Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Colchicin (Colxi® 0,5 mg Filmtabletten)

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.02.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
1 Modul 1 – allgemeine Informationen **7**
1.1 Administrative Informationen 7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie 10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen 11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 25

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen 7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels 7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 10
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COLCOT 12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µl	Mikroliter
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom (Acute Coronary Syndrome)
AG	Andersen-Gill-Modell
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
CABG	Koronararterien-Bypass-Operation (Coronary Artery Bypass Grafting)
COLCOT	Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie (Dual Antiplatelet Therapy)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.
d. h.	Das heißt
e	Anzahl Ereignisse im ITT-Analyseset
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
et al	Und andere
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-ähnliches Peptid-1 (Glucagon-like Peptide-1)
GmbH & Co. KG	Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German modification)
i. d. R.	In der Regel
IRR	Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio)
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
MINOCA	Myokardinfarkt ohne obstruktive Koronararterien (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries)

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl Patienten im Analyseset
NB	Negatives binomiales Regressionsmodell
NYHA	New York Heart Association
P-gp	P-Glykoprotein
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SoC	Standardtherapien (Standard of Care)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
usw.	Und so weiter
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
WLW	Wei-, Lin- und Weissfeld-Marginalmodell
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1 40789 Monheim am Rhein Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PHARMASCIENCE INTERNATIONAL LIMITED
Anschrift:	Lampousas 1 1095 NICOSIA Zypern

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Colchicin
Handelsname:	Colxi® 0,5 mg Filmtabletten
ATC-Code:	M04AC01
Arzneistoffkatalog (*ASK*)-Nummer	00091
Pharmazentralnummer (*PZN*)	20196413[a]
ICD-10-GM-Code	I21, I22
Alpha-ID	I26808, I26804, I26805, I26806, I26807, I21566, I111603, I21567, I26814, I26813, I110466, I26815, I26810, I26811, I26812, I26809, I18193, I4930, I4937, I4928, I4929, I4931, I4932, I4933, I4934, I4935, I4936, I10921, I4938, I85541, I135115, I135117, I135118, I135116, I77762, I26816, I73789, I26817, I95196, I112038, I26818, I109556 ,I112039, I26803, I26801, I97386, I26802, I67385, I67384, I67432, I69919, I67433, I97191, I97170, I79942, I69986, I119852, I11780, I18696, I18699, I18701, I18700, I18704, I73791, I79913, I69984, I73259, I79910, I18698, I110573, I10392, I110574, I91164, I73743, I73599, I97617, I26634, I97560, I80022, I11781, I71409, I111296, I111297, I26635, I91429, I79912, I67337, I18705, I18697, I73565, I18702, I18703, I109342, I117915, I90706, I21572, I109343, I97387, I79914, I79911, I26821, I26822, I26823, I26825, I26824, I26830, I26826, I26827, I26828, I26829, I26836, I26840, I26831, I26832, I26839, I26833, I26834, I26835, I26837, I26838, I85542, I110866, I26819, I26820, I86168
a: Folgende Packungsgrößen sind ebenfalls zugelassen: 30 Filmtabletten (PZN: 20273303), 90 Filmtabletten (keine PZN definiert), 100 Filmtabletten (PZN: 20315510) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Erwachsene Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt (MI) zusätzlich zu Standardtherapien.	29.07.2025	A
a: Angabe „A" bis „Z". Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet" „kein weiteres Anwendungsgebiet" ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen nach vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	Eine optimierte Standardtherapie zur Sekundärprophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt sowie zur Behandlung ggf. bestehender Begleiterkrankungen wie z. B. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und entsprechender Begleitsymptome. Eine DAPT zur Sekundärprophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei Myokardinfarkt ist dabei Teil der optimierten Standardtherapie.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV fand am 13.08.2025 statt. Die zVT-Option für die Nutzenbewertung von Colchicin wurde auf Grundlage des erwarteten Anwendungsgebiets bestimmt und im Rahmen der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2025-B-156) schriftlich mitgeteilt.

Für das zugelassene Anwendungsgebiet von Colchicin hat der G-BA folgende zVT bestimmt:

- Eine optimierte Standardtherapie zur Sekundärprophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt sowie zur Behandlung ggf. bestehender Begleiterkrankungen wie z. B. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und entsprechender Begleitsymptome.

Eine DAPT zur Sekundärprophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei Myokardinfarkt ist dabei Teil der optimierten Standardtherapie.

Die Geschäftsstelle des G-BA erläuterte die Bestimmung der zVT anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Sekundärprophylaxe nach einem Myokardinfarkt Lebensstiländerungen sowie eine medikamentöse Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen umfasst, um weitere kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.

