

Colchicin (Prophylaxe ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse nach Myokardinfarkt)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of several colored segments. The central segment is dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white, uppercase letters. Other segments are in shades of blue and grey.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-16

Version: 1.0

Stand: 28.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2256

DOI: 10.60584/A26-16

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Colchicin (Prophylaxe ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse nach Myokardinfarkt) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.02.2026

Interne Projektnummer

A26-16

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-16>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Colchicin (Prophylaxe ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse nach Myokardinfarkt); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-16>.

Schlagwörter

Colchicin, Koronararterienkrankung, Myokardinfarkt, Nutzenbewertung, NCT02551094

Keywords

Colchicine, Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction, Benefit Assessment, NCT02551094

Medizinisch-fachliche Beratung

- Birke Schneider, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Anna-Lena Firle
- Lisa Junge
- Torben Lütkehermölle
- Daniela Preukschat
- Annette Pusch-Klein
- Dorothea Sow
- Corinna ten Thoren
- Frank Weber

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt zusätzlich zu Standardtherapien.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Colchicin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2026 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schneider, Birke	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.17
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.38
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.38
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.44
I 4.3 Ergebnisse	I.46
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.50
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.51
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.51
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.53
I 6 Literatur	I.56
I Anhang A Suchstrategien.....	I.59
I Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, qualifizierende Ereignisse)	I.60
I Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, primärer kombinierter Endpunkt)	I.61
I Anhang D Kaplan-Meier-Kurven.....	I.63
I Anhang E Kaplan-Meier-Kurven zu ergänzend dargestellten Endpunkten.....	I.68
I Anhang F Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.70
I Anhang G Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.71

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Colchicin	I.8
Tabelle 3: Colchicin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Colchicin	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie...	I.19
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie...	I.20
Tabelle 8: Angaben zur Begleitbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie.....	I.23
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie...	I.32
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.33
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.36
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.37
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.39
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	I.45
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.47
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.48
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie	I.52

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie	I.53
Tabelle 19: Colchicin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.55
Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.60
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie...	I.61
Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.62
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	I.70

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT.....	1.63
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT.....	1.63
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente kardiovaskulärer Tod des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT.....	1.64
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT.....	1.65
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente reanimierter Herzstillstand (nicht tödlich) des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT	1.66
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente akuter Myokardinfarkt (nicht tödlich) des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT	1.67
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (primärer kombinierter Endpunkt; ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT.....	1.68
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert (nicht tödlich) des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (primärer kombinierter Endpunkt; ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT.....	1.69

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes-Enzym
DAPT	dual antiplatelet therapy (duale antithrombozytäre Therapie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1 (Glukagonähnliches Peptid 1)
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
P2Y ₁₂	P2Y-Purinozeptor-12
PCI	perkutane Koronarintervention
PCSK-9	Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Colchicin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Colchicin zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Colchicin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
zusätzlich zu Standardtherapien zur Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	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 ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird davon ausgegangen, dass die Akutbehandlung des akuten Myokardinfarktes mittels aortokoronarer Bypass-Operation bzw. perkutaner Koronarintervention nicht vom geplanten Anwendungsgebiet umfasst ist. ▫ Die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt umfasst laut Leitlinien eine DAPT mit ASS und Ticagrelor, ASS und Prasugrel bzw. ASS und Clopidogrel. Die Leitlinien und Fachgesellschaften / AkdÄ scheinen dem Wirkstoff Clopidogrel einen nachgeordneten Stellenwert zuzusprechen (z. B. nur bei einem hohem Blutungsrisiko oder nur bei zusätzlicher Gabe eines oralen Antikoagulans). Die DAPT wird in den Leitlinien und seitens der Fachgesellschaften sowie der AkdÄ über eine Dauer von 12 Monaten empfohlen, wobei bei einem erhöhtem Blutungsrisiko nach Einschätzung des Arztes bzw. der Ärztin die Gabe auf 1 bis 3 Monate reduziert werden kann. Im Anschluss an die DAPT folgt eine SAPT mit ASS. Die Gabe einer SAPT ist nur im Einzelfall angezeigt und kommt als langfristige Sekundärprävention nach Myokardinfarkt erst nach Beendigung der DAPT infrage. Darüber hinaus umfasst die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt in der Regel eine einjährige Therapie mit einem Betarezeptorenblocker, eine lipidsenkende Therapie (im Regelfall mit einem Statin) sowie die optimale Einstellung sämtlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. die adäquate Therapie bestehender Begleiterkrankungen (u. a. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus). ▫ Eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation (z. B. mit Lipidsenkern, Betarezeptorenblockern, RAS-Inhibitoren, Aldosteronantagonisten, Antidiabetika) an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapie-Initiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome / bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. <p>AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; ASS: Acetylsalicylsäure; DAPT: duale antithrombozytäre Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Renin-Angiotensin-System; SAPT: einfache antithrombozytäre Therapie</p>	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens sind im vorliegenden Anwendungsgebiet randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer ereignisgesteuerten Studiendauer zu bevorzugen. Für die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden dennoch RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen zugrunde gelegt.

Studienpool und Studiendesign

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Colchicin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie zur Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt wird die Studie COLCOT herangezogen.

Studie COLCOT

Die Studie COLCOT ist eine doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem dokumentierten, weniger als 30 Tage zurückliegenden akuten Myokardinfarkt. Vor Studieneinschluss mussten alle geplanten perkutanen Revaskularisationsmaßnahmen, die mit dem qualifizierenden Myokardinfarkt assoziiert waren, abgeschlossen sein.

In die Studie wurden insgesamt 4745 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Colchicin (N = 2366) oder Placebo (N = 2379) zugeteilt. Die Behandlung mit Colchicin entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Zusätzlich sollten alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Studienprotokoll, sofern eine entsprechende Begleiterkrankung bestand, eine Standardtherapie für Dyslipidämie, Hypertonie, Angina pectoris sowie Diabetes mellitus nach Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes erhalten. Grundsätzlich sollte die Begleitbehandlung während der Studie stabil gehalten werden.

Primärer Endpunkt der Studie ist ein kombinierter Endpunkt, der die Komponenten kardiovaskulärer Tod, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall, reanimierter Herzstillstand und dringende Krankenhauseinweisung aufgrund von Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erforderte, umfasst. Weiterhin wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Dauer der Studie COLCOT war ereignisgesteuert und das Studienende nach dem Auftreten von 301 Ereignissen des primären Endpunkts geplant.

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt (28.08.2019) herangezogen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Studie COLCOT sollten gemäß Einschlusskriterien alle Patientinnen und Patienten nach Myokardinfarkt gemäß nationalen Leitlinien behandelt werden. Dies schließt gemäß Einschlusskriterien eine antithrombozytäre Therapie, Statine, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System(RAAS)-Inhibitoren (vorzugsweise Angiotensin-konvertierendes-Enzym[ACE]-Hemmer) und Betablocker, sofern angezeigt, ein. Zudem sollten die Patientinnen und Patientinnen während der Studie nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes, sofern eine

entsprechende Begleiterkrankung bestand, eine Standardtherapie zur Behandlung von Dyslipidämie, Bluthochdruck, Angina pectoris und Diabetes mellitus erhalten. Grundsätzlich sollte die Begleitbehandlung während der Studie stabil bleiben. Allerdings fanden im Studienverlauf auch Anpassungen der Begleittherapie statt.

Die in der Studie COLCOT eingesetzten Begleitbehandlungen bilden überwiegend die Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt sowie zur Behandlung ggf. bestehender Begleiterkrankungen wie z. B. Dyslipidämie, Hypertonie, Herzinsuffizienz und entsprechender Begleitsymptome ab, auch wenn zur Beurteilung Angaben zu Laborwerten wie Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Wert und Blutdruck fehlen. Zudem war bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine leitliniengerechte Behandlung mit einem Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT-2)-Inhibitor oder einem Glukagonähnliches-Peptid-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten nicht gewährleistet, der Anteil dieser Patientinnen und Patienten macht jedoch nur einen vergleichsweise geringen Anteil der gesamten Studienpopulation aus.

Trotz bestehender Unsicherheiten ist nicht davon auszugehen, dass die Begleitbehandlung bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten in der Studie nicht adäquat gewesen ist. Die Studie COLCOT wird in der vorliegenden Datensituation daher trotz der beschriebenen Unsicherheiten zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Unsicherheiten werden bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COLCOT als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten, für die geeignete Daten vorliegen, wird als niedrig eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In der vorliegenden Nutzenbewertung können auf Basis der Informationen aus der Studie COLCOT zunächst maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Es liegen jedoch verschiedene Aspekte vor, welche die Aussagesicherheit der Studie COLCOT einschränken.

