

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## TOLUTRIS (AMLODIPINA + TELMISARTAN + HIDROCLOROTIAZIDA)

*Tolutris é indicado para o tratamento da hipertensão arterial essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com telmisartan/hidroclorotiazida na formulação de componente duplo e amlodipina na formulação de componente único, administrados concomitantemente nas mesmas doses que na associação, mas em comprimidos separados.*

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

02/08/2024

Tolutris (Amlodipina + Telmisartan + Hidroclorotiazida)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 25/07/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Amlodipina + Telmisartan + Hidroclorotiazida

**Nome do medicamento:** Tolutris

**Apresentação(ões):** 28 unidades, comprimido, 5 mg + 40 mg + 12.5 mg, n.º registo 5871249; 28 unidades, comprimido, 5 mg + 80 mg + 12.5 mg, n.º registo 5871264; 28 unidades, comprimido, 10 mg + 80 mg + 25 mg, n.º registo 5871306; 28 unidades, comprimido, 10 mg + 80 mg + 12.5 mg, n.º registo 5871413.

**Titular da AIM:** KRKA d.d., Novo mesto

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tolutris é indicado para o tratamento da hipertensão arterial essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos adequadamente controlados com telmisartanhidroclorotiazida na formulação de componente duplo e amlodipina na formulação de componente único, administrados concomitantemente nas mesmas doses que na associação, mas em comprimidos separados.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

A associação tripla de dose fixa de Amlodipina + Telmisartan + Hidroclorotiazida, para tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com Amlodipina monocomponente em conjugação com Telmisartan + Hidroclorotiazida em associação dupla fixa, administrados concomitantemente nas mesmas doses, tem uma contribuição positiva face ao monocomponente isolado amlodipina utilizado em conjugação com a associação de valsartan + hidroclorotiazida, concluindo-se por equivalência terapêutica face aos comparadores.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Tolutris (Amlodipina + Telmisartan + Hidroclorotiazida), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma

análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

---

## Avaliação e comentários à evidência submetida

O medicamento em avaliação é uma associação tripla de dose fixa, cuja indicação terapêutica é para substituição do monocomponente isolado amlodipina em conjugação com a associação dupla de dose fixa de valsartan + hidroclorotiazida, em doentes já estabilizados com aqueles fármacos, nas mesmas dosagens e formulação.

As dosagens da associação tripla são as mesmas que já se encontram comparticipadas para o monocomponente e para a associação dupla, e no mesmo escalão de comparticipação:

- Amlodipina: 5 mg e 10 mg;
- Telmisartan + Hidroclorotiazida: 40 mg + 12.5 mg; 80 mg + 12.5 mg e 80 mg + 25 mg.

Antes de mudar para Amlodipina + Telmisartan + Hidroclorotiazida os doentes devem estar controlados com doses estabilizadas do monocomponente isolado amlodipina em conjugação com a associação dupla de dose fixa de valsartan + hidroclorotiazida, tomados ao mesmo tempo. A dose de Amlodipina + Telmisartan + Hidroclorotiazida deve ser baseada nas doses dos componentes individuais da associação no momento da mudança.

Não se verifica nenhum dos pressupostos da Deliberação n.º 810/2021, de 29 de julho, pelo que se considera que as embalagens de teste terapêutico desta associação de dose fixa são dispensáveis.

### Avaliação da pertinência clínica

As doenças cérebro-cardiovasculares (DCV) continuam a ser a principal causa de morte a nível mundial, não obstante os avanços diagnósticos e terapêuticos ocorridos nas últimas décadas. Em Portugal, em 2021, as doenças do aparelho circulatório continuaram a estar na origem do maior número de óbitos (32452), apesar da descida de 6,2% em relação ao ano anterior. Em termos relativos, representaram 25,9% do total de óbitos, menos 5,9 p.p. do que no ano anterior e menos 4,0 p.p. do que em 2019. Neste conjunto de doenças, continuaram a destacar-se as 9613 mortes por acidentes vasculares cerebrais, ainda que este valor tenha representado uma descida de 16,0% em relação ao ano anterior.

Registaram-se igualmente menos óbitos por doença isquémica do coração (6683 óbitos) e por enfarte agudo miocárdio (3977 óbitos), em ambos os casos menos 2,4% do que em 2020.<sup>1</sup>