Zusätzlich zu den medikamentösen Maßnahmen wird eine gezielte Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die individuellen Bedürfnisse der Patienten empfohlen, einschließlich Dosierungsanpassungen, Therapiewechsel oder Therapie-Initiierung zur Behandlung neuer oder verschlechterter Symptome. Diese Empfehlungen stehen im Einklang mit der Evidenz und den Stellungnahmen der beteiligten Fachgesellschaften.

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG folgt der Festlegung des G-BA zur zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Colchicin zusätzlich zu Standardtherapien im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu Standardtherapien erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie COLCOT. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der finale Datenschnitt vom 28.08.2019 der Studie COLCOT herangezogen. Es werden Ergebnisse der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit vorgelegt.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie COLCOT werden in Tabelle 1-7 zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingeschätzt.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COLCOT

	Colchicin + SoC	**Placebo + SoC**	**Colchicin + SoC vs. Placebo + SoC** Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert[a,b,c,d,e,f]	**Aussage-sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität				
Gesamtmortalität				
Anteil der Patienten mit einem Ereignis des Endpunkts „Gesamtmortalität“	n[g]/N[h] (%) 43/2.366 (1,8)	n[g]/N[h] (%) 44/2.379 (1,8)	RR: 0,983 [0,648; 1,490] 0,9343	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des Endpunkts „Gesamtmortalität“	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 2,7 [1,8; 3,5]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 3,9 [2,1; 5,6]	HR: 0,981 [0,645; 1,494] 0,9301	
Kardiovaskulärer Tod				
Anteil der Patienten mit einem kardio-vaskulären Tod	n[g]/N[h] (%) 20/2.366 (0,8)	n[g]/N[h] (%) 24/2.379 (1,0)	RR: 0,838 [0,464; 1,513] 0,5573	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum Auftreten des Endpunkts „kardio-vaskulärer Tod“	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 1,0 [0,5; 1,5]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 1,4 [0,6; 2,1]	HR: 0,838 [0,463; 1,518] 0,5603	
Fazit zur Mortalität				**Kein Zusatznutzen belegt**
Morbidität				
Primärer kombinierter Endpunkt[j]				
Anteil der Patienten mit einem Ereignis des primären kombinierten Endpunkts	n[g]/N[h] (%) 131/2.366 (5,5)	n[g]/N[h] (%) 170/2.379 (7,1)	RR: 0,775 [0,621; 0,966] **0,0234**	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des primären kombinierten Endpunkts	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 7,7 [6,0; 9,3]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 9,3 [7,7; 10,9]	HR: 0,767 [0,611; 0,964] **0,0226**	

	Colchicin + SoC	Placebo + SoC	Colchicin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert[a,b,c,d,e,f]	Aussage-sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sekundärer kombinierter Endpunkt[k]				
Anteil der Patienten mit einem Ereignis des sekundären kombinierten Endpunkts	n[g]/N[h] (%) 111/2.366 (4,7)	n[g]/N[h] (%) 130/2.379 (5,5)	RR: 0,859 [0,671; 1,099] 0,2258	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des sekundären kombinierten Endpunkts	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 6,7 [5,1; 8,3]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 7,3 [5,8; 8,8]	HR: 0,853 [0,662; 1,099] 0,2193	
Reanimierter Herzstillstand				
Anteil der Patienten mit einem reanimierten Herzstillstand	n[g]/N[h] (%) 5/2.366 (0,2)	n[g]/N[h] (%) 6/2.379 (0,3)	RR: 0,838 [0,256; 2,742] 0,7700	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum Auftreten des Endpunkts „reanimierter Herzstillstand“	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 0,3 [0,0; 0,6]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 0,3 [0,1; 0,5]	HR: 0,833 [0,254; 2,728] 0,7623	
Akuter Myokardinfarkt				
Anteil der Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt	n[g]/N[h] (%) 89/2.366 (3,8)	n[g]/N[h] (%) 98/2.379 (4,1)	RR: 0,913 [0,689; 1,210] 0,5267	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum Auftreten des Endpunkts „akuter Myokardinfarkt“	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 5,4 [4,0; 6,9]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 5,6 [4,3; 6,9]	HR: 0,910 [0,683; 1,213] 0,5209	
Schlaganfall				
Anteil der Patienten mit einem Schlaganfall	n[g]/N[h] (%) 5/2.366 (0,2)	n[g]/N[h] (%) 19/2.379 (0,8)	RR: 0,265 [0,099; 0,707] **0,0081**	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Auftreten des Endpunkts „Schlaganfall“	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 0,4 [0,0; 0,9]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 1,2 [0,5; 1,9]	HR: 0,263 [0,098; 0,705] **0,0079**	