Die eingesetzten Begleitbehandlungen bilden zwar überwiegend die Leitlinienempfehlungen ab, es war jedoch nicht bei allen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine leitliniengerechte Behandlung gewährleistet. Zusätzlich bestehen Unsicherheiten aufgrund fehlender Angaben zu Laborparametern wie LDL-C-Wert und Blutdruck sowie detaillierte Angaben zur Therapieanpassung (Therapieinitiierung, -wechsel und Dosisanpassungen) im Studienverlauf.

Des Weiteren können die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden, weil für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) keine geeigneten Daten vorliegen. Eine Abwägung potenziell vorliegender positiver und negativer Effekte ist daher nur eingeschränkt möglich.

Aufgrund dieser Einschränkungen können basierend auf den Ergebnissen der Studie COLCOT für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis

Für den Endpunkt schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

In der vorliegenden, besonderen Datensituation wird ein Zusatznutzen aus der Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) abgeleitet: Für die Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Für alle anderen Teilkomponenten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, aber eine Punktschätzung auf der gleichen Seite des Nulleffekts wie bei der Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich).

Instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienzereignisse und symptomatisches Vorhofflimmern

Für die Endpunkte instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienzereignisse und Vorhofflimmern liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie COLCOT wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwerwiegende Blutungen

Für den Endpunkt schwerwiegende Blutungen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Colchicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Dieser betrifft die Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse. Der Effekt ist nicht quantifizierbar, da zwar anzunehmen ist, dass tödliche Schlaganfälle den Effekt nicht gänzlich infrage stellen, aber dennoch eine Unsicherheit über die Größe des Effektes für den zu bevorzugenden Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) verbleibt. Zudem ist anzumerken, dass die Ereignisanteile für die Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) bei einer studienarmübergreifenden medianen Beobachtungsdauer von 22,6 Monaten sehr gering sind. Für die Endpunkte instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienzereignisse, symptomatisches Vorhofflimmern, SUEs, Abbruch wegen UEs und schwerwiegende Blutungen liegen keine geeigneten Daten vor. Jedoch deuten sich für die Nebenwirkungen auf Basis der verfügbaren Informationen keine negativen Effekte an. Auch für das spezifische UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daten zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Zusammenfassend gibt es für die Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Colchicin + optimierte Standardtherapie gegenüber einer optimierten Standardtherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Colchicin.

Tabelle 3: Colchicin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
zusätzlich zu Standardtherapien zur Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	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 ^b	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird davon ausgegangen, dass die Akutbehandlung des akuten Myokardinfarktes mittels aortokoronarer Bypass-Operation bzw. perkutaner Koronarintervention nicht vom geplanten Anwendungsgebiet umfasst ist. ▫ Die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt umfasst laut Leitlinien eine DAPT mit ASS und Ticagrelor, ASS und Prasugrel bzw. ASS und Clopidogrel. Die Leitlinien und Fachgesellschaften / AkdÄ scheinen dem Wirkstoff Clopidogrel einen nachgeordneten Stellenwert zuzusprechen (z. B. nur bei einem hohem Blutungsrisiko oder nur bei zusätzlicher Gabe eines oralen Antikoagulans). Die DAPT wird in den Leitlinien und seitens der Fachgesellschaften sowie der AkdÄ über eine Dauer von 12 Monaten empfohlen, wobei bei einem erhöhtem Blutungsrisiko nach Einschätzung des Arztes bzw. der Ärztin die Gabe auf 1 bis 3 Monate reduziert werden kann. Im Anschluss an die DAPT folgt eine SAPT mit ASS. Die Gabe einer SAPT ist nur im Einzelfall angezeigt und kommt als langfristige Sekundärprävention nach Myokardinfarkt erst nach Beendigung der DAPT infrage. Darüber hinaus umfasst die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt in der Regel eine einjährige Therapie mit einem Betarezeptorenblocker, eine lipidsenkende Therapie (im Regelfall mit einem Statin) sowie die optimale Einstellung sämtlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. die adäquate Therapie bestehender Begleiterkrankungen (u. a. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus). ▫ Eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation (z. B. mit Lipidsenkern, Betarezeptorenblockern, RAS-Inhibitoren, Aldosteronantagonisten, Antidiabetika) an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapie-Initiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome / bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. <p>AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; ASS: Acetylsalicylsäure; DAPT: duale antithrombozytäre Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Renin-Angiotensin-System; SAPT: einfache antithrombozytäre Therapie</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Colchicin zusätzlich zu einer optimierten Standardtherapie im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Colchicin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
zusätzlich zu Standardtherapien zur Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	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 ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird davon ausgegangen, dass die Akutbehandlung des akuten Myokardinfarktes mittels aortokoronarer Bypass-Operation bzw. perkutaner Koronarintervention nicht vom geplanten Anwendungsgebiet umfasst ist. ▫ Die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt umfasst laut Leitlinien eine DAPT mit ASS und Ticagrelor, ASS und Prasugrel bzw. ASS und Clopidogrel. Die Leitlinien und Fachgesellschaften / AkdÄ scheinen dem Wirkstoff Clopidogrel einen nachgeordneten Stellenwert zuzusprechen (z. B. nur bei einem hohem Blutungsrisiko oder nur bei zusätzlicher Gabe eines oralen Antikoagulans). Die DAPT wird in den Leitlinien und seitens der Fachgesellschaften sowie der AkdÄ über eine Dauer von 12 Monaten empfohlen, wobei bei einem erhöhtem Blutungsrisiko nach Einschätzung des Arztes bzw. der Ärztin die Gabe auf 1 bis 3 Monate reduziert werden kann. Im Anschluss an die DAPT folgt eine SAPT mit ASS. Die Gabe einer SAPT ist nur im Einzelfall angezeigt und kommt als langfristige Sekundärprävention nach Myokardinfarkt erst nach Beendigung der DAPT infrage. Darüber hinaus umfasst die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt in der Regel eine einjährige Therapie mit einem Betarezeptorenblocker, eine lipidsenkende Therapie (im Regelfall mit einem Statin) sowie die optimale Einstellung sämtlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. die adäquate Therapie bestehender Begleiterkrankungen (u. a. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus). ▫ Eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation (z. B. mit Lipidsenkern, Betarezeptorenblockern, RAS-Inhibitoren, Aldosteronantagonisten, Antidiabetika) an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapie-Initiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome / bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. <p>AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; ASS: Acetylsalicylsäure; DAPT: duale antithrombozytäre Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Renin-Angiotensin-System; SAPT: einfache antithrombozytäre Therapie</p>	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens sind im vorliegenden Anwendungsgebiet randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer ereignisgesteuerten Studiendauer zu bevorzugen. Für die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden dennoch RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen zugrunde gelegt. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Colchicin (Stand zum 16.01.2026)
- bibliografische Recherche zu Colchicin (letzte Suche am 16.01.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Colchicin (letzte Suche am 16.01.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Colchicin (letzte Suche am 19.01.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Colchicin (letzte Suche am 19.03.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU stuft neben der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie COLCOT die Studien CLEAR SYNERGY [2], COLOCT [3], „Evaluation of the effect of Colchicine in the patients with Acute Coronary Syndrome“ [4] sowie „Colchicine use in heart attack patients after percutaneous coronary stenting“ [5] als relevant ein und schließt diese in seinen Studienpool ein. Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU jedoch ausschließlich die zulassungsbegründende Studie COLCOT heran. Die Nichtberücksichtigung der anderen 4 Studien begründet er damit, dass die untersuchte Studienpopulation jeweils nur teilweise in das Anwendungsgebiet von Colchicin falle. Für die jeweilige relevante Teilpopulation lägen weder Daten noch ein Zugang zu patientenindividuellen Daten vor, anhand derer patientenrelevante Endpunkte und die in der Verfahrensordnung geforderten Auswertungen zu Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation nachberechnet werden können.

Auf Basis der vorliegenden Informationen zu den Studien CLEAR SYNERGY, COLOCT, „Evaluation of the effect of Colchicine in the patients with Acute Coronary Syndrome“ sowie „Colchicine use in heart attack patients after percutaneous coronary stenting“ ist nicht prüfbar, ob die Begleitbehandlung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4) entspricht. Die Relevanz der 4 Studien kann daher nicht abschließend beurteilt werden, womit die Studien abweichend vom pU als potenziell relevant für die Nutzenbewertung eingestuft werden. Dies hat keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
COLCOT	ja	nein	ja	ja [6]	ja [7,8]	ja [9,10]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Neben der Studie COLCOT umfasst der Studienpool des pU auch die Studien CLEAR SYNERGY, COLOCT, „Evaluation of the effect of Colchicine in the patients with Acute Coronary Syndrome“ sowie „Colchicine use in heart attack patients after percutaneous coronary stenting“. Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens dennoch ebenfalls ausschließlich die Studie COLCOT heran (siehe Abschnitt I 3).

Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
COLCOT	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit dokumentiertem akutem Myokardinfarkt ^b (≤ 30 Tage vor Studieneinschluss)	Colchicin + optimierte Standardtherapie (N = 2366) Placebo + optimierte Standardtherapie (N = 2379)	Screening: bis zu 14 Tage ^c vor Randomisierung / Therapiebeginn Behandlung: ereignisgesteuerte Studie, Studienende nach dem Erreichen von 301 Ereignissen im primären Endpunkt	167 Studienzentren in Argentinien, Chile, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Kolumbien, Libanon, Portugal, Spanien, Tunesien, Vereinigtes Königreich 12/2015–07/2019 Datenschnitte: 12.07.2018 (Interimsanalyse ^d) 28.08.2019 (finale Analyse ^e)	primär: kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, reanimiertem Herzstillstand, akutem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder dringender Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erforderte sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Alle geplanten perkutanen Revaskularisationsmaßnahmen im Zusammenhang mit dem qualifizierenden Myokardinfarkt mussten abgeschlossen sein. Schlecht kontrollierte Erkrankungen (z. B. eine Herzinsuffizienz der Klasse III-IV nach NYHA, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35 % oder ein erlittener Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate) oder eine geplante oder innerhalb der letzten 3 Jahren durchgeführte Koronararterien-Bypassoperation führten zum Ausschluss. Ausgeschlossen waren zudem Patientinnen und Patienten mit Typ 2-Index-Myokardinfarkt, hämodynamischer Instabilität oder einem kardiogenen Schock.</p> <p>c. Die Visite für Screening und Randomisierung konnte am gleichen Tag stattfinden.</p> <p>d. präspezifiziert nach Erreichen von ≈ 50 % der geplanten Ereignisse des primären Endpunkts (ca. 150 Ereignisse; bestätigt durch ein Clinical Endpoint Committee)</p> <p>e. präspezifiziert nach ≥ 301 Ereignissen des primären Endpunkts; bestätigt durch ein Clinical Endpoint Committee</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PCI: Perkutane Koronarintervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Intervention	Vergleich
COLCOT	Colchicin 0,5 mg 1-mal täglich, oral + optimierte Standardtherapie	Placebo 1-mal täglich, oral + optimierte Standardtherapie
Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung im Falle von UEs oder Sicherheitsbedenken erlaubt^a 		
Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie nach Myokardinfarkt gemäß nationalen Leitlinien inkl. antithrombozytärer Therapie, Statinen, RAAS-Inhibitoren (bevorzugt ACE-Hemmer) und Betablockern, sofern indiziert ▪ Standardtherapie von Dyslipidämie, Hypertonie, Angina pectoris sowie Diabetes mellitus, nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers, sofern eine entsprechende Begleiterkrankung bestand ▪ die Begleitbehandlung sollte während der Studie möglichst stabil fortgeführt werden 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Prüfpräparate ≤ 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger war) vor Screening 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Colchicin zur Behandlung anderer Indikationen (Gicht, familiäres Mittelmeerfieber) ▪ Erythromycin ▪ Clarithromycin ▪ chronische Gabe systemischer Steroide (oral oder i. v.) ▪ > 750 ml Grapefruitsaft täglich 		
a. Vor einem Therapieabbruch oder zur Bestimmung der angemessenen Dosisreduktion sollte die Prüferin / der Prüfer Rücksprache mit dem medizinischen Monitor halten.		
ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; i. v.: intravenös; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Studie COLCOT ist eine doppelblinde, placebokontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem dokumentierten, weniger als 30 Tage zurückliegenden akuten Myokardinfarkt. Vor Studieneinschluss mussten alle geplanten perkutanen Revaskularisationsmaßnahmen, die mit dem qualifizierenden Myokardinfarkt assoziiert waren, abgeschlossen sein. Zudem sollten die Patientinnen und Patienten eine den nationalen Leitlinien folgende Behandlung, einschließlich einer antithrombozytären Therapie, Statinen, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System(RAAS)-Inhibitoren (bevorzugt Angiotensin-konvertierendes-Enzym[ACE]-Hemmer) und Betablocker, sofern angezeigt, erhalten. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Typ 2-Index-Myokardinfarkt (sekundär durch ischämisches Ungleichgewicht), hämodynamischer Instabilität oder einem kardiogenen Schock. Gleiches galt für Patientinnen und Patienten mit einer nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers schlecht kontrollierten Erkrankung wie z. B. einer Herzinsuffizienz der Klasse III-IV gemäß New-York-Heart-Association-Klassifikation, einer

linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 35 % oder einem Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer geplanten oder weniger als 3 Jahre zurückliegenden Koronararterien-Bypassoperation.

In die Studie wurden insgesamt 4745 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Colchicin (N = 2366) oder Placebo (N = 2379) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum.

Die Behandlung mit Colchicin entsprach den Vorgaben der Fachinformation [11]. Zusätzlich sollten alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß Studienprotokoll, sofern eine entsprechende Begleiterkrankung bestand, eine Standardtherapie für Dyslipidämie, Hypertonie, Angina pectoris sowie Diabetes mellitus nach Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes erhalten. Grundsätzlich sollte die Begleitbehandlung während der Studie stabil gehalten werden.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt, der die Komponenten kardiovaskulärer Tod, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall, reanimierter Herzstillstand und dringende Krankenhauseinweisung aufgrund von Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erforderte, umfasst. Weiterhin wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Dauer der Studie COLCOT war ereignisgesteuert und das Studienende nach dem Auftreten von 301 Ereignissen des primären Endpunkts geplant. Bei einem vorzeitigen Therapieabbruch wurden die Patientinnen und Patienten dazu ermutigt, weiterhin an den Studienvisiten teilzunehmen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 festgelegt.

In der Studie COLCOT sollten, wie bereits beschrieben, gemäß Einschlusskriterien alle Patientinnen und Patienten nach Myokardinfarkt gemäß nationalen Leitlinien behandelt werden. Dies schließt gemäß Einschlusskriterien eine antithrombozytäre Therapie, Statine, RAAS-Inhibitoren (vorzugsweise ACE-Hemmer) und Betablocker, sofern angezeigt, ein. Zudem sollten die Patientinnen und Patientinnen während der Studie nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes, sofern eine entsprechende Begleiterkrankung bestand, eine Standardtherapie zur Behandlung von Dyslipidämie, Bluthochdruck, Angina pectoris und

Diabetes mellitus erhalten. Grundsätzlich sollte die Begleitbehandlung während der Studie stabil bleiben.

Der pU macht in Modul 4 A keine Angaben zu den in der Studie COLCOT eingesetzten Begleitbehandlungen zu Studienbeginn und keine detaillierten Angaben zu den eingesetzten Begleitbehandlungen im Studienverlauf (er gibt lediglich an, dass im Studienverlauf 99,8 % der Studienpopulation Antithrombotika, 99,3 % Lipidmodifikatoren, 88,9 % Betablocker und 86,5 % Arzneimittel zur Beeinflussung des RAAS erhalten hätten). Allerdings liegen entsprechende Angaben im Studienbericht vor. Grundsätzlich sollten gemäß Studienprotokoll Begleittherapien während der Studie stabil beibehalten werden. Jedoch fanden im Studienverlauf auch Anpassungen der Begleittherapie statt. Aus den vorliegenden Angaben geht aber nicht hervor, ob es sich bei den Anpassungen um die Initiierung einer neuen Therapie oder um die Anpassung einer bestehenden Therapie (Wirkstoffwechsel) handelt. Zudem sind keine Angaben zur jeweils eingesetzten Dosierung sowie zu Dosisanpassungen (Dosiserhöhung / -reduktion) verfügbar, weder zum Zeitpunkt der Randomisierung noch im Studienverlauf.

Tabelle 8 zeigt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Begleitbehandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung sowie im Studienverlauf.

