

# Ezetimibe per il colesterolo alto?

## Ci sono scelte migliori \*

A. Donzelli, Direttore Area EdAp – ASL Milano

A. Battaglia, MMG Verona

\* Articolo comparso anche su *Pillole di buona pratica clinica*, edite dal Centro Studi [fondazione allineare sanità e salute.org](http://fondazione.allineare.salute.org)

**Quesito** Il grande RCT IMPROVE-IT è presentato come la prova finale del valore aggiunto in generale di ezetimibe rispetto a una statina e la conferma che “più basso è (il cLDL) meglio è”. Marketing e opinion leader dipingono ezetimibe come un grande progresso terapeutico. I dati lo confermano?

**Risposta No.** I dati riguardano solo gravi coronaropatici, con riduzione in 7 anni del 2% di eventi CV, ma non di mortalità. Non riportano gli eventi avversi gravi totali, il 42% ha interrotto le cure. Nei RCT vs placebo simva+ezetimibe ha dato alcuni morti in più. Ci sono interventi ben più efficaci e costo-efficaci.

**Fonte.** Cannon CP et al. Ezetimibe added to statin therapy after Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Med* 2015; 372:2387.

### Premessa

Pur sul mercato da molti anni, ezetimibe non aveva mai dimostrato un convincente valore aggiunto di interesse per i pazienti, al di là della capacità di abbassare il colesterolo(c)LDL del 15-20% in modo indipendente dalle statine.

Una revisione sistematica con metanalisi dei RCT pubblicati a tutto il 2013 <sup>1</sup> aveva concluso che l'insieme:

- dei confronti simva+ezetimibe vs placebo aveva dato solo risultati non significativi, con questi RR puntuali: **mortalità da tutte le cause RR 1,02**, mortalità CV 0,91, mortalità non CV 1,08, ictus 0,86, infarto cardiaco 0,81, cancro 1,06, seri eventi avversi (SAE) totali 1,01
- dei confronti ezetimibe+ipolipemizzante vs stesso ipolipemizzante a pari dose (indicativi dell'effetto netto di ezetimibe) mostrava tendenza al danno per cancro, infarto cardiaco, ictus e SAE. Si aveva tendenza al danno persino maggiore in tutti gli esiti se il confronto era tra simva+ezetimibe e la sola simvastatina <sup>1</sup>. Per altro, a differenza di quanto rilevato per i più grandi RCT vs placebo, l'analisi dei

piccoli RCT con comparator attivo prodotti al 31-12-2013 non poteva garantire risultati precisi, per limiti di potenza statistica.

Dunque era molto attesa la pubblicazione di IMPROVE-IT.

### Disegno dello studio

IMPROVE-IT <sup>Fonte</sup> è un RCT in doppio cieco, finanziato dal produttore di ezetimibe, su oltre 18.000 pazienti (età media 64 anni) ricoverati per sindrome coronarica acuta (SCA), trattati entro pochi giorni con simva+ezetimibe (40/10 mg) o simvastatina da sola (40 mg). Il follow-up mediano è stato di 6 anni (ma solo 5,9 nel gruppo ezetimibe <sup>a</sup>).

Esito primario: valutare i benefici di simva+ezetimibe vs simva da sola in pazienti con SCA da <10 giorni, stabilizzati, nel ridurre l'insieme di: morte CV, infarto cardiaco o ictus non fatali, ricoveri per angina instabile, rivascolarizzazioni coronariche (≥30 giorni dopo la randomizzazione).