	Colchicin + SoC	**Placebo + SoC**	**Colchicin + SoC vs. Placebo + SoC** Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert[a,b,c,d,e,f]	**Aussage-sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert				
Anteil der Patienten mit einer dringenden Krankenhaus-einweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronar-revaskularisation erfordert	n[g]/N[h] (%) 25/2.366 (1,1)	n[g]/N[h] (%) 50/2.379 (2,1)	RR: 0,503 [0,312; 0,810] **0,0047**	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Auftreten des Endpunkts „dringende Kranken-hauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronar-revaskularisation erfordert“	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 1,2 [0,7; 1,6]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 2,5 [1,8; 3,3]	HR: 0,500 [0,309; 0,807] **0,0046**	
Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse				
Zeit bis zum Auftreten des Endpunkts „wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“	e[l] 154	e[l] 223	Jegliches Ereignis: IRR_{NB}: 0,662 [0,510; 0,860] **0,0020** Jegliches Ereignis: HR_{AG}: 0,691 [0,542; 0,882] **0,0030** Durchschnittliches Ereignis: HR_{WLW}: 0,742 [0,682; 0,807] **0,0200** Erstes Ereignis: HR_{WLW}: 0,767 [0,611; 0,963] **0,0224**	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

	Colchicin + SoC	Placebo + SoC	Colchicin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert[a,b,c,d,e,f]	Aussage-sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie				
Anteil der Patienten mit einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie	n[g]/N[h] (%) 10/2.366 (0,4)	n[g]/N[h] (%) 7/2.379 (0,3)	RR: 1,436 [0,548; 3,767] 0,4616	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum Auftreten des Endpunkts „tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie“	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 0,5 [0,2; 0,8]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 0,8 [0,1; 1,4]	HR: 1,427 [0,543; 3,748] 0,4708	
Vorhofflimmern				
Anteil der Patienten mit Vorhofflimmern	n[g]/N[h] (%) 36/2.366 (1,5)	n[g]/N[h] (%) 39/2.378[m] (1,6)	RR: 0,928 [0,592; 1,454] 0,7437	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum Auftreten des Endpunkts „Vorhofflimmern“	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 2,9 [0,8; 4,9]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 2,8 [1,6; 4,0]	HR: 0,927 [0,589; 1,458] 0,7422	
Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz				
Anteil der Patienten mit einer Krankenhaus-einweisung wegen Herzinsuffizienz	n[g]/N[h] (%) 25/2.366 (1,1)	n[g]/N[h] (%) 18/2.379 (0,8)	RR: 1,397 [0,764; 2,553] 0,2778	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum Auftreten des Endpunkts „Krankenhaus-einweisung wegen Herzinsuffizienz“	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 1,2 [0,7; 1,6]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 0,8 [0,4; 1,2]	HR: 1,394 [0,760; 2,554] 0,2829	
Koronarrevaskularisation				
Anteil der Patienten mit einer Koronar-revaskularisation	n[g]/N[h] (%) 112/2.366 (4,7)	n[g]/N[h] (%) 121/2.378[m] (5,1)	RR: 0,930 [0,724; 1,195] 0,5721	Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum Auftreten des Endpunkts „Koronar-revaskularisation“	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 8,0 [5,8; 10,2]	Kumulatives Risiko (%) [95 %-KI][i] 7,8 [5,9; 9,8]	HR: 0,926 [0,716; 1,197] 0,5571	
Fazit zur Morbidität				**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**

	Colchicin + SoC	Placebo + SoC	Colchicin + SoC vs. Placebo + SoC Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert[a,b,c,d,e,f]	Aussage-sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten				
UE (unabhängig vom Schweregrad)	n^g/N^h (%) 964/2.330 (41,4)	n^g/N^h (%) 1.001/2.346 (42,7)	RR: 0,970 [0,906; 1,037] 0,3698	Kein Zusatznutzen belegt
SUE	n^g/N^h (%) 383/2.330 (16,4)	n^g/N^h (%) 404/2.346 (17,2)	RR: 0,955 [0,840; 1,084] 0,4743	
Schwere UE	n^g/N^h (%) 248/2.330 (10,6)	n^g/N^h (%) 265/2.346 (11,3)	RR: 0,942 [0,800; 1,110] 0,4757	
Therapieabbruch aufgrund von UE	n^g/N^h (%) 166/2.330 (7,1)	n^g/N^h (%) 169/2.346 (7,2)	RR: 0,989 [0,805; 1,216] 0,9163	
Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung nach SOC und PT				
Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT				
SOC Herzerkrankungen				
Jegliche PT	n^g/N^h (%) 193/2.330 (8,3)	n^g/N^h (%) 233/2.346 (9,9)	RR: 0,834 [0,695; 1,000] 0,0506 RD: -1,649 [-3,297; -0,000] **0,0500[n]**	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
SOC Gastrointestinale Erkrankungen				
PT Übelkeit	n^g/N^h (%) 43/2.330 (1,8)	n^g/N^h (%) 24/2.346 (1,0)	RR: 1,804 [1,098; 2,963] **0,0198**	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
Es traten weder im Colchicin + SoC- noch im Placebo + SoC-Arm SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten auf. Daher entfällt die Darstellung der SUE nach SOC und PT.				
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
Es traten weder im Colchicin + SoC- noch im Placebo + SoC-Arm schwere UE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten auf. Daher entfällt die Darstellung der schweren UE nach SOC und PT.				
Fazit zur Sicherheit				**Kein Zusatznutzen belegt**