Tabelle 8: Angaben zur Begleitbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Begleitbehandlung zu Randomisierung, n (%)		Patientinnen und Patienten mit Begleitbehandlung im Studienverlauf, n (%)	
	Colchicin + optimierte Standardtherapie N = 2366	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2379	Colchicin + optimierte Standardtherapie N = 2366	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2379
COLCOT				
Gesamt	2343 (99,0)	2338 (98,3)	2366 (100)	2379 (100)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	1762 (74,5)	1785 (75,0)	2042 (83,6)	2062 (86,7)
ACE-Hemmer	1447 (61,2) ^a	1442 (60,6) ^a	k. A.	k. A.
antithrombozytäre Therapie	2307 (97,5)	2299 (96,6)	2362 (99,8)	2375 (99,8)
Acetylsalicylsäure	2266 (95,8) ^a	2243 (94,3) ^a	k. A.	k. A.
P2Y ₁₂ -Antagonisten	2210 (93,4) ^a	2207 (92,8) ^a	k. A.	k. A.
Clopidogrel	765 (32,3) ^a	767 (32,2) ^a	k. A.	k. A.
Prasugrel	206 (8,7) ^a	179 (7,5) ^a	k. A.	k. A.
Ticagrelor	1239 (52,4)	1261 (53,0)	k. A.	k. A.
Betablocker	1882 (79,5)	1846 (77,6)	2116 (89,4)	2101 (88,3)
Calciumkanalblocker	263 (11,1)	241 (10,1)	454 (19,2)	461 (19,4)
bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren ^b	560 (23,7) ^a	580 (24,4) ^a	k. A.	k. A.
Diuretika	280 (11,8)	320 (13,5)	477 (20,2)	500 (21,0)
Antidiabetika	400 (16,9)	443 (18,6)	486 (20,5)	516 (21,7)
Metformin	327 (13,8) ^a	338 (14,2) ^a	k. A.	k. A.
GLP-1-Rezeptoragonisten	9 (< 1) ^a	15 (< 1) ^a	k. A.	k. A.
SGLT-2-Inhibitoren	33 (1,4) ^a	30 (1,3) ^a	k. A.	k. A.
Insulin	144 (6,1) ^a	167 (7,0) ^a	k. A.	k. A.
Therapien, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	2211 (93,4)	2216 (93,1)	2346 (99,2)	2366 (99,5)
Statine	2199 (92,9) ^a	2211 (92,9) ^a	k. A.	k. A.
Ezetimib	98 (4,1)	100 (4,2)	k. A.	k. A.
PCSK-9-Hemmer	0 (0) ^a	1 (<1) ^a	k. A.	k. A.
a. eigene Berechnungen, Aufsummierung verschiedener Wirkstoffe und / oder Wirkstoffsalze, einschließlich Kombinationspräparaten				
b. umfasst Molsidomin, Nicorandil und organische Nitrate				
ACE: Angiotensin-konvertierendes-Enzym; GLP-1: Glukagonähnliches Peptid 1; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; P2Y ₁₂ : P2Y-Purinozeptor 12; PCSK-9: Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT-2: Natrium/Glukose-Cotransporter-2				

Nachfolgend wird die Gabe der in der Studie COLCOT verabreichten Begleitmedikation (Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt und Behandlung von ggf. vorliegenden Begleiterkrankungen [u. a. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus]) beschrieben und eingeordnet, ob sie der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4) entspricht. In der Studie COLCOT wurden vorherige Begleiterkrankungen bzw. die Vorgeschichte einer Begleiterkrankung in der Screening-Visite erfasst. Es ist unklar, ob die Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses weiterhin bestanden oder in der Vergangenheit lagen. Grundsätzlich ist jedoch davon auszugehen, dass Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet weiterhin bestanden. Für die Prüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird daher angenommen, dass es sich jeweils um eine zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestehende Begleitbehandlung handelt.

Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt

Antithrombozytäre Therapie

Eine 12-monatige duale antithrombozytäre Therapie (DAPT), bestehend aus einem oralen P2Y₁₂-Purinozeptor-12(P2Y₁₂)-Rezeptorantagonist zusätzlich zu Acetylsalicylsäure, stellt gemäß Leitlinie die Standardtherapie nach einem akuten Koronarsyndrom dar [12,13]. Die Wahl des P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten richtet sich dabei teilweise nach der antithrombozytären Vorbehandlung sowie der Behandlungsstrategie. Während der Einsatz von Prasugrel bei P2Y₁₂-Rezeptorantagonist-naiven Patientinnen und Patienten nach einer perkutanen Koronarintervention (PCI) empfohlen wird, ist die Empfehlung von Ticagrelor unabhängig von der Behandlungsstrategie. Clopidogrel wird nur dann für eine 12-monatige DAPT empfohlen, wenn Prasugrel und Ticagrelor nicht zur Verfügung stehen, nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind. Außerdem kann Clopidogrel bei älteren Patientinnen und Patienten (typischerweise definiert als über 70 bis 80 Jahre) erwogen werden. An die DAPT schließt im Allgemeinen eine Acetylsalicylsäure-Monotherapie an, alternativ kann eine Monotherapie mit einem P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten erwogen werden [12,13].

Zur Verringerung des Blutungsrisikos kann die Dauer der DAPT gemäß Leitlinienempfehlungen [12,13] auf 3 oder 6 Monate reduziert werden, gefolgt von einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure oder einem P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten. Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko kann darüber hinaus eine Verkürzung der DAPT auf 1 Monat erwogen werden. Eine andere Möglichkeit zur Verringerung des Blutungsrisikos ist die Deeskalation der DAPT durch eine Umstellung von Ticagrelor oder Prasugrel auf Clopidogrel. Bei Patientinnen und Patienten mit einer zusätzlichen Indikation für eine orale Antikoagulation wird gemäß Leitlinie eine antithrombozytäre Dreifachtherapie bestehend aus einem oralen Antikoagulans zuzüglich DAPT für die Dauer von 1 Woche (Standardtherapie) bis 1 Monat (Strategie zur Verringerung des Ischämierisikos) empfohlen. Daran sollte für eine Dauer von bis zu 12 Monaten eine Kombinationstherapie aus Antikoagulans und

antithrombozytärer Monotherapie anschließen, gefolgt von einer Antikoagulans-Monotherapie. Die Verwendung von Ticagrelor oder Prasugrel als Teil einer antithrombozytären Dreifachtherapie wird nicht empfohlen.

Für Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 1 bei Männern und ≥ 2 bei Frauen wird gemäß Leitlinien [12,13] nach einem akutes-Koronarsyndrom-Ereignis eine duale antithrombozytäre Therapie mit einem neuen oralen Antikoagulans und einer oralen antithrombozytären Therapie (vorzugsweise Clopidogrel) für bis zu 12 Monate empfohlen. Der CHA₂DS₂-VASc-Score wird zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos herangezogen und berücksichtigt Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten.

In der Studie COLCOT haben zum Zeitpunkt der Randomisierung entsprechend der Leitlinienempfehlungen mindestens 88 % der Patientinnen und Patienten eine Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure und einem P2Y₁₂-Rezeptorantagonist erhalten, maximal waren es 93 % (siehe Tabelle 8). Aus den Angaben im Studienbericht lässt sich nicht ableiten, wie groß die jeweiligen Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Neuinitiierung oder einem Wirkstoffwechsel im Studienverlauf sind. Gemäß der Publikation Tardif et al. [10] betrug der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen Acetylsalicylsäure bzw. ein anderer antithrombozytärer Wirkstoff (nicht näher spezifiziert) eingesetzt wurde, im Studienverlauf allerdings rund 99 % bzw. 98 %. In beiden Studienarmen wurde zu Studienbeginn bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten Ticagrelor eingesetzt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Clopidogrel betrug jeweils 32 %, während Prasugrel nur selten eingesetzt wurde (< 10 % in beiden Studienarmen). Vor dem Hintergrund, dass mindestens 93 % der Patientinnen und Patienten eine mit dem Index-Myokardinfarkt assoziierte PCI erhalten haben und für diese Population gemäß Leitlinie die Gabe von Ticagrelor oder Prasugrel empfohlen wird, erscheint der Anteil an Prasugrel gering. Basierend auf den vorliegenden Angaben ist keine Einschätzung möglich, ob zumindest bei einem Teil der mit Clopidogrel behandelten Patientinnen und Patienten die Indikation für eine Behandlung mit einem der beiden potenteren P2Y₁₂-Inhibitoren Ticagrelor oder Prasugrel bestand. Weiterhin liegen keine Informationen zur Dauer der DAPT, zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Indikation für eine Deeskalation der DAPT und zum Anteil derjenigen, bei denen eine Deeskalation vorgenommen wurde, vor. Unter der Annahme, dass es sich bei den Therapieanpassungen im Studienverlauf um Neuinitiierungen bei Patientinnen und Patienten handelt, die zuvor kein Clopidogrel erhalten haben, stieg der Anteil an verabreichtem Clopidogrel im Studienverlauf in beiden Studienarmen um jeweils rund 13 % an. Es ist zumindest nicht auszuschließen, dass zumindest bei einem Teil der Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine Deeskalation stattgefunden hat.

