit minder in het rapport te vermelden.

Bij de ongunstige effecten staat dat de enige ernstige bijwerking eveneens in de placebo groep was. De referent stelt voor om dit als adverse drug event te melden in plaats van ernstige bijwerking.

FT

Advies van de WAR aan ZIN

Het concept advies van de WAR aan het Zorginstituut is dat tolperison bij de indicatie symptomatische behandeling van spasticiteit na beroerte een gelijke therapeutische waarde heeft als baclofen en tizanidine.