As DCV têm na sua maioria uma base aterosclerótica, envolvendo as artérias cerebrais, cardíacas e a circulação periférica. O processo de desenvolvimento da aterosclerose é complexo e está associado a múltiplos fatores de risco. Como demonstrado no estudo INTERHEART, mais de 90% do risco global de enfarte do miocárdio é previsto por nove fatores de risco tradicionais: dislipidemia (relação ApoB/ApoA1), tabagismo, hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus, obesidade abdominal (relação cintura/anca), fatores psicossociais, baixo consumo de frutas e legumes, ingestão de álcool em excesso e falta de atividade física regular, sendo a dislipidemia o fator mais importante. Um outro estudo, o INTERSTROKE, evidenciou que 10 fatores de risco estão associados a 90% do risco global de acidente vascular cerebral (AVC), cinco dos quais representam 80% do risco: hipertensão arterial, tabagismo, obesidade abdominal, dieta e falta de atividade física regular. A hipertensão arterial foi o principal fator de risco identificado para todos os tipos de AVC, sendo mais importante para AVC hemorrágico do que isquémico, especialmente em pessoas com idade igual ou inferior a 45 anos. Os dados dos estudos INTERSTROKE e INTERHEART são consistentes, embora a importância relativa de alguns fatores de risco para o EAM e o AVC sejam diferentes, mas podendo concluir-se que a hipertensão arterial e a dislipidemia são dois dos principais fatores de risco modificáveis para o risco cardiovascular.

Estima-se que a prevalência da hipertensão arterial em Portugal, nos adultos, se situe entre 24% e 42%.<sup>2-</sup>  
<sup>4</sup> O tratamento da hipertensão arterial é iniciado em cerca de 70% das pessoas,<sup>3-4</sup> com taxas de controle da tensão arterial (TA) (definidas como TA <140/90 mmHg) atingindo apenas cerca de 40%.<sup>4</sup>

O estudo “Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: START-Study” avaliou se antihipertensores em associação de comprimido único, são clinicamente superiores às combinações dos mesmos fármacos em doses idênticas, mas em comprimidos separados, e concluiu que a terapêutica anti-hipertensiva combinada reduz a mortalidade por todas as causas e os eventos cardiovasculares, quando administrada em comprimido único em comparação com medicamentos idênticos como comprimidos múltiplos.<sup>5</sup> Isto apoia fortemente as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Europeia de Hipertensão e da Sociedade Internacional de Hipertensão que recomendam o uso de uma combinação de comprimido único e, portanto, devem ser implementadas com mais rigor na prática clínica diária.

## Tolutris (Amlodipina + Telmisartan + Hidroclorotiazida)

De facto, dados relativos à adoção de um estilo de vida saudável e à adesão à medicação prescrita são alarmantes, uma vez que, em média, mais de 50% das pessoas abandonam a terapêutica e os objetivos de melhoria do estilo de vida (p.e. deixar de fumar, perder peso e praticar exercício físico) apenas são atingidos por uma percentagem igual ou inferior.<sup>6</sup> As razões para esta situação são multifatoriais e, segundo a OMS, os regimes terapêuticos complexos são uma das principais razões para a baixa adesão à terapêutica das pessoas com doenças crónicas ou com múltiplos fatores de risco.<sup>7-8</sup> No geral, a adesão à terapêutica é inversamente proporcional ao número de comprimidos a tomar e à frequência das tomas. A evidência demonstra que as associações de dose fixa diminuem o risco de não adesão à medicação, quando comparadas com as terapêuticas de associação livre.<sup>9-12</sup>

## Valor terapêutico acrescentado

O medicamento Tolutris demonstrou equivalência terapêutica face aos comparadores (o monocomponente isolado amlodipina e a associação fixa de telmisartan+hidroclorotiazida, nas mesmas dosagens e forma farmacêutica).

## Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Tolutris (Amlodipina + Telmisartan + Hidroclorotiazida) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

## Conclusões

A associação tripla de dose fixa de Amlodipina + Telmisartan + Hidroclorotiazida, para tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com Amlodipina monocomponente em conjugação com Telmisartan + Hidroclorotiazida em associação dupla fixa, administrados concomitantemente nas mesmas doses, tem

uma contribuição positiva face ao monocomponente isolado amlodipina utilizado em conjugação com a associação de valsartan + hidroclorotiazida, concluindo-se por equivalência terapêutica face aos comparadores.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

## Referências bibliográficas

1. Causas de Morte 2021. INE, 16.05.2023.
2. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43(8):716-799.
3. Rodrigues AP, Gaio V, Kislaya I, et al. Sociodemographic disparities in hypertension prevalence: Results from the first Portuguese National Health Examination Survey. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2019; 38(8).
4. Polonia J, Martins L, Pinto F, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *J Hypertens*. 2014;32(6):1211-21.
5. Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillessen A, Randerath O, Mevius A, Wilke T, Böhm M. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. *Hypertension* 2023 May;80(5):1127-1135. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810. Epub 2023 Mar 29.
6. Castellano JM, Copeland-Halperin R, Fuster V. Aiming at strategies for a complex problem of medical nonadherence. *Global Heart* 2013; 8(3): 263-71.
7. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337.
8. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119(23): 3028-35.
9. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(8): 713-9.
10. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E, Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(12): 2415-22.
11. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: Results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(20): 2071-82.
12. Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *Lancet* 2017; 389(10073): 1066-74.