Trotz bestehender Unsicherheiten bezüglich des vergleichsweise häufigen Einsatzes von Clopidogrel und fehlenden Angaben zur Dauer der DAPT einschließlich potenzieller

Deeskalationsstrategien zur Verringerung des Blutungsrisikos gibt es keinen Hinweis, dass die antithrombozytäre Therapie in der Studie bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten nicht adäquat war.

Lipidsenkende Therapie

Gemäß Leitlinienempfehlungen sollten Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne bisherige lipidsenkende Therapie und Patientinnen und Patienten mit niedrigpotentem / niedrig dosiertem Statin ungeachtet des LDL-C-Werts eine Behandlung mit einem hochpotenten hochdosierten Statin erhalten [12,13]. Wird 4 bis 6 Wochen nach dem Index-Krankenhausaufenthalt durch die Statin-Behandlung in der höchstverträglichen Dosis der LDL-C-Wert 1,4 mmol/l oder 55 mg/dl nicht unterschritten, ist eine Kombinationstherapie bestehend aus einem Statin und Ezetimib angezeigt. Wird der Zielwert auch unter der Kombinationstherapie nach weiteren 4 bis 6 Wochen nicht erreicht, soll zusätzlich ein Proprotein-Convertase-Subtilisin-Kexin-Type-9(PCSK9)-Inhibitor verabreicht werden. Bei Patientinnen und Patienten, die bereits vor dem Index-Krankenhausaufenthalt eine lipidsenkende Therapie bestehend aus einem höchstverträglichen Statin oder höchstverträglichem Statin und Ezetimib erhalten haben, sollte die lipidsenkende Therapie entsprechend intensiviert werden, sofern die oben genannten Schwellenwerte nicht unterschritten werden. Bei einem wiederkehrenden Ereignis kann zudem ein LDL-C-Zielwert von < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) erwogen werden.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden bereits 93 % der Patientinnen und Patienten mit einem Statin behandelt (siehe Tabelle 8). Aus den Angaben zur Statintherapie im Studienverlauf im Studienbericht lässt sich nicht ableiten, wie groß die jeweiligen Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Neuintiierung, einem Wirkstoffwechsel oder einer Dosiserhöhung sind. Gemäß der Publikation Tardif et al. [10] erhielten in der Studie COLCOT rund 99 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein Statin. Dagegen wurde Ezetimib zu Studienbeginn nur bei wenigen Patientinnen und Patienten eingesetzt (4 %). Im Studienverlauf stieg der Anteil (unter der Annahme, dass es sich ausschließlich um Neuintiierungen handelt) in beiden Studienarmen auf 17 % an. PCSK9-Inhibitoren wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung und im Studienverlauf kaum eingesetzt (jeweils < 1 % in den beiden Studienarmen; für den Studienverlauf unter der Annahme, dass es sich ausschließlich um Neuintiierungen handelt). Es liegen weder Angaben zur eingesetzten Statin-Dosis noch zu den LDL-C-Werten (Baseline und im Studienverlauf) vor. Ohne Angaben zu den LDL-C-Werten zu Baseline und im Studienverlauf ist keine Einschätzung möglich, ob bei allen Patientinnen und Patienten die in der Leitlinie beschriebenen Zielwerte erreicht wurden und ob Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren in der Studie in ausreichendem Umfang eingesetzt wurden. Der im Studienverlauf angestiegene Einsatz von Ezetimib deutet daraufhin, dass zumindest teilweise eine Anpassung der lipidsenkenden Therapie stattgefunden hat. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass ein Monitoring der LDL-C-Werte stattfand, auch

wenn gemäß Studienprotokoll die Überprüfung des LDL-C-Werts kein Bestandteil der Visiten war.

Trotz der fehlenden LDL-C-Werte und der damit verbundenen Unsicherheit, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten ggf. eine weitere Intensivierung der lipidsenkenden Therapie angezeigt gewesen wäre, wird insgesamt davon ausgegangen, dass die in der Studie eingesetzten lipidsenkenden Therapien die Leitlinienempfehlungen hinreichend abbilden.

Betablocker

Die Leitlinien zum akuten Koronarsyndrom [12,13] empfehlen die Gabe von Betablockern bei Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom und einer reduzierten LVEF $\leq 40\%$. Darüber hinaus sollte die Behandlung aller Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom unabhängig von der LVEF erwogen werden. Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie zur chronischen koronaren Herzerkrankung sollte Patientinnen und Patienten nach einem Myokardinfarkt die Gabe eines Betablockers für 1 Jahr empfohlen und danach die Fortführung der Therapie reevaluiert werden [14].

In der Studie COLCOT erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung knapp 80 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen einen Betablocker (siehe Tabelle 8). Im Studienverlauf stieg der Anteil auf ca. 90 % an, wobei unklar ist, zu welchem Zeitpunkt der Studie die Initiierung der Therapie stattfand. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass der Einsatz von Betablockern in der Studie adäquat war.

RAAS-Inhibitoren

Die Leitlinien zum akuten Koronarsyndrom [12,13] empfehlen den Einsatz von ACE-Hemmern bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen, einer LVEF $\leq 40\%$, Diabetes mellitus, Hypertonie und / oder chronischer Niereninsuffizienz. Bei Unverträglichkeit sollen Angiotensin-Rezeptorblocker eingesetzt werden. Zudem werden Mineralokortikoidrezeptorantagonisten bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz, LVEF $\leq 40\%$ oder Diabetes mellitus empfohlen. In der Studie COLCOT hatten näherungsweise 2 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz in der Studienpopulation siehe Ausführungen unter Tabelle 10), 20 % einen Diabetes mellitus und rund 50 % eine Hypertonie in der Vorgeschichte. Angaben zur LVEF liegen nicht vor. Darüber hinaus sollte gemäß Leitlinie zum akuten Koronarsyndrom eine routinemäßige Behandlung mit ACE-Hemmern bei allen Patientinnen und Patienten unabhängig von der LVEF erwogen werden. In der Studie COLCOT wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung in beiden Studienarmen ca. 75 % der Patientinnen und Patienten mit einem RAAS-Inhibitor behandelt, ca. 60 % erhielten einen ACE-Hemmer (siehe Tabelle 8). Im Studienverlauf stieg der Anteil derjenigen mit RAAS-Inhibitor auf ca. 86 %

an. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass der Einsatz von RAAS-Inhibitoren in der Studie adäquat war.

Antidiabetische Therapie

In der Studie COLCOT lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus bei 20 % im Interventions- und bei 21 % im Kontrollarm. Von diesen Patientinnen und Patienten hatten 97 % bzw. 96 % einen Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Tabelle 10). Für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer kardiovaskulären Erkrankung empfehlen die Leitlinien den Einsatz eines Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT-2)-Inhibitors oder Glucagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten zusätzlich zur Standardbehandlung [15,16]. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten bezogen auf die gesamte Studienpopulation 17 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine antidiabetische Therapie, im Kontrollarm waren es 19 %. Jeweils 14 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen in der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 8) und 73 % bzw. 71 % bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu Studienbeginn erhielten eine Behandlung mit Metformin. Dagegen wurde lediglich bei ca. 1 % der gesamten Studienpopulation ein SGLT-2-Inhibitor und bei <1 % ein GLP-1-Rezeptoragonist eingesetzt. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit zu Studienbeginn bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 (446 vs. 475 Patientinnen und Patienten) erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung damit nur 2 % bzw. 3 % einen GLP-1-Rezeptoragonisten und 7 % bzw. 6 % einen SGLT-2-Inhibitor.

Unter der Annahme, dass es sich bei den Therapieanpassungen im Studienverlauf um Neuintitiierungen bei Patientinnen und Patienten handelt, die zuvor weder Metformin, einen SGLT-2-Inhibitor noch eine GLP-1-Rezeptoragonisten erhalten haben, stieg bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zum Zeitpunkt der Randomisierung der Anteil derjenigen mit Metformin-Therapie auf 98 % bzw. 96 % und mit einem SGLT-2-Inhibitor auf 22 % bzw. 20 % an. Unter derselben Annahme wurden GLP-1-Rezeptoragonisten im Studienverlauf bei 7 % bzw. 9 % bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt.

Im Studienverlauf nahm der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer antidiabetischen Therapie insgesamt zu (21 % vs. 22 % in der Gesamtpopulation). Auf Basis des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus zu Baseline ist davon auszugehen, dass bei einigen Patientinnen und Patienten mit zu Studienbeginn noch nicht bestehendem Diabetes mellitus im Studienverlauf eine solche Diagnose und eine antidiabetische Therapie initiiert wurde.