	Colchicin + SoC	**Placebo + SoC**	**Colchicin + SoC vs. Placebo + SoC**	**Aussage-sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens**
			Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert[a,b,c,d,e,f]	

Datenschnitt: 28.08.2019

a: Das RR, das zweiseitige 95 %-KI und der p-Wert wurden unter Verwendung der Normal-Approximation berechnet. Die Schätzungen des RR < 1 sprechen für die Behandlung mit Colchicin + SoC.
b: Das HR, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und der zugehörige p-Wert wurden anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit der Behandlung als einzige unabhängige Variable berechnet. Zur Berücksichtigung gleicher Ereigniszeitpunkte wurde die Efron-Methode verwendet. Die Schätzungen des HR < 1 sprechen für die Behandlung mit Colchicin + SoC.
c: Das IRR_{NB} und der p-Wert wurden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells und das 95 %-KI unter Verwendung der Normal-Approximation berechnet. Die Schätzungen des $IRR_{NB} < 1$ sprechen für die Behandlung mit Colchicin + SoC.
d: Das HR_{AG} und der p-Wert wurden anhand eines Andersen-Gill-Modells und das 95 %-KI unter Verwendung der Normal-Approximation berechnet. Die Schätzungen des $HR_{AG} < 1$ sprechen für die Behandlung mit Colchicin + SoC.
e: Das HR_{WLW} und der p-Wert wurden anhand des Wei-, Lin- und Weissfeld-Marginalmodells und das 95 %-KI unter Verwendung der Normal-Approximation berechnet. Das durchschnittliche HR_{WLW} wurde als inverser varianzgewichteter Mittelwert der HR_{WLW} für das erste, zweite und dritte Ereignis auf der Log-Skala geschätzt. Die Schätzungen des $HR_{WLW} < 1$ sprechen für die Behandlung mit Colchicin + SoC.
f: Die RD, das zweiseitige 95 %-KI und der p-Wert wurden unter Verwendung der Normal-Approximation berechnet. Die Schätzungen der RD < 0 sprechen für die Behandlung mit Colchicin + SoC.
g: Anzahl Patienten mit Ereignis
h: Anzahl Patienten im Analyseset. Für den primären kombinierten Endpunkt, für den sekundären kombinierten Endpunkt und für die Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität erfolgte die Interaktionsanalyse auf Basis des ITT-Analysesets. Für die Endpunkte der Nutzendimension Sicherheit erfolgte die Interaktionsanalyse auf Basis des Safety-Analysesets.
i: Die mediane Zeit bis zum Ereignis, d. h. der Zeitpunkt, zu dem 50 % oder weniger der Patienten im ITT-Analyseset ereignisfrei waren, wurde nicht erreicht. Da folglich die mediane Zeit bis zum Ereignis sowie das zugehörige 95 %-KI nicht schätzbar sind, wurde das kumulative Risiko angegeben. Das kumulative Risiko bei maximaler follow-up-Zeit wurde aus dem komplementären Wert der Kaplan-Meier-Überlebensschätzung berechnet, wobei das entsprechende 95 %-KI auf der Log-Skala unter Verwendung der Greenwood-Schätzung des SE geschätzt wurde.
j: Der primäre kombinierte Endpunkt setzt sich zusammen aus den Endpunkten: „kardiovaskulärer Tod“, „reanimierter Herzstillstand“, „akuter Myokardinfarkt“, „Schlaganfall“ und „dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert“.
k: Der sekundäre kombinierte Endpunkt setzt sich zusammen aus den Endpunkten: „kardiovaskulärer Tod“, „reanimierter Herzstillstand“, „akuter Myokardinfarkt“ und „Schlaganfall“.
l: Anzahl Ereignisse im ITT-Analyseset
m: Die Endpunkte zur Wirksamkeit konnten für alle Patienten bewertet werden, da die Ereignisdaten und die Zensierungsdaten vollständig waren, mit Ausnahme je eines unvollständigen Datums für das Ereignis Vorhofflimmern und das Ereignis Koronarrevaskularisation. Daher wurde für diese Endpunkte keine Imputation für fehlende Daten vorgenommen.
n: Ein weniger gerundeter p-Wert für die RD ist 0,0499842181734. Folglich ist der p-Wert für die RD statistisch signifikant.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Unter Behandlung mit Colchicin zusätzlich zu Standardtherapien konnte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zusätzlich zu Standardtherapien bei den Ergebnissen folgendes erreicht werden:

