



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-CHOLIB/V1/08062016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de fenofibrato/simvastatina (Cholib®)

Fecha de publicación: 8 de junio de 2016[†]

La dislipidemia mixta aterogénica se reconoce como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). El perfil lipídico que la define se caracteriza por aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que se manifiesta con ligeros aumentos en las concentraciones de triglicéridos (TG), un aumento de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y valores reducidos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), también denominado triada lipídica aterogénica (1).

La prevalencia global de dislipemia en sujetos que acuden a consultas ambulatorias en España es del 24 %. La hiperlipemia mixta supone el 26 % de todas las dislipemias. El 86 % de los pacientes dislipémicos tienen asociado algún otro factor de riesgo cardiovascular y el 37 % presenta alguna enfermedad cardiovascular concomitante (Ej.: cardiopatía isquémica) (2).

La valoración del tratamiento de las dislipemias para la prevención de la ECV se debe considerar en el contexto del riesgo cardiovascular de cada individuo, bien por el cálculo de riesgo derivado de la asociación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en función de la tasa de evento en la población según las diferentes tablas (3,4), o bien porque el sujeto presente otras características clínicas de alto riesgo. Los grupos de pacientes donde es más frecuente encontrar la asociación de dislipemia mixta y alto riesgo cardiovascular son la Diabetes Mellitus, la Enfermedad Renal Crónica y la Hiperlipemia Familiar Combinada. El objetivo del tratamiento farmacológico en estos pacientes debe ser la reducción de eventos cardiovasculares más allá del control de los parámetros lipídicos.

Las estatinas están consideradas como el tratamiento de primera línea de la dislipemia mixta. Su acción fundamental se centra en la reducción de los niveles de c-LDL, lo cual se correlaciona con una disminución del riesgo de ECV (5). No obstante, su efecto sobre c-HDL y TG es modesto. Es por ello que existen posiciones que proponen que en pacientes con alto riesgo cardiovascular y a la vez c-HDL bajo (< 40 mg/dl) y TG altos (≥ 200 mg/dl) (6) deben plantearse tratamientos combinados (1,7).

FENOFIBRATO/SIMVASTATINA (CHOLIB®)

Cholib® es una combinación a dosis fija de fenofibrato 145 mg con 20 ó 40 mg de simvastatina en forma de comprimidos recubiertos (8,9). La indicación aprobada es como tratamiento añadido a la dieta y ejercicio en pacientes adultos de alto riesgo cardiovascular con dislipemia mixta para reducir los TG e incrementar las concentraciones de cHDL cuando las concentraciones de cLDL se encuentren adecuadamente controladas con la correspondiente dosis de simvastatina en monoterapia.

Antes de iniciar tratamiento con esta combinación a dosis fijas, se deben tratar las causas secundarias de hiperlipidemia como la diabetes, hipotiroidismo, síndrome nefrótico etc., y los pacientes deben estar sujetos a una dieta apropiada durante todo el tratamiento.

La combinación a dosis fijas de fenofibrato y simvastatina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave [tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73m²]. En pacientes con TFG entre 60 y 89 ml/min/1,73 m² se debe administrar con precaución. También está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Farmacología

El fenofibrato es un agonista de los receptores alfa activados de proliferadores de peroxisomas (PPAR α), que aumenta la lipólisis y la eliminación de las partículas aterogénicas ricas en TG del plasma, activando la lipoprotein lipasa. La simvastatina inhibe la HMG-CoA reductasa, que ha demostrado reducir tanto niveles normales como elevados de LDL colesterol.

El objetivo del programa de farmacología clínica con la combinación fue demostrar bioequivalencia entre la combinación a dosis fija y los monocomponentes. Teniendo en cuenta que ambos medicamentos son ampliamente conocidos, no se llevaron a cabo estudios específicos de farmacocinética/farmacodinamia. Las dosis seleccionadas fueron las recomendadas en las Fichas Técnicas de los monocomponentes. En el caso de fenofibrato, se trata de la dosis más baja recomendada. Se realizaron dos estudios de interacción entre simvastatina y fenofibrato en los que se concluyó que la exposición de simvastatina se ve reducida cuando se administra junto a fenofibrato. No obstante, la repercusión clínica de esta interacción se considera que es limitada, a la luz de los resultados sobre el cLDL en los estudios pivotaes (ver apartado de eficacia).

Eficacia

La eficacia clínica de la combinación se basa en dos estudios pivotaes comparados con simvastatina (501 y 502), dos de apoyo frente a atorvastatina y pravastatina (503 y 504) (9), y datos publicados, siendo los más relevantes los de los estudios ACCORD (10), FIELD (11) y SAFARI (12).