### Risultati presentati

Il cLDL medio nello studio è stato 70 mg/dl nel gruppo con simvastatina, 54 mg/dl nel gruppo simva+ezetimibe. Percentuali stimate (Kaplan-Meier) dell'esito primario a 7 anni: 32,7% nel gruppo con ezetimibe, 34,7% con simvastatina da

Esito	Simvastatina sola n. di pazienti (e stime % a 7 anni)	Simva+ezetimibe n. di pazienti (e stime % a 7 anni)	HR (* = differenze significative con cut-off corretto <sup>o</sup> )
Esito primario (morte CV, eventi CV maggiori, ictus non fatali)	2.742 (34,7%)	2.572 (32,7%)	0,936*
Morte da ogni causa	1.231 (15,3% ?)	1.215 (15,4% ?)	0,99 ?
Mortalità CV	538 (6,8% ?)	537 (6,9% ?)	1,00 ?
Mortalità coronarica	461 (5,8%)	440 (5,7%)	0,96
Ogni infarto	1.118 (14,8%)	977 (13,1%)	0,87*
Infarti mortali <sup>&amp;</sup>	49 (0,7%)	41 (0,5%)	0,84
Ogni ictus	345 (4,8%)	296 (4,2%)	0,86
Ictus ischemici	297 (4,1%)	236 (3,4%)	0,79*?
Ictus emorragici	43 (0,6%)	59 (0,8%)	1,38
Rivascolarizz. coron.	1.793 (23,4%)	1.690 (21,8%)	0,95
Ricoveri angina instab.	148 (1,9%)	156 (2,1%)	1,06

Il database per l'analisi qui presentata è stato bloccato il 21 ottobre 2014.  
<sup>o</sup> Il livello di confidenza adottato dagli autori va ridotto in analisi non primarie.  
<sup>&</sup> Perché gli autori riportano gli infarti mortali e non gli *ictus mortali*? Forse perché con ezetimibe non si sono affatto ridotti...

sola (differenza assoluta di rischio 2%, HR 0,936; P=0,016). Le percentuali di cancro ed eventi avversi prespecificate sono stati simili.

In Tab. 1 c'è un estratto dei risultati, enfatizzati dagli autori (in relazioni finanziarie con lo sponsor) e da vari opinion leader all'incirca così:

“Il gruppo con ezetimibe ha avuto una riduzione del 13% degli infarti, del 14% degli ictus (del 21% di quelli ischemici), con effetto ancor maggiore in diabetici e soggetti ≥75 anni. IMPROVE-IT è il primo RCT a dimostrare un beneficio incrementale aggiungendo ezetimibe a una statina. E dimostra benefici aggiuntivi abbassando il cLDL ben sotto la soglia di 70 mg/dl, finora raccomandata dopo una SCA.

Lo slogan coniato anni fa da Cannon per il cLDL, “The lower the better”, diventa oggi “The even lower the even better”. I risultati si dovranno considerare nel riformulare le linee guida”.

**Valutazione critica**

IMPROVE-IT ha segnato un punto a favore di ezetimibe: quanto sia importante e credibile lo giudichi chi leggerà questa scheda. Autori e media raccontano solo parte della storia: ecco gli stessi dati ri-presentati come segue, da un altro punto di vista. Con ezetimibe:

– gli infarti sono diminuiti, ma la **mortalità CV** no,

le stime % proiettate a 7 anni (torneremo sul punto!) mostrerebbero anzi un minimo trend in **aumento** [sarebbe inoltre utile sapere quanti infarti erano *periprocedurali*/entro 24 ore da un'angioplastica e definiti solo da elevazioni asintomatiche di enzimi cardiaci]

– L'esito primario si è verificato in termini assoluti nel 2% meno di pazienti. Ciò non consente grandi entusiasmi: dai dati grezzi si calcola che dopo una SCA vanno trattati 55 pazienti per 6 anni con simva+ezetimibe per evitare a 1 un evento CV  
 – I diabetici da trattare sono 19 per 7 anni per averne 1 con beneficio CV (NNT 19); ma i non diabetici non avranno benefici, nonostante molti

anni di terapia a piene dosi con simva+ezetimibe (e le statine aumentano i casi di diabete tra chi non l'aveva)

– Il n. di coronaropatici ≥75 anni da trattare per evitare un evento CV sarebbe 12, ma i pazienti <75 anni sarebbero trattati per molti anni senza benefici