- Primärer kombinierter Endpunkt: Reduktion des relativen Risikos für ein Ereignis des primären kombinierten Endpunkts um 23 %
- Schlaganfall: Reduktion des relativen Schlaganfallrisikos um 73 %
- Dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronar-revaskularisation erfordert: Reduktion des relativen Risikos für eine dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert um 50 %
- Wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse: statistisch signifikante Reduktion des Auftretens wiederkehrender kardiovaskulärer Ereignisse
- Sicherheit: ausgeglichenes Sicherheitsprofil zwischen beiden Behandlungsarmen
- Subgruppen: keine Effektmodifikationen

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Prophylaxe von ischämischen kardio-vaskulären Ereignissen nach vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Patienten im Anwendungsgebiet von Colchicin weisen trotz optimierter Standardtherapien weiterhin ein erhebliches Restrisiko (Residualrisiko) für weitere kardiovaskuläre Ereignisse und eine erhöhte Sterblichkeitsrate auf.

In der Studie COLCOT konnten für patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit Colchicin zusätzlich zu Standardtherapien gegenüber der Behandlung mit Placebo zusätzlich zu Standardtherapien bei ausgeglichenem Sicherheitsprofil gezeigt werden.

Unter Behandlung mit Colchicin zusätzlich zu Standardtherapien erlitten statistisch signifikant weniger Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis, welches Teil des primären kombinierten Endpunkts war. Neben dem erstmaligen Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses des primären kombinierten Endpunkts reduzierte Colchicin zusätzlich zu Standardtherapien auch statistisch signifikant das Risiko für das Auftreten weiterer kardiovaskulärer Ereignisse („wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse“). Die Behandlung mit Colchicin zusätzlich zu Standardtherapien reduzierte im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu Standardtherapien auf Ebene der einzelnen Endpunkte statistisch signifikant das Risiko für einen „Schlaganfall“ und das Risiko für eine „dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert“.

Colchicin wird als Add-on Therapie zusätzlich zu Standardtherapien eingesetzt und in der Studie COLCOT mit Placebo zusätzlich zu Standardtherapien verglichen. Aufgrund dieses Studiendesigns ist in Bezug auf die Verträglichkeit kein Behandlungsvorteil zugunsten von Colchicin zusätzlich zu Standardtherapien im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu Standardtherapien zu erwarten. Basierend auf den Ergebnissen kann das Sicherheitsprofil von Colchicin als ausgeglichen eingestuft werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse für die kombinierten Endpunkte und die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit tritt der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen bei ausgeglichenem Sicherheitsprofil für die Behandlung mit Colchicin zusätzlich zu Standardtherapien gegenüber der Behandlung mit Placebo zusätzlich zu Standardtherapien deutlich hervor.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung mit Colchicin zusätzlich zu Standardtherapien im Vergleich zur Behandlung mit Placebo zusätzlich zu Standardtherapien ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Colchicin zusätzlich zu Standardtherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt. Bei Patienten mit bestätigter koronarer Herzerkrankung wird die Behandlung innerhalb von drei Tagen, spätestens jedoch 30 Tage nach einem Myokardinfarkt eingeleitet. Daher sind Patienten mit einem länger zurückliegenden Myokardinfarkt (d. h. > 30 Tage) nicht vom Anwendungsgebiet umfasst. Patienten fallen in das Anwendungsgebiet von Colchicin, sofern keine Kontraindikationen vorliegen und unabhängig von dem Typ des Myokardinfarkts (MINOCA ausgeschlossen) sowie unabhängig von Komorbiditäten oder Risikofaktoren (z. B. Geschlecht, Raucherstatus, Diabetes mellitus-Status, Hypertonie), die nicht explizit in der Fachinformation genannt werden.