Todos los ensayos clínicos fueron doble ciego, aleatorizados. En los estudios 501 y 503 se aumentaba la dosis de estatina (titulación forzada) desde los 20 a los 40 mg diarios a las 12 semanas, mientras que en el estudio 502 la simvastatina se administraba a una dosis fija de 40 mg y en el estudio 504 se administró una dosis fija de pravastatina 40 mg.

Los criterios de inclusión de los estudios pivotaes fueron varones y mujeres entre 18 y 75 años con cardiopatía isquémica o con un riesgo de cardiopatía isquémica a 10 años superior al 10 % según Framingham. Así mismo debían presentar unos niveles basales de TG entre 150-350 mg/dl. En sujetos con cardiopatía isquémica o riesgo equivalente, Framingham >20 %, el cLDL debía estar entre 100-190 mg/dl y entre 130-220 mg/dl en los sujetos con Framingham entre 10-20 %. En los 4 ensayos clínicos principales se excluyó a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Esta limitación en el desarrollo clínico del fármaco se subsanó con los datos publicados a largo plazo de los estudios ACCORD (10), FIELD (11), en los cuales se incluyeron este tipo de pacientes (9).

La población estudiada en los estudios con la combinación tenía una media de edad de 55 años (17,7 % mayores de 65 años), la mayoría eran varones (≈ 67 % en todos los estudios), 59,6 % presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica y un 80 % presentaban un riesgo ≥ 20 % en las tablas de Framingham.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 4 de febrero de 2014 (ver nota al final)

En total 1237 sujetos fueron tratados con la combinación frente a 1230 que fueron tratados con monoterapia de estatinas.

La variable principal de los estudios fue el porcentaje de cambio en los niveles de TG, cLDL y cHDL a la semana 12 con respecto a los valores basales. Se incluyeron como variables secundarias el cambio en dichos parámetros en la semana 24, así como el porcentaje de cambio a las semanas 12 o 24 de otra serie de parámetros bioquímicos. Para TG y cHDL se planteó una hipótesis de superioridad, mientras que para el cLDL en dos estudios las hipótesis fueron de no-inferioridad con un límite de no inferioridad del 4 % (501 y 503) y en dos de superioridad (502 y 504).

Los estudios pivotaes y los de soporte mostraron que la combinación era superior frente a la monoterapia en la reducción de TG y elevación del cHDL (Tabla 1) (8). Respecto a la variable reducción de cLDL en el estudio 501 no se pudo demostrar la no inferioridad de la combinación frente a la monoterapia con simvastatina (diferencia de más del 4 % a favor de simvastatina). En el 502 la combinación no mostró superioridad frente a la monoterapia en la variable principal, aunque sí se obtuvo a las 24 semanas.

Tabla 1: Porcentaje de cambio con respecto al valor basal para TG, c-HDL y c-LDL tras 12 semanas de tratamiento (muestra completa de sujetos de análisis)

Parámetro lipídico (mmol/L)	FENO 145 mg + SIMVA 40 mg	SIMVA 40 mg	Diferencia de medias (IC95 %)	Valor de p
Estudio 501				
	N=493	N=505		
<i>Semana 12</i>	% de cambio vs. basal (DE)		%	
TG	-28,20 (37,3)	-4,60 (40,9)	-26,5 (-30,0, -22,8)	<0,001
c-LDL	-5,64 (23,0)	-10,5 (23,0)	4,75 (2,0, 7,5)	NS
c-HDL	7,3 (15,8)	1,6 (15,8)	5,76 (3,9, 7,7)	<0,001
Estudio 502				
	N=221	N=219		
<i>Semana 12</i>	% de cambio vs. Basal (DE)		%	
TG	-27,2 (36,2)	-0,7 (39,5)	-28,2 (-32,91, -23,1)	<0,001
c-LDL	-6,3 (23,5)	-5,2 (22,0)	-1,2 (-5,2, 2,7)	NS
c-HDL	5,8 (16,0)	-0,8 (13,0)	6,5 (3,8, 9,1)	<0,001

NS: No significativo

En otros estudios realizados en pacientes diabéticos (10) o en pacientes con síndrome metabólico (12) en los que se comparó esta asociación frente a monoterapia con simvastatina, se obtuvieron resultados muy similares en los parámetros lipídicos.