- Gli **ictus totali** sono **diminuiti del 14%** (senza per altro varcare la significatività statistica), quelli ischemici di un significativo (?) **21%**, ma gli **ictus emorragici**, di norma meno frequenti ma più gravi, sono in tendenza aumentati: **+38%**
- Le **morti coronariche** hanno un trend in riduzione (5,8% con simvastatina, 5,7% con simva+ezetimibe: **HR 0,96**), ma i ricoveri per **angine instabili** un trend in aumento (1,9% con simvastatina, 2,1% con simva+ezetimibe: **HR 1,06**)
- Nel gruppo sola **simvastatina** si è avuto il **27%** di titolazioni fino a **80 mg** (dosi raggiunte solo nel 6% dei casi con simva+ezetimibe), e c'è prova che tale alta dose di simvastatina aumenta in modo sproporzionato alcuni effetti avversi <sup>2</sup>
- Il **42%** in entrambi i gruppi ha **interrotto** i farmaci assegnati. Quanti per la percezione di effetti avversi, ad es. **problemi muscolari**? Un elegante RCT <sup>3</sup> ha dimostrato con **simvastatina** (e altre statine) **riduzione di energia** e **aumento di fatica durante l'esercizio** in gruppi vulnerabili come

**donne e anziani.** O a motivo di nuova insorgenza di **cataratta** <sup>4</sup>, **diabete** <sup>5</sup>, **aumento di peso** a lungo termine <sup>6</sup>, **problemi cognitivi** <sup>7</sup>?

Se un intervento aggressivo è ammissibile per pazienti infartuati, ciò non vale in prevenzione primaria, anche perché è **dubbia la sicurezza a lungo termine di riduzioni così estreme** di colesterolo, ad es. sullo stato cognitivo. Anche per la mortalità totale è dubbio se nei grandi anziani un cLDL piuttosto alto abbia un significato sfavorevole come negli adulti/soggetti di mezz'età: vari studi osservazionali fanno addirittura pensare il contrario <sup>8-15</sup>

- Comunque anche in IMPROVE-IT la mortalità totale con ezetimibe non si è ridotta. Dalla Tab. 1 (dati da <sup>Fonte, Table 2</sup>) non si capisce se si sia un poco ridotta (HR 0,99), o se sia lievemente aumentata (% di morti stimati a 7 anni: 15,3% con sola simvastatina, 15,4% con simva+ezetimibe), benché sempre in misura lieve e non significativa, com'è stato finora negli altri RCT con simva+ezetimibe:

UK-HARP <sup>16</sup> (2006): **+3 morti** (vs simva- da sola)  
 ENHANCE <sup>17</sup> (2008): **+1 morto** ( " " " " )  
 West <sup>18</sup> (2011): **+1 morto** ( " " " " )  
 SEAS <sup>19</sup> (2008): **+ 5 morti** (vs placebo)  
 SHARP <sup>20</sup> (2011): **+26 morti** (vs placebo) (+20 se *pesati* per denominatori non identici).

Pur con differenze non significative, il fatto che **simva+ezetimibe** avesse già avuto **per cinque volte qualche morto più del comparator** si potrebbe paragonare a solo scopo didattico al lancio per cinque volte di una moneta, che ricada sempre con *croce*. Con il calcolo combinatorio, la probabilità che ciò accada per puro effetto del caso è il 3%~. Se venisse **croce anche nel sesto lancio**, la probabilità che ciò sia dovuto al caso scenderebbe a ~1,6% <sup>b</sup>. Se invece il sesto lancio desse testa, le probabilità di avere per caso 5 croci e 1 testa sarebbero 9,3%.

Poiché i dati di mortalità pubblicati sul NEJM sono contraddittori (il n. di morti totali e CV dichiarati si scontra con le rispettive "percentuali stimate a 7 anni" dagli stessi autori !), e che finora non abbiamo letto chiarimenti in proposito, c'è la possibilità che anche questa volta ezetimibe abbia avuto qualche morto in più (vedi riquadro).