Die antidiabetische Therapie erfolgte in der Studie COLCOT bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit entsprechender Begleiterkrankung nicht entsprechend den

Leitlinienempfehlungen [15,16]. Obwohl der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 angezeigt war, wurden die beiden Therapieoptionen in der Studie nur bei einem geringen Anteil eingesetzt. Die Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die entgegen der Leitlinienempfehlungen nicht mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurden, machen jedoch nur einen vergleichsweise geringen Anteil der gesamten Studienpopulation aus. Die beschriebene Abweichung von den Leitlinienempfehlungen wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Blutdrucksendende Therapie

Die medikamentöse Behandlung von Hypertonie richtet sich nach dem Schweregrad, dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren (wie z. B. Adipositas, Tabakkonsum oder Hyperlipidämie) und Komorbiditäten (z. B. Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus) [17,18]. Bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollten bevorzugt Betablocker, RAAS-Inhibitoren und Calciumkanalblocker eingesetzt werden. Zudem sollte eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erfolgen, um die Erreichung des Therapieziels zu überprüfen. In der Studie COLCOT hatte zum Zeitpunkt der Randomisierung etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten eine Hypertonie in der Vorgeschichte. Wie zuvor beschrieben hat zum Zeitpunkt der Randomisierung die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der Studie einen Betablocker erhalten, gleiches gilt für den Einsatz von RAAS-Inhibitor (siehe Tabelle 8). Calciumkanalblocker wurden zu Randomisierung bei ca. 10 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine in den Leitlinien beschriebene Behandlung erhalten haben, nahm im Studienverlauf zu. Aufgrund fehlender Angaben zum Blutdruck (zu Baseline und im Studienverlauf), ist keine abschließende Einschätzung möglich, ob der Blutdruck bei allen Patientinnen und Patienten leitliniengerecht eingestellt war. Insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass in der Studie grundsätzlich eine adäquate Behandlung der Hypertonie gewährleistet war.

Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Die Nationale Versorgungsleitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz [19] empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit einer (mäßig) reduzierten LVEF die Gabe von RAAS-Inhibitoren, Betablockern, SGLT-2-Inhibitoren und / oder Mineralokortikoidrezeptorantagonisten. Dabei kann eine Kombinationstherapie aus bis zu 4 Substanzgruppen eingesetzt werden. Bei Patientinnen und Patienten mit erhaltener LVEF wird eine Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor empfohlen. Zu Baseline wiesen in beiden Studienarmen lediglich näherungsweise 2 % der Patientinnen und Patienten eine vorherige Herzinsuffizienz auf (zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz in der Studienpopulation siehe Ausführungen unter Tabelle 10). In der Studie wurden verschiedene in der Leitlinie empfohlene Wirkstoffe eingesetzt (siehe Tabelle 8). Es liegen keine Angaben zu spezifisch zur Behandlung der

Herzinsuffizienz eingesetzten Kombinationstherapien vor. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass in der Studie COLCOT eine adäquate Behandlung der Herzinsuffizienz gewährleistet war.

Behandlung der stabilen Angina pectoris

Zur Behandlung von Anfällen bei Patientinnen und Patienten mit stabiler Angina pectoris wird gemäß Leitlinien ein schnellwirkendes Nitrat empfohlen [14,20]. In der Studie erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung 24 % der Patientinnen und Patienten eine bedarfsorientierte vasodilatatorische Behandlung z. B mit einem organischen Nitrat. Unter der Annahme, dass es sich bei den Therapieanpassungen im Studienverlauf ausschließlich um Neuintitrierungen bei Patientinnen und Patienten handelte, die zuvor keine vasodilatatorische Therapie erhalten haben, stieg der Anteil im Studienverlauf auf 33 % an. Es liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine vasodilatatorische Therapie angezeigt war. Insgesamt wird dennoch davon ausgegangen, dass in der Studie grundsätzlich eine adäquate Behandlung der stabilen Angina pectoris gewährleistet war.

Behandlung nach einem Schlaganfall

Die abgelaufene S3-Leitlinie Schlaganfall [21] empfiehlt nach einem Schlaganfall bei Patientinnen und Patienten ohne Indikation für eine orale Antikoagulation eine antithrombozytäre Therapie mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel zur Sekundärprophylaxe. Die Entscheidung, welche Medikation gewählt wird, sollte nach individuellen klinischen Umständen und individueller Verträglichkeit getroffen werden. Nach einem nicht-schwerwiegenden Schlaganfall sollte bei Patientinnen und Patienten mit mutmaßlich erhöhtem Rezidivrisiko für eine maximale Dauer von 30 Tagen eine DAPT durchgeführt werden. Darüber hinaus sollten Patientinnen und Patienten nach einem Schlaganfall eine Statin-Therapie zur Sekundärprophylaxe erhalten.

Es liegen keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorherigem Schlaganfall vor. In der Studie hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung 2 % bzw. 3 % der Patientinnen und Patienten aus dem Interventions- bzw. Kontrollarm einen vorherigen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke. In der Studie wurden verschiedene in der Leitlinie empfohlene Wirkstoffe eingesetzt (siehe Tabelle 8). Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Behandlung Patientinnen und Patienten nach vorherigem Schlaganfall in der Studie adäquat war.

Gesunder Lebensstil

Zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie empfehlen die Leitlinien eine gesunde Lebensweise einschließlich körperlicher Bewegung, gesunder Ernährung, Gewichtsmanagement und Verzicht auf Alkohol und Nikotin [12-14,16-18,21]. Es liegen keine Informationen vor, ob in der Studie Maßnahmen zur Lebensstiländerung angeboten wurden.

Da diese allerdings grundsätzlich nicht ausgeschlossen waren, bleiben die fehlenden Angaben für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Fazit

Insgesamt liegen keine Hinweise vor, dass in der Studie COLCOT die Begleitbehandlung bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten nicht adäquat gewesen ist. Die in der Studie COLCOT eingesetzten Begleitbehandlungen bilden überwiegend die Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt sowie zur Behandlung ggf. bestehender Begleiterkrankungen wie z. B. Dyslipidämie, Hypertonie, Herzinsuffizienz und entsprechender Begleitsymptome ab, auch wenn zur Beurteilung Angaben zu Laborwerten wie LDL-C-Wert und Blutdruck fehlen. Eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (ca. 20 % der Studienpopulation) war zwar bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit entsprechender Begleiterkrankung nicht gewährleistet, der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die entgegen der Leitlinienempfehlungen nicht mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurden, macht jedoch nur einen vergleichsweise geringen Anteil der gesamten Studienpopulation aus. Die Studie COLCOT wird in der vorliegenden Datensituation daher trotz der beschriebenen Unsicherheiten zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Unsicherheiten werden bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Vorliegende Datenschnitte

Für die Studie COLCOT wurden 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt (12.07.2018): Interimsanalyse, geplant nach dem Auftreten von 50 % der geplanten 301 Ereignisse des primären Endpunkts (d. h. nach ca. 150 Ereignissen; bestätigt durch ein Clinical Endpoint Committee)
- 2. Datenschnitt (28.08.2019): finale Analyse, geplant nach dem Auftreten von 301 durch ein Clinical Endpoint Committee bestätigten Ereignissen des primären kombinierten Endpunkts

Für die Nutzenbewertung werden analog zum Vorgehen des pU die Auswertungen zum finalen Datenschnitt (28.08.2019) herangezogen.

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
COLCOT	
Mortalität	
Gesamtmortalität	bis zum Studienende oder Studienabbruch
Morbidität	
schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse ^a	bis zum Studienende oder Studienabbruch
instabile Angina pectoris	keine geeigneten Daten
schwere Herzinsuffizienzereignisse	keine geeigneten Daten
symptomatisches Vorhofflimmern	keine geeigneten Daten
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen	
UEs ^b	bis zum Studienende oder Studienabbruch
SUEs	bis zu 30 Tage nach Studienende ^c oder nach Studienabbruch
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	bis zum Studienende oder Studienabbruch
schwerwiegende Blutungen	keine geeigneten Daten
<p>a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „akuter Myokardinfarkt“, „Schlaganfall“ und „reanimierter Herzstillstand“; nach Prüfung durch ein Endpunktkomitee</p> <p>b. Es wurden lediglich UEs erfasst, die entweder als SUE eingestuft wurden, von der Prüffärztin / dem Prüfarzt als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend beurteilt wurden, das Magen-Darm-System betrafen oder von der Prüffärztin / dem Prüfarzt als klinisch signifikante Laborwertabweichungen eingestuft wurden.</p> <p>c. Ab Amendment 2 des Studienprotokolls (03.10.2017); vorher: 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Die Endpunkte wurden in der Studie COLCOT über den gesamten Studienzeitraum erhoben. Die Beobachtungszeit für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) betrug ab Amendment 2 des Studienprotokolls (03.10.2017) bis zu 30 Tage nach Studienende oder nach Studienabbruch. In den vorherigen Protokollversionen war die Beobachtungszeit für den Endpunkt SUEs systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Studienabbruch machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch dieser Endpunkt über den gesamten Zeitraum erhoben wird. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie vor Amendment 2 abgebrochen haben, ist unklar.