Tanto en los estudios pivotaes como en los de soporte se observó una interacción debido al género en el efecto sobre el cLDL, observándose una mayor reducción del cLDL en mujeres que en varones. Esta superioridad fue posteriormente discutida en relación a su posible impacto sobre el riesgo de eventos cardiovasculares ya que en el estudio ACCORD (10), el beneficio en reducción de morbi-mortalidad cardiovascular se observó en hombres pero no en mujeres. En el estudio FIELD no hubo interacción por género (11). Por lo tanto, la interacción entre el género y el efecto del tratamiento sobre los niveles de cLDL y morbi-mortalidad cardiovascular está pendiente de dilucidarse.

Estudios de morbilidad cardiovascular

No se han realizado estudios de morbilidad con Cholib. No obstante, existen datos publicados de morbilidad con la asociación fenofibrato/simvastatina frente a simvastatina en monoterapia en pacientes diabéticos de alto riesgo (10).

El estudio ACCORD (10) fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y por intención de tratar, que evaluó si, en el contexto de un buen control de la glucemia, el control más agresivo de la dislipemia diabética combinando un fibrato (fenofibrato 160 mg/día) con simvastatina (20 mg en prevención primaria y 40 mg en prevención secundaria) daba lugar a un mayor beneficio en términos de reducción de eventos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortal) que la simvastatina en monoterapia. Si bien la población global del estudio ACCORD no se corresponde con la población diana de la combinación a dosis fijas ya que la mayoría de los pacientes del estudio ACCORD no presentaban de manera simultánea altos niveles de triglicéridos y bajos niveles de c-HDL, merece la pena discutir los hallazgos al tratarse de población de alto riesgo cardiovascular.

La edad media de los 5.518 pacientes diabéticos incluidos en el ensayo clínico fue de 62 años. Todos los pacientes tenían un RCV elevado por haber sufrido un evento previo, el 36,5 %, evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular o tener asociados al menos dos FRCV. Los niveles basales medios fueron: cLDL 100 mg/dl, cHDL 38 mg/dl y TG 175,2 mg/dl.

Tras un periodo de seguimiento de 4,7 años se observó un descenso en los niveles de cLDL, similar en ambos grupos (18,9 % el grupo de fenofibrato/simvastatina vs 20,9 % el grupo de simvastatina), y un descenso de TG con la combinación superior al de la monoterapia con simvastatina (22,2 % vs. 8,7 %). En cuanto a los niveles de cHDL, se produjo un incremento en ambos grupos con respecto al basal, y estadísticamente superior en el grupo tratado con la combinación (8,4 % vs. 6 %). Sin embargo, las diferencias alcanzadas en el perfil lipídico no se tradujeron en diferencias significativas en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores.

Tabla 2: Resultados de la variable principal del estudio ACCORD

Variable	Fenofibrato/Simvastatina (2.765)	Simvastatina (2.753)	HR (IC 95 %)	RAR	NNT
Principal combinada: IM no fatal, ictus no fatal, y mortalidad Cardiovascular	291 (10,5 %)	310 (11,2 %)	0,92 (0,79 a 1,08)	NS	NS
	2,24/100 personas-año	2,41/100 personas-año			

No obstante, el análisis preespecificado del estudio ACCORD en el subgrupo de pacientes con cHDL bajo y triglicéridos elevados (TG ≥ 204 mg/dl y cHDL ≤ 34mg/dl) (≈17 % de todos los participantes) sugiere que éstos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con la combinación, ya que se encontró una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares cercana al 30 % (HR: 0,69; IC95 %: 0,49-0,97) (10). Estos datos están en la misma línea que análisis de subgrupos de ensayos clínicos con fibratos (ACCORD, FIELD, BIP, HHS, VA-HIT) el cual sugiere una reducción de eventos cardiovasculares en el subgrupo de pacientes con dislipemia mixta y con cHDL bajo y triglicéridos elevados (13).

Seguridad

Los datos de seguridad de la combinación se basan en: 1) los ensayos pivotaes y de apoyo; 2) 5 ensayos doble ciego de tres meses a un año de duración con fenofibrato o ácido fenofibrato en pacientes con hiperlipidemia mixta; 3) datos de seguridad de un periodo de 10 años de efectos adversos relacionados con problemas musculares, renales y hepáticos; 4) datos del estudio ACCORD (10) en 5.518 pacientes durante un periodo de seguimiento de 5 años.

La evaluación de seguridad se basó fundamentalmente en los estudios específicamente diseñados de 24 semanas de duración. Como todos ellos tenían un diseño muy parecido, se integraron en un análisis de seguridad. Por otra parte, la extensión a 28 semanas en 3 estudios (501, 503, 504) permitió evaluar el perfil de seguridad de la combinación al año. Así pues de los 1.602 sujetos que entraron en el periodo de extensión abierto, 816 provenían de la aleatorización inicial a estatina en monoterapia. Por lo tanto 2.053 pacientes (1237+816) recibieron la combinación, aunque al final 979 estuvieron expuestos durante 52 semanas al tratamiento con la combinación.