Se sponsor <sup>c</sup> e ricercatori non volevano danni d'immagine per un farmaco che, nei confronti, aveva finora dato qualche morto in più rispetto al placebo o a simvastatina da sola, si può ipotizzare che abbiano usato l'*accorgimento* che segue. Il n. di morti totali e CV riprodotti in Tab. 1 sono quelli realmente rilevati al 21-10-2014, come dichiarato, ma il follow-up del gruppo con sola simvastatina è stato un po' più lungo (6 anni vs 5,9 con simva-ezetimibe), e perciò ha accumulato qualche morto in più. Le percentuali discordanti indicate tra parentesi si riferiscono (come dichiarato) a *stime proiettate a 7 anni*: in queste compaiono i dati % (KM) di mortalità **corretti** per il diverso follow-up: 15,3% con simva- da sola, 15,4% con simva+ ezetimibe. Il dettaglio può sfuggire se ci si limita a guardare l'HR riportato nell'ultima colonna, 0,99, che corrisponde a quanto calcolabile dai dati grezzi [(1.215/9.067)/ (1.231/9.077)] non corretti per il diverso follow-up, e lascia pensare a un lieve trend in vantaggio per il gruppo simva+ezetimibe. Così gli autori avrebbero raggiunto l'obiettivo auspicato senza alterare i dati pubblicati. Certo, è solo un'ipotesi, e i dati discordanti potrebbero avere altre spiegazioni. Saremo lieti di verificarlo, se gli autori daranno accesso al data set, come abbiamo richiesto nel *Comment* postato sul *New England* <sup>21</sup>, in coerenza con la **Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale** (2013, p. 36), approvata dall'OMS, e dalla trasparenza richiesta da EMA e AIFA.

Finché non saranno consentite analisi indipendenti del data set (reso pubblico), **manterremo le nostre riserve sui risultati di IMPROVE-IT**, in questo e su altro. E in buona compagnia <sup>d</sup>.

- Sugli esiti nei diversi sottogruppi il *Comment* di Nelson <sup>21</sup> solleva un altro problema. Deplora anzitutto che per un farmaco così costoso non si riportino in modo articolato i n. di pazienti da trattare per avere un beneficio (NNT), ma trova gli elementi per calcolarli, *sepoliti* a pag. 40-41 dell'Appendix. Nell'analisi per sottogruppi, sottolinea che in questi pazienti con SCA il beneficio di simva+ezetimibe

riguarda solo alcuni sottogruppi (diabetici, anziani ≥75 anni). Dunque l'associazione con ezetimibe non sarebbe razionalmente proponibile neppure in ampi sottogruppi della popolazione con SCA. E mancano ovviamente prove per proporla in prevenzione primaria.

- Bisognerebbe anche conoscere il dato dell'**insieme degli eventi avversi gravi** (SAE), che includono gli eventi CV, ma anche **altri** eventi gravi, cioè **tutti** quelli che abbiano determinato morte, lunghi ricoveri e disabilità permanente (e **non** solo quelli che i ricercatori ritengono di attribuire ai farmaci assegnati). Se simva+ezetimibe riduce eventi CV senza aumentarne altri, l'insieme dei SAE si deve ridurre; se ciò non accade significa che altri SAE aumentano. In effetti nei primi RCT con statine, che usavano pubblicare i SAE (AFCAPS/TexCAPS con lovastatina, PROSPER con pravastatina) i **SAE totali non si sono ridotti**.

Quanto sopra può controbilanciare i messaggi del marketing; poi medici e pazienti interessati potranno decidere in modo **consapevole**, come chiede anche la legge, se aggiungere ezetimibe alla terapia, o puntare su alternative.

Tra queste, atorvastatina è l'attuale standard di efficacia dopo una SCA. Se l'obiettivo fosse abbassare il cLDL, **atorvastatina 40 mg + 60 g di noci** (o simili) al di ridurrebbero il cLDL quanto 40 mg di **simva+ezetimibe**, al costo annuo per il SSN di € **116** anziché **785**. E una **porzione al dì di noci** si associa a un **-20/-27% di mortalità totale** <sup>22-23</sup> e a riduzioni di **mortalità cardiaca** ancor maggiori.