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie COLCOT.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Colchicin + optimierte Standardtherapie N ^a = 2366	Placebo + optimierte Standardtherapie N ^a = 2379
COLCOT		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (11)	60 (11)
Geschlecht [w / m], %	20 / 80	18 / 82
Abstammung, n (%)		
asiatisch	26 (1 ^b)	27 (1 ^b)
kaukasisch	1350 (57 ^b)	1329 (56 ^b)
kaukasisch und hispanisch oder lateinamerikanisch	17 (< 1 ^b)	18 (< 1 ^b)
hispanisch oder lateinamerikanisch	377 (16 ^b)	381 (16 ^b)
nordafrikanisch / nahöstlich	70 (3 ^b)	73 (3 ^b)
andere	10 (< 1) ^b	16 (< 1) ^b
unbekannt ^c	516 (22) ^b	535 (22) ^b
BMI [kg/m ²], MW (SD)	28,2 (4,8)	28,4 (4,7)
Index-Myokardinfarkt, n (%)		
STEMI	k. A.	k. A.
NSTEMI	k. A.	k. A.
Zeit vom Index-Myokardinfarkt bis zur Randomisierung ^d [Tage], Median [Q1; Q3]	12,0 [3,0; 23,0]	13,0 [3,0; 23,0]
mit Index- Myokardinfarkt-assoziierte PCI, n (%)		
ja	2192 (93)	2216 (93)
unbekannt	172 (7)	159 (7)
Raucher (Zigaretten/Zigarren), n (%)		
Nichtraucher	787 (33)	797 (34)
ehemaliger Raucher	871 (37)	872 (37)
Aktiver Raucher (≥ 1 Zigarette pro Tag)	708 (30)	708 (30)
Vorgeschichte eines Diabetes mellitus, n (%)	462 (20)	497 (21)
Typ 1 ^e	16 (3)	22 (4)
Typ 2 ^e	446 (97)	475 (96)
HbA1c zu Baseline	k. A.	k. A.
Vorgeschichte einer Hypertonie, n (%)	1185 (50)	1236 (52)
systolischer Blutdruck zu Baseline	k. A.	k. A.
diastolischer Blutdruck zu Baseline	k. A.	k. A.
Vorgeschichte einer Dyslipidämie (vor dem Index-Myokardinfarkt), n (%)	1029 (44)	1105 (46)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Colchicin + optimierte Standardtherapie N ^a = 2366	Placebo + optimierte Standardtherapie N ^a = 2379
Triglyceride zu Baseline	k. A.	k. A.
LDL-C zu Baseline	k. A.	k. A.
vorheriger Myokardinfarkt, n (%)	370 (16)	397 (17)
vorheriger Schlaganfall/vorherige transitorische ischämische Attacke, n (%)	55 (2)	67 (3)
vorherige Herzinsuffizienz, n (%) ^f	k. A.	k. A.
Vorgeschichte eines Vorhofflimmerns, n (%) ^g	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%) ^h	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ⁱ	140 (6b)	147 (6b)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

b. eigene Berechnung

c. Die ethnische Abstammung wurde für Patientinnen und Patienten aus Frankreich nicht angegeben

d. Berechnet als Randomisierungsdatum minus Index-Myokardinfarkt-Datum. Die Patientinnen und Patienten sollten innerhalb von 30 Tagen nach ihrem Index-Myokardinfarkt randomisiert werden. Allerdings wurden 9 Patientinnen und Patienten mehr als 30 Tage (31 bis 42 Tage) nach ihrem Index-Myokardinfarkt randomisiert (Interventions- vs. Kontrollarm: 6 vs. 3 Patientinnen und Patienten).

e. Prozentangaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte

f. Die zwingende Erfassung einer vorherigen Herzinsuffizienz im Rahmen der Screening-Visite erfolgte erst ab Amendment 2 des Studienprotokolls (03.10.2017). In der Studie hatten 48 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (2 %) und 42 im Kontrollarm (2 %) eine vorherige Herzinsuffizienz. Es liegen keine Angaben dazu vor, für wie viele der Patientinnen und Patienten, die vor der Protokolländerung eingeschlossen wurden, Angaben zu vorheriger Herzinsuffizienz fehlen.

g. Die zwingende Erfassung zur Vorgeschichte eines Vorhofflimmerns im Rahmen der Screening-Visite erfolgte erst ab Amendment 2 des Studienprotokolls (03.10.2017). In der Studie hatten 110 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (5 %) und 100 im Kontrollarm (4 %) in ihrer Vorgeschichte ein Vorhofflimmern. Es liegen keine Angaben dazu vor, für wie viele der Patientinnen und Patienten, die vor der Protokolländerung eingeschlossen wurden, Angaben zur Vorgeschichte eines Vorhofflimmerns fehlen.

h. In der Studie haben 429 (18 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 439 (18 %) Patientinnen und Patienten im Kontrollarm die Therapie abgebrochen (Prozentangaben [eigene Berechnungen] beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten). Nicht enthalten sind jedoch 63 Patientinnen und Patienten, die die Studie vor Visite 5 (Monat 6) abgebrochen haben und keine Studienabschlussvisite hatten; die Verteilung auf die Studienarme ist unklar. Es liegen keine Angaben zu häufigen Gründen für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm vor. 36 vs. 33 der randomisierten Patientinnen und Patienten haben nie die Therapie begonnen.

i. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben [eigene Berechnungen] beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Tod (2 % vs. 2 %), Lost to Follow-up (2 % vs. 2 %), Widerruf der Einverständniserklärung (< 1 % vs. < 1 %).

BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; k. A.: keine Angabe; m: männlich; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; STEMI: ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt; w: weiblich

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel rund 60 Jahre alt, mit rund 80 % überwiegend Männer und kaukasischer Abstammung (57 %). Der Studieneinschluss erfolgte im Median 12 bzw. 13 Tage nach dem Index-Myokardinfarkt. Bei rund 50 % lag eine Hypertonie in der Vorgeschichte vor, bei etwa 20 % ein Diabetes mellitus, bei 45 % eine Dyslipidämie. Nur ein geringer Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte vor dem Index-Myokardinfarkt schon einen Myokardinfarkt gehabt (16 % bzw. 17 %). Schlaganfall (oder eine transitorische ischämische Attacke), Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern in der Vorgeschichte hatten in beiden Armen gemäß Angaben des pU jeweils maximal 5 % der Patientinnen und Patienten, allerdings erfolgte die Erfassung einer vorherigen Herzinsuffizienz und der Vorgeschichte eines Vorhofflimmerns im Rahmen der Screening-Visite zwingend erst ab Amendment 2 des Studienprotokolls (03.10.2017). Es liegen keine Angaben dazu vor, für wie viele der Patientinnen und Patienten, die vor der Protokolländerung eingeschlossen wurden, Angaben zu vorheriger Herzinsuffizienz oder Vorgeschichte eines Vorhofflimmerns fehlen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass das Vorliegen einer Herzinsuffizienz oder von Vorhofflimmern bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich beim Screening dokumentiert wurde (auch ohne zwingende Erhebung gemäß Studienprotokoll). Daher werden für die Einordnung näherungsweise die in den jeweiligen Fußnoten in Tabelle 10 angegebenen Patientenzahlen herangezogen.

In Bezug auf den Therapieabbruch liegt zwar die Angabe vor, dass ein solcher in beiden Studienarmen bei 18 % der Patientinnen und Patienten auftrat, darin nicht enthalten sind jedoch 63 Patientinnen und Patienten, die die Studie vor Visite 5 (6 Monate nach Randomisierung) abgebrochen haben und keine Studienabschlussvisite hatten. Die Verteilung dieser Patientinnen und Patienten auf die Studienarme ist unklar. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch war in beiden Studienarmen mit jeweils 6 % vergleichbar.