Die Zielpopulation wird durch folgende Kontraindikationen gemäß Fachinformation eingegrenzt:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteil
- Schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min)
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Blutdyskrasie
- Gleichzeitige Behandlung mit starken P-Glykoprotein-Inhibitoren oder starken CYP3A4-Inhibitoren
- Gastrointestinale signifikante Grunderkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen, chronische Diarrhö usw.)
- Patienten mit seltener hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz optimierter Standardtherapien wie anti-thrombotischer und lipidsenkender Medikamente sowie SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten, bleibt nach einem Myokardinfarkt ein erhebliches Residualrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse bestehen. Ein wesentlicher, oft unzureichend adressierter Faktor ist das residuale Entzündungsrisiko, da Entzündungen eine zentrale Rolle bei der Entstehung, dem Fortschreiten und der Destabilisierung atherosklerotischer Plaques spielen. Nach einem Myokardinfarkt verstärkt eine akute Entzündungsreaktion die chronische Entzündung im Rahmen der Atherosklerose, was die Infarktgröße vergrößern und die Prognose verschlechtern kann.

Colchicin ist ein oral verabreichtes entzündungshemmendes Arzneimittel, das durch Bindung an Tubulin die Mikrotubuli-Polymerisation in Neutrophilen und Monozyten hemmt. Es reduziert das residuale Entzündungsrisiko und adressiert damit einen zentralen unzureichend kontrollierten Pathomechanismus, der von den aktuellen Leitlinien nur durch die empfohlene „Off-Label"-Behandlung mit Colchicin abgedeckt ist. Die Studie COLCOT zeigte, dass niedrig dosiertes Colchicin wirksam zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung ist. Es reduzierte die Werte des Entzündungsmarkers hsCRP und führte zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten primären Endpunktes („kardiovaskulärer Tod", „Herzstillstand", „Myokardinfarkt", „Schlaganfall" oder „dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert"). Eine frühe Therapieeinleitung innerhalb von drei Tagen nach Myokardinfarkt war mit einer 48 % Risikoreduktion des primären Endpunkts assoziiert verbunden, insbesondere durch weniger Myokardinfarkte, Schlaganfälle und dringende Krankenhauseinweisungen. Der Nutzen von niedrig dosiertem Colchicin zur kardiovaskulären Sekundärprävention bei Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen wurde durch Meta-Analysen bestätigt. Colchicin bietet damit einen komplementären anti-inflammatorischen Ansatz zu etablierten Therapien wie anti-thrombotischen, lipidsenkenden und metabolischen Therapien.

Die Ergänzung von niedrig dosiertem Colchicin (0,5 mg täglich) zusätzlich zur Standardtherapie bietet eine vielversprechende Möglichkeit die Prognose von Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung zu verbessern, indem es das Risiko für ischämische kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Revaskularisationen weiter senkt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Prophylaxe von ischämischen kardio-vaskulären Ereignissen nach vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	107.328 – 112.734
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen nach vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	Erwachsene mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem (innerhalb von 3 Tagen, spätestens jedoch 30 Tage) stattgefundenem Myokardinfarkt	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	107.328 – 112.734
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen nach vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	Colchicin (Colxi® 0,5 mg Filmtabletten) + Acetylsalicylsäure + Ticagrelor: 1.571,06 €[b] bzw. 1.559,89 €[c]
		Colchicin (Colxi® 0,5 mg Filmtabletten) + Acetylsalicylsäure + Prasugrel: 1.866,99 €[b] bzw. 1.855,82 €[c]
		Colchicin (Colxi® 0,5 mg Filmtabletten) + Acetylsalicylsäure + Clopidogrel[d]: 1.556,42 €[b] bzw. 1.545,25 €[c]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Kosten bei Behandlung mit Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 75 mg als Teil der DAPT.
c: Kosten bei Behandlung mit Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 100 mg als Teil der DAPT.
d: Die Behandlung mit Clopidogrel als weniger potenter $P2Y_{12}$-Inhibitor im Rahmen einer DAPT ist empfohlen, wenn Ticagrelor und Prasugrel nicht verfügbar sind, nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind, z. B. bei erhöhtem Blutungsrisiko. Außerdem kann Clopidogrel bei älteren Patienten mit ACS (i. d. R. definiert als älter als 70 bis 80 Jahre) in Betracht gezogen werden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)**	**Bezeichnung der Population/Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen nach vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	Optimierte Standardtherapie bestehend aus einer DAPT mit Acetylsalicylsäure und einem P2Y12-Inhibitor:		
		Acetylsalicylsäure + Ticagrelor	Erwachsene mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem (innerhalb von 3 Tagen, spätestens jedoch 30 Tage) stattgefundenem Myokardinfarkt	147,56 €[b] bzw. 136,39 €[c]
		Acetylsalicylsäure + Prasugrel		443,49 €[b] bzw. 432,32 €[c]
		Acetylsalicylsäure + Clopidogrel[d]		132,92 €[b] bzw. 121,75 €[c]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Kosten bei Behandlung mit Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 75 mg als Teil der DAPT.
c: Kosten bei Behandlung mit Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 100 mg als Teil der DAPT.
d: Die Behandlung mit Clopidogrel als weniger potenter $P2Y_{12}$-Inhibitor im Rahmen einer DAPT ist empfohlen, wenn Ticagrelor und Prasugrel nicht verfügbar sind, nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind, z. B. bei erhöhtem Blutungsrisiko. Außerdem kann Clopidogrel bei älteren Patienten mit ACS (i. d. R. definiert als älter als 70 bis 80 Jahre) in Betracht gezogen werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Colxi® ist eine offiziell eingetragene und registrierte Marke. Die nachstehenden Informationen stammen aus der Fachinformation zu Colchicin (Colxi 0,5 mg Filmtabletten). Da diese Angaben den Wortlaut der Fachinformation wiedergeben, wird der Markenname in diesem Kontext ohne zusätzlichen Hinweis verwendet.