Las reacciones adversas que se observaron fueron consistentes con las ya descritas para los monocomponentes. Las más frecuentes fueron las alteraciones de los parámetros de laboratorio, en particular el incremento de creatinina. También fueron frecuentes las infecciones del tracto respiratorio superior y las gastroenteritis, e incrementos de la alanina amino transferasa y del número de plaquetas.

En general las reacciones adversas fueron más frecuentes para la combinación que para la estatina en monoterapia. También se observó una relación con la dosis, de tal manera que fueron más frecuentes con la dosis de fenofibrato 145 mg/simvastatina 40 mg que con la dosis de fenofibrato 145 mg/simvastatina 20 mg.

Se revisaron de manera específica ciertas reacciones adversas consideradas de especial interés: reacciones adversas musculares, renales y hepáticas.

Las reacciones adversas renales fueron más frecuentes en el grupo de la combinación que en el de monoterapia con estatina, siendo la más frecuente el aumento de creatinina $\geq 30 \mu\text{mol/l}$ ($\approx 0,34 \text{ mg/dl}$) con respecto al valor basal. Muy pocos pacientes (dos pacientes en el periodo de extensión) progresaron a insuficiencia renal. Este incremento se suele observar a las 6 semanas de comenzar el tratamiento y se mantiene a lo largo del mismo. Esta elevación de la creatinina es un efecto esperado del fenofibrato y que ya había sido descrito en los estudios ACCORD (10) y FIELD (11).

Se notificaron reacciones adversas musculares en el 2,2 % de los pacientes tratados con la combinación frente a 1,9 % de los pacientes en monoterapia con estatina, siendo la mialgia la reacción adversa muscular más frecuente (<2 %). No se detectó ningún caso de rabdomiolisis.

Las elevaciones de la creatinina también fueron similares en ambos grupos de tratamiento, al igual que los efectos adversos hepáticos. Las elevaciones de transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad no excedieron el 1,1 %, y no se acompañaron de elevación concomitante de la bilirrubina (9).

En cuanto a los acontecimientos adversos graves, los que se observaron con mayor frecuencia fueron las alteraciones cardíacas (infarto de miocardio o angina) y de la función hepática. Se produjeron 9 muertes durante el periodo de doble ciego, 6 de ellas en el grupo de la combinación, y 4 en el periodo de extensión. Ninguno de estos acontecimientos adversos se consideró relacionado con la medicación en estudio.

En el conjunto de estudios con la combinación, la tasa de interrupción del tratamiento fue mayor con la combinación (7,3 %) que con la estatina en monoterapia (3,8 %), principalmente por aumento de los niveles plasmáticos de creatinina (3,2 % con la combinación frente a 0,8 % con la estatina), seguida por la mialgia con 0,6 % en cada grupo de tratamiento.

En los pacientes mayores de 65 años se notificaron más casos de elevación de creatinina que en el resto de pacientes de los estudios.

Se ha contraindicado su uso en insuficiencia renal moderada-grave así como en enfermedad hepática aguda o elevación persistente de las transaminasas hepáticas de causa no aclarada. Asimismo, se han incluido una serie de precauciones de uso (ej. monitorización regular de la función renal y hepática) que se encuentran disponibles en la ficha técnica (8).

DISCUSIÓN

La combinación de simvastatina y fenofibrato ha mostrado un efecto superior sobre la reducción de TG y el aumento de cHDL comparada con la monoterapia con estatinas (9, 10). Dichos resultados son similares a los de otros estudios previos, en los cuales la asociación de fenofibrato y simvastatina se mostró eficaz para controlar el perfil lipídico en pacientes con dislipemia mixta, fundamentalmente aquellos con síndrome metabólico o diabetes mellitus (10,12).

Los estudios realizados con la combinación presentan ciertas incertidumbres y limitaciones. Por un lado, las incertidumbres relativas a la interacción entre el género y el efecto del tratamiento, y por otro lado la falta de datos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ya que estos pacientes no fueron incluidos en los estudios pivotaes y de apoyo.