Oppure, una sufficiente adesione alla dieta "portfolio" <sup>24</sup> (v. *Pillola di ES* n. 24) ha dimostrato in vari RCT di ridurre il cLDL del 30% circa, ben più di ezetimibe. Inoltre oggi il grande RCT PREDIMED <sup>25</sup> ha dimostrato che in soggetti ad alto rischio CV che già seguono una dieta con pochi cibi animali e molti vegetali, che include anche:

- ≥5 porzioni al giorno di frutta e verdura
- e pesce e legumi almeno tre volte/settimana

l'aggiunta di **4 cucchiaini al dì di olio d'oliva ev** o di **30 g al dì di noci/frutta secca oleosa (noci, mandorle, nocciole)** ha **ridotto infarti, ictus o morti CV** di un **ulteriore 30%**. E la **mortalità totale** ha teso a ridursi (**-18%** con l'**olio ev**, **-3%** con le **noci** <sup>2,e</sup>, che però hanno

ridotto molto gli **ictus: -46%**).

È vero che in PREDIMED i pazienti erano ad alto rischio CV (con ipolipemizzanti >55%, antipertensivi 80%, quasi metà diabetici...), ma senza SCA all'arruolamento come in IMPROVE-IT. Si considerino però gli enormi studi di coorte di sanitari USA, di alto livello metodologico, con follow-up di 32 anni nel Nurses' Health su infermiere e di 22 anni sul Health Professionals Follow-Up su sanitari maschi <sup>26</sup>. Chi ha avuto un infarto e adottato **in seguito** una dieta ricca di **fibra alimentare** (+11,6 g, soprattutto da **cereali integrali**) ha ridotto in modo significativo la **mortalità totale (-31%)** e quella **CV (-35%)** rispetto a chi ha un poco ridotto il consumo di fibra.

Qualcuno dirà che questi studi di coorte, benché eccellenti e in grado di attuare correzioni per tutti i principali fattori di confondimento noti, oltre che finanziati dalla Sanità pubblica e con autori senza conflitti d'interesse, non raggiungono la validità di un RCT come IMPROVE-IT (per altro con sponsor commerciale e autori con vaste relazioni finanziarie con i produttori di ipolipemizzanti). Ma in attesa che una Sanità pubblica in crisi trovi le risorse e la lungimiranza per fare su infartuati altri grandi RCT come PREDIMED, o in attesa che simili RCT li sponsorizzi l'industria farmaceutica (cioè mai!), **l'importante è che l'insieme di queste informazioni sia portato ai clinici e ai pazienti**, che hanno legittimo interesse a operare scelte ben informate.

### Appendice

IMPROVE-IT ha almeno confermato la *teoria dei target*, cioè che più si abbassa il cLDL meglio è? In pratica, che un cLDL <55 mg/dl sia il *nuovo target* cui puntare nell'infartuato?

Può darsi, ma neppure questo è *dimostrato*, dato che IMPROVE-IT (come gli altri grandi RCT su ipolipemizzanti) ha randomizzato l'assegnazione a *farmaci*, non a *soglie*. Con tale disegno non può quindi dimostrare la superiorità di una soglia rispetto a un'altra, come spiegano le Linee Guida USA <sup>27</sup>, che per questo han preso le distanze dalla "teoria dei target".

Questa nota di metodo ha concrete ricadute sugli enormi interessi mossi nel mercato degli ipolipemizzanti dall'arrivo degli **anticorpi monoclonali**



PCSK9, come **evolocumab**. Questi riducono il cLDL anche del 60%, ma l'asserita efficacia sugli eventi CV <sup>28</sup> è da dimostrare <sup>29</sup>, come la loro sicurezza a lungo termine e un'efficacia comparativa che ne giustifichi i costi, che fanno impallidire ezetimibe.

- a. Dettaglio, non irrilevante, presente nelle slide ufficiali.
- b. NB: con una moneta la probabilità che ricada *croce* a ogni lancio è costante (50%) e consente previsioni precise; non è così con i risultati di mortalità nei RCT, ma i ripetuti esiti a sfavore di ezetimibe inquietano.
- c. In **Fonte** Appendix, par. *Trial leadership and investigators, figurano 17 Merck Sponsor Representatives, tra cui 2 Statistician e un'Editorial assistance*, che può coincidere con chi scrive l'articolo.
- d. Marcia Angell, capodirettrice del *New Engl J Med*, ha dichiarato: "No longer possible to believe much of clinical research published" <http://ethicalnag.org/2009/11/09/nejm-editor>.
- e. Ma chi consumava molte noci anche alla baseline ha avuto un'alta e significativa riduzione di mortalità (Guash-Ferrè M. *BMC Med* 2013;11:164).

## Bibliografia

1. Battaglia A, Donzelli A. Clinical efficacy and safety of ezetimibe on CV endpoints: systematic review and meta-analysis of RCTs. *PLoS ONE* 10:e0124587.
2. SEARCH Collaborative Group. Intensive lowering of LDLc with 80 vs 20 mg simvastatin daily in... MI: double-blind RT. *Lancet* 2010; 376:1658.
3. Golomb BA et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: a RCT. *Ann Intern Med* 2012;172:1180.
4. Wise SG. Statin and cataract... in Canada and US. *Can J Cardiol* 2014; 30:1613.
5. Mansi I. Statins and new-onset diabetes and diabetic complications: retrospective cohort study of US healthy adults. *J Gen Intern Med* 2015.
6. Sugiyama T et al. Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults. Gluttony in the time of statins? *JAMA Intern Med* 2014; 174:1038.
7. Strom BL et al. Statin therapy and risk of acute memory impairment. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1399.
8. Schatz IJ et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly ... Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; 308:351.
9. Petersen LK et al. A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age and Ageing* 2010; 39:674.
10. Newson RS et al. Association between serum cholesterol and nonCV mortality in older age. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1779.
11. Nago N. Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2011;21:67.
12. Simons LA et al. Predictors of long term mortality in the elderly: Dubbo Study. *Int Med J* 2011; 41:555.
13. Petursson H. Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guidelines valid? Ten years... HUNT 2 study. *J Eval Clin Pract* 2012; 18:159.
14. Bae J-M et al. Low cholesterol is associated with mortality from CV diseases: dynamic cohort study in Korean Adults. *J Korean Med Sci* 2012; 27:58.
15. Battaglia A, Donzelli A et al. Statine nell'anziano: revisione critica della letteratura metanalitica. *InfoFarma* 2013; 6:23.
16. Landray M. UK-HARP-II: a RT study of the safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy ... CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:385.
17. Kastelein JJ et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431.
18. West AM et al. The effect of ezetimibe on peripheral arterial atherosclerosis depends upon statin use at baseline. *Atherosclerosis* 2011; 218:156.
19. Rossebø AB et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343.
20. Baigent C. The effects of lowering LDLc with simvastatin plus ezetimibe in CKD (SHARP): RCT. *Lancet* 2011; 377:2181.
21. Donzelli A, Battaglia A. Some questions, and request to access your data set. Comment to IMPROVE-IT, 2015 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1410489#t=comments>. V. anche Comment 10-11 di Nelson S.
22. Bao Y et al. Association of nut with total and cause-specific mortality. *New Engl J Med* 2013; 369:2001.
23. Luu HN et al. Prospective evaluation of the association of nut/peanut with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2015;175:755.
24. Jenkins DJA et al. Effects of cholesterol-lowering food vs lovastatin on serum lipids and CRP. *JAMA* 2003; 290:502 / - Assessment of the longer-term effects of cholesterol lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:582.
25. Estruch R et al. Primary Prevention of CV disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279. V. anche Table S10. Subgroup Analyses.
26. Li S et al. Dietary fiber intake and mortality among survivors of MI: prospective cohort study. *BMJ* 2014; 348:g2659.
27. Stone NJ et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic CV risk in adults: a report of ,, Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1 // **27**. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the management of dyslipidemia for CV risk reduction. 2014.
28. Navarese EP et al. Effects of PCSK9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. Systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:40.
29. Battaglia A, Donzelli A. The statistical approach ... is not correct, the benefits of PCSK9 inhibitors is probably not significant. Comment to **28** posted 2015.