Vor der Einleitung von Colxi sind eine Überprüfung von Begleitmedikationen und eine Bewertung der Nieren- und Leberfunktion durchzuführen.

Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 mg (1 Tablette) einmal täglich. Bei Patienten mit bestätigter koronarer Herzerkrankung wird die Behandlung innerhalb von 3 Tagen, spätestens jedoch 30 Tage nach einem Myokardinfarkt eingeleitet. Die Höchstdosis ist 0,5 mg täglich.

Colxi kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

Falls eine Dosis ausgelassen wird, muss diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Bei Auslassen einer Dosis Colxi darf jedoch die Dosis bei der nächsten Einnahme nicht verdoppelt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Aufgrund der erhöhten Inzidenz von verminderter Nierenfunktion und der höheren Inzidenz anderer Komorbiditäten, die andere Medikationen benötigen, ist Colxi bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden.

Kinder und Jugendliche:

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von Colxi bei Kindern und Jugendlichen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen. Patienten mit Nierenfunktionsstörung gleich welchen Grades dürfen Colxi nicht zusammen mit starken P-gp-Hemmern oder starken CYP3A4-Hemmern erhalten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Colxi kontraindiziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Patienten mit Leberfunktionsstörung sind sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen. Patienten mit Leberfunktionsstörung gleich welchen Grades dürfen Colxi nicht zusammen mit starken P-gp-Hemmern oder starken CYP3A4-Hemmern erhalten. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Colxi kontraindiziert.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min)
- schwere Leberfunktionsstörung
- Blutdyskrasie
- gleichzeitige Behandlung mit starken P-gp-Inhibitoren oder starken CYP3A4-Inhibitoren

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wichtiger Warnhinweis

Colchicin hat einen geringen therapeutischen Index und ist daher mit einem signifikanten Risiko einer schweren Überdosierung verbunden. Die empfohlene Höchstdosis darf nicht überschritten werden. Die anfänglichen klinischen Symptome solch einer Überdosierung umfassen gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. In Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis besteht das Potenzial für anschließendes Multiorganversagen, das verschiedene Systeme betrifft, einschließlich des respiratorischen, kardiovaskulären, hämatologischen und neurologischen Systems. Die Patienten müssen auf diese Anzeichen einer potenziellen Überdosierung hingewiesen werden, die auch bei Nichtbeachtung von Wechselwirkungen auftreten können. In diesem Fall ist eine Verringerung der Dosis oder die Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Das Arzneimittel muss vor und nach dem Gebrauch für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

Herz-Kreislauf-System

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Colchicin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA III–IV und einer LVEF < 35 %. Informationen über andere Patientengruppen, die von der Teilnahme an der Studie COLCOT ausgeschlossen waren und für die keine klinischen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Gastrointestinaltrakt

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind die häufigsten Nebenwirkungen von Colchicin. Diese sind oftmals die ersten Anzeichen einer Toxizität und können darauf hinweisen, dass die Behandlung unterbrochen werden muss. Diese Nebenwirkungen umfassen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen sowie Bauchschmerzen und -krämpfe.

Patienten mit signifikanten Grunderkrankungen, z. B. entzündliche Darmerkrankungen, chronische Diarrhö usw. dürfen nicht mit Colxi behandelt werden.

Endokrines System und Stoffwechsel

Die gleichzeitige Anwendung von Colxi mit starken P-gp-Hemmern und/oder starken CYP3A4-Hemmern erhöht die Exposition mit Colchicin; dies kann zu einer Colchicin-induzierten Toxizität bis hin zu Todesfällen führen. Solch eine gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.