El objetivo clínico global de añadir un fibrato para reducir los TG e incrementar las concentraciones de cHDL en pacientes de alto riesgo cardiovascular y dislipemia mixta tratados adecuadamente con una estatina es el de reducir el riesgo residual de futuros eventos cardiovasculares. Sin embargo, no se obtuvieron durante los estudios con la combinación, datos del efecto sobre la morbimortalidad. En este sentido, el análisis conjunto de los datos del estudio ACCORD (10) realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, no halló diferencias en la reducción de la tasa de eventos cardiovasculares mayores con el tratamiento combinado de simvastatina y fenofibrato vs simvastatina sola. Sin embargo, en pacientes con cifras de TG superiores a 204 mg/dl y cHDL en el tercio inferior ($\leq 34 \text{ mg/dl}$), sí se observó una reducción en eventos cardiovasculares mayores. Estos datos están en la misma línea que el análisis de subgrupos de ensayos clínicos con fibratos (ACCORD, FIELD, BIP, HHS, VA-HIT) el cual sugiere una reducción de eventos cardiovasculares en el subgrupo de pacientes con dislipemia mixta y con cHDL bajo y triglicéridos elevados (13).

En sujetos de alto riesgo cardiovascular con LDL controlado con estatinas e hipertrigliceridemia grave ($> 500 \text{ mg/dL}$) la utilización de fenofibrato, en asociación con otras opciones de tratamiento no farmacológico, puede ser una buena opción terapéutica para reducir el riesgo de pancreatitis (14).

En cuanto al perfil de seguridad, las reacciones adversas que se han observado son las esperadas para ambos monocomponentes sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad durante el desarrollo de la combinación. No obstante, los efectos renales conocidos del fenofibrato (incremento de la creatinina sérica), que además no es dializable, son la causa de la contraindicación de utilización de la combinación en caso de insuficiencia renal moderada-grave, siendo recomendable la valoración previa y

monitorización periódica de la función renal de los pacientes en los que se indique el tratamiento combinado.

La mejora en el cumplimiento terapéutico no ha sido un parámetro estudiado en los estudios pivotaes ni de apoyo. Por una parte, los fibratos pueden aumentar el riesgo de miopatía severa cuando se asocian con estatinas. De ahí que las guías de práctica clínica recomienden, como medida precautoria, que la administración de uno y otro fármaco se realice con 12 horas de separación (1). Pero por otra parte, no existe evidencia suficiente para concluir que la administración de simvastatina y fenofibrato con 12 horas de separación sea más segura que la administración concomitante una vez al día, puesto que la mayor parte de los riesgos provienen de la asociación con gemfibrocilo (1).

Como se ha mencionado previamente, es importante tener en cuenta que antes de iniciar tratamiento con esta combinación se deben descartar y tratar las numerosas causas de hipertrigliceridemia, como pueden ser diabetes mellitus con mal control glucémico, falta de ayuno previo a la extracción, ingesta de alcohol, otros fármacos, hipotiroidismo o síndrome nefrótico (10).

CONCLUSIÓN

La combinación a dosis fija de simvastatina y fenofibrato, en principio, podría suponer una alternativa en pacientes que ya toman ambos monocomponentes por separado con el objetivo de mejorar la adherencia al tratamiento. No obstante, en ausencia de estudios específicos con esta combinación, no se puede concluir que la administración de los dos principios activos en un solo comprimido aporte ventajas significativas sobre administrar cada uno de los principios activos por separado.

La combinación de simvastatina y fenofibrato ha demostrado reducir los niveles de TG e incrementar las concentraciones de cHDL en comparación con la monoterapia con simvastatina. Añadir fenofibrato a simvastatina ha demostrado que no reduce más los eventos CV que la simvastatina en monoterapia en una población diabética de alto riesgo (estudio ACCORD).

En ausencia de confirmación de la reducción de eventos cardiovasculares mediante estudios prospectivos, el GCPT considera, de forma general, cuestionable el uso concomitante de fenofibrato y estatina (bien sea como monocomponentes o a dosis fijas) frente a la estatina en monoterapia.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para fenofibrato/simvastatina (Cholib®).

REFERENCIAS

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
2. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio HISPALIPID. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:331-4.

3. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-85.

4. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.

5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005; 366:1267-78.

6. NCEP-ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf>.

7. Millán Núñez-Cortés J, Alegría E, Alvarez-Sala Walther L, et al. Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte II). *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24:40-52.

8. Ficha Técnica Cholib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002559/WC500149749.pdf.

- 9 EPAR Cholib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002559/WC500149751.pdf.

10. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362: 1563-74.

11. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. The FIELD Study Investigators. Effects of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.

12. Grundy SM, Vega GL, Yuart Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*. 2005;95:462-8.

13. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692-4.

14. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-2333).



GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Ana Isabel Terleira Fernández

Farmacóloga Hospital Clínico, Madrid.

Pedro Valdivielso Felices.

Unidad de Lípidos. Departamento de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular y la Sociedad Española de Arteriosclerosis han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Modificación de 23 de junio de 2016:

Se ha incluido la fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 4 de febrero de 2014.