Tabelle 11 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Colchicin + optimierte Standardtherapie N = 2330 ^a	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2346 ^a
COLCOT		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	19,6 ^b [12,7; 27,3]	19,5 ^b [12,6; 27,2]
Mittelwert (SD)	19,9 (9,5)	19,8 (9,6)
Beobachtungsdauer		
Gesamtmortalität	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunktkategorie nicht erhoben	
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben.		
b. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und im Studienbericht. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht		
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Beobachtungsdauer betrug studienarmübergreifend 22,6 Monate. Es liegen keine Angaben zu Beobachtungsdauern unterteilt nach Studienarm vor. Angaben zu den endpunktspezifischen Beobachtungsdauern fehlen ebenfalls. Auf Basis der vorliegenden Angaben zur geplanten Nachbeobachtung (Tabelle 9), zur medianen studienarmübergreifenden Beobachtungsdauer sowie zum Therapie- und Studienabbruch (Tabelle 11) wird jedoch davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar sind.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
COLCOT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COLCOT als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich Ergebnisse der Studie COLCOT auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Der pU begründet dies zum einen anhand der Charakteristika Geschlecht, Alter und Abstammung der Studienpopulation. Zum anderen entsprechen die in der Studie eingesetzten Begleitbehandlungen aus Sicht des pU den Empfehlungen nationaler und europäischer Leitlinien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse
 - instabile Angina pectoris
 - schwere Herzinsuffizienzereignisse
 - symptomatisches Vorhofflimmern
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - schwerwiegende Blutungen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse ^a	Instabile Angina pectoris	Schwere Herzinsuffizienzergebnisse	Symptomatisches Vorhofflimmern	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	Schwerwiegende Blutungen	Weitere spezifische UEs
COLCOT	ja	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^c	nein ^d	nein ^e	ja	nein ^b	nein ^f
<p>a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „akuter Myokardinfarkt“, „Schlaganfall“ und „reanimierter Herzstillstand“; nach Prüfung durch ein Clinical Endpoint Committee; zur Definition der Einzelkomponenten siehe Fließtext</p> <p>b. keine geeigneten Daten, zur Begründung siehe Fließtext</p> <p>c. Endpunkt nicht erhoben / Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben</p> <p>d. hoher Anteil erkrankungsbezogener Ereignisse der SOC Herzerkrankungen (codiert nach MedDRA)</p> <p>e. potenziell unvollständige Erhebung, zur Begründung siehe Fließtext</p> <p>f. keine Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nur für SUEs möglich; Es wurden keine weiteren spezifischen SUEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen SUEs identifiziert.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

Anmerkungen zu Endpunkten

In der Studie COLCOT mussten alle kardiovaskulären Ereignisse durch ein unabhängiges Clinical Endpoint Committee bestätigt werden.

Morbidität

Schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis

Der pU stellt in Modul 4 A Auswertungen zum primären und sekundären kombinierten Endpunkt der Studie COLCOT sowie separate Auswertungen zu den Teilkomponenten dar. Letztgenannte waren ebenfalls als eigenständige Endpunkte präspezifiziert.

Der primäre kombinierte Endpunkt umfasst die folgenden Teilkomponenten:

- kardiovaskulärer Tod: definiert als plötzlicher Herztod (der unerwartet und nicht innerhalb von 30 Tagen nach einem akuten Myokardinfarkt auftritt), Tod aufgrund eines akuten Myokardinfarkts, Tod aufgrund von Herzinsuffizienz (unabhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz), Tod aufgrund eines Schlaganfalls oder einer Komplikation eines Schlaganfalls (innerhalb von 28 Tagen nach Auftreten der Schlaganfallsymptome), Tod aufgrund eines kardiovaskulären Eingriffs, Tod aufgrund einer kardiovaskulären Blutung und den Tod aufgrund anderer kardiovaskulärer Ursachen. Nach Angaben des pU wurde der Tod aus unbekannter Ursache für Analysezwecke als kardiovaskulärer Tod klassifiziert (in der Studie traten 2 vs. 2 Todesfälle unbekannter Ursache auf).
- reanimierter Herzstillstand: definiert durch ein vermutetes abruptes Versagen der Pumpfunktion des Herzens, das nur durch sofortige Intervention (z. B. Defibrillation / Kardioversion, Herzmassage, Medikamente) reversibel war.
- akuter Myokardinfarkt: Typ 1, Typ 2, Typ 3, Typ 4a-c oder Typ 5
- Schlaganfall: definiert als eine akute Episode einer fokalen oder globalen neurologischen Funktionsstörung, verursacht durch eine vaskuläre Verletzung des Gehirns, des Rückenmarks oder der Netzhaut infolge einer Blutung oder eines Infarkts. Klassifiziert als ischämisch, hämorrhagisch oder unbestimmt. Es ist anzumerken, dass in Modul 4 A Anhang 4 G der Endpunkt an zwei Stellen als „stroke or transient ischaemic attack“ benannt ist. Basierend auf den sonstigen Angaben in den Studienunterlagen wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um eine fehlerhafte Angabe handelt, d. h., dass transitorische ischämische Attacken nicht in den Endpunkt eingehen.
- dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert: definiert als ischämische Beschwerden (Angina pectoris oder Symptome, die als vergleichbar angesehen werden) mit einer Dauer von ≥ 10 Minuten, die in Ruhe auftreten oder in einem sich verstärkenden Muster mit häufigen Episoden, die mit einer zunehmend verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit einhergehen und innerhalb von 24 Stunden nach den letzten Symptomen eine ungeplante Krankenhauseinweisung erforderlich machen. Außerdem müssen eindeutige Hinweise auf eine induzierbare Myokardischämie oder neue oder sich verschlechternde ST- oder T-Wellen-Veränderungen im Ruhe-Elektrokardiogramm oder angiografische Hinweise auf neue oder sich verschlechternde Läsionen und die Notwendigkeit einer Maßnahme zur Koronarrevaskularisation für die mutmaßlich ursächliche(n) Läsion(en) vorhanden sein. Die kardialen Biomarker sollten negativ sein und es sollten keine Anzeichen für einen akuten Myokardinfarkt vorliegen.

Es wird basierend auf den vorliegenden Informationen davon ausgegangen, dass die Teilkomponenten reanimierter Herzstillstand, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall und

dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert, ausschließlich nicht tödliche Ereignisse umfassen.

Der primäre kombinierte Endpunkt wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Der Endpunkt umfasst neben kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und reanimiertem Herzstillstand auch eine dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert. Die Angina pectoris ist als instabil einzustufen. Grundsätzlich sind alle Ereignisse einer instabilen Angina pectoris, die zu einer Hospitalisierung führen, unabhängig von der Notwendigkeit einer Koronarrevaskularisation relevant. Damit gehen potenziell nicht alle patientenrelevanten Ereignisse einer Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris in die Auswertung ein.

In Bezug auf die Definition eines kombinierten Endpunkts, die eine dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris als Teilkomponente umfasst, ist zudem unklar, ob im Anwendungsgebiet auch weitere schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse auftreten, die bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung zur Hospitalisierung führen können und in den kombinierten Endpunkt eingehen sollten. Die Ergebnisse zum primären kombinierten Endpunkt werden dennoch ergänzend in Tabelle 21 und Tabelle 22 in I Anhang C dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in I Anhang E. Auf die zusätzliche ergänzende Darstellung der wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignisse, die auf dem Auftreten mehrerer Ereignisse des primären kombinierten Endpunkts bei einer Patientin / einem Patienten beruhen, wird verzichtet.

Der sekundäre kombinierte Endpunkt umfasst alle Teilkomponenten des primären Endpunkts außer die dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert, und erfüllt die Voraussetzung für das Heranziehen eines kombinierten Endpunkts, dass die einzelnen Komponenten zum einen patientenrelevant und zum anderen von hinreichend ähnlicher Schwere sind. Grundsätzlich ist der sekundäre kombinierte Endpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Die beobachteten Behandlungseffekte auf die Teilkomponenten des sekundären kombinierten Endpunkts sind zwar gleichgerichtet, es zeigt sich jedoch ausschließlich für die Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ergebnis des kombinierten Endpunkts ist hingegen nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 15). In dieser besonderen Datensituation wird ein Zusatznutzen aus der Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) abgeleitet. Das Ausmaß des beobachteten Effekts ist jedoch nicht quantifizierbar, da auf Basis der vorliegenden Informationen davon ausgegangen wird, dass nur nicht tödliche Schlaganfälle umfasst sind. Bei Betrachtung von Schlaganfällen als Endpunkt sollten allerdings grundsätzlich sowohl die nicht tödlichen als auch die tödlichen Ereignisse eingehen. Die vorliegenden Ergebnisse zu nicht tödlichen Schlaganfällen können in der vorliegenden Situation dennoch herangezogen werden, da

bekannt ist, dass 1 vs. 4 tödliche Schlaganfälle aufgetreten