Colxi ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, bei denen andere Risikofaktoren für eine erhöhte systemische Colchicin-Exposition bestehen, beispielsweise bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung, mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder älteren Patienten. Bei diesen Patienten ist eine gleichzeitige Anwendung von Colxi und mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren zu vermeiden.

Es wurde gezeigt, dass Colchicin zu einer reversiblen Malabsorption von Vitamin B12 führt.

Hämatologische Funktion

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Colchicin wurde über Myelosuppression, Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie und aplastische Anämie berichtet. Regelmäßige Bluttests sind empfohlen, da eine längere Anwendung von Colchicin Blutdyskrasie verursachen kann.

Die Anwendung von Colxi bei Patienten mit vorbestehenden Blutdyskrasien ist kontraindiziert.

Muskel-Skelett-System

Bei chronischer Behandlung für andere Indikationen (z. B. chronische Gicht) wurde über Colchicin-induzierte neuromuskuläre Toxizität und Rhabdomyolyse berichtet. Patienten mit Nierenfunktionsstörung und ältere Patienten, selbst diejenigen mit normaler Nieren- und Leberfunktion, haben ein erhöhtes Risiko. Die gleichzeitige Anwendung von Statinen, einschließlich Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin, sowie von Gemfibrozil, Fenofibrat, Fenofibrinsäure oder Bezafibrat (alle mit Myotoxizität assoziiert) oder Ciclosporin und Colchicin kann die Entwicklung einer Myopathie potenzieren. Nach dem Absetzen von Colchicin klingen die Symptome in der Regel innerhalb von einer Woche oder mehreren Monaten ab.

Leberfunktion

Patienten mit Leberfunktionsstörung sind sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen. Man weiß, dass Colchicin beim Menschen von der Leber metabolisiert wird, und es besteht ein Zusammenhang zwischen schwerer Leberfunktionsstörung und Colchicin-Toxizität. Die hepatische Clearance von Colchicin kann erheblich reduziert sein, und die Plasma-Halbwertzeit kann bei Patienten mit chronischer Leberfunktionsstörung verlängert sein. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Anwendung von Colxi kontraindiziert.

Colxi darf weder zusammen mit starken P-gp-Hemmern oder starken CYP3A4-Hemmern noch Patienten mit Leberfunktionsstörung verschrieben werden. Bei diesen Patienten wurde bei Einnahme von Colchicin in therapeutischen Dosen über lebensbedrohliche und tödlich verlaufene Colchicin-Toxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Hemmern und Colxi ist bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte systemische Colchicin-Exposition, einschließlich mittelschwerer Leberfunktionsstörung, zu vermeiden.

Nierenfunktion

Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen von Colchicin zu überwachen. Man weiß, dass Colchicin über die Nieren ausgeschieden wird, und es besteht ein Zusammenhang zwischen schwerer Nierenfunktionsstörung und Colchicin-Toxizität. Die Clearance von Colchicin und den zugehörigen Metaboliten im Urin kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verringert sein.

Vorsicht und regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion sind bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung geboten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Anwendung von Colxi kontraindiziert.

Colxi darf weder zusammen mit starken P-gp-Hemmern oder starken CYP3A4-Hemmern noch Patienten mit Nierenfunktionsstörung verschrieben werden. Die gleichzeitige Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Hemmern und Colxi ist bei Patienten mit Risikofaktoren für eine erhöhte systemische Colchicin-Exposition, einschließlich mittelschwerer Nierenfunktions-störung, zu vermeiden.

Überempfindlichkeit

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose, Maltodextrin (Glucose) und Invertzucker. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Gebärfähige Frauen / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Angesichts des Wirkmechanismus von Colchicin müssen gebärfähige Frauen während der Behandlung mit Colxi und mindestens einen Monat nach dem Behandlungsende eine hochwirksame Kontrazeptionsmethode anwenden. Männer dürfen während der Therapie mit Colxi und mindestens drei Monate nach der letzten Dosis kein Kind zeugen.

Andere Vorsichtsmaßnahmen

Daten aus klinischen Prüfungen zeigten bei mit Colchicin behandelten Patienten eine Tendenz für ein erhöhtes Risiko von Todesfällen nicht-kardiovaskulärer Ursache. Auch wenn kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Colchicin-Therapie und nicht-kardiovaskulärem Tod festgestellt wurde, ist bei mit Colchicin behandelten Patienten Vorsicht geboten, wenn diese chronische koronare Herzerkrankungen und Komorbiditäten, welche potenziellen Mortalitätsursachen zugrunde liegen können, haben. Der potenzielle Nutzen ist gegen Risiken abzuwägen und Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome einer Toxizität zu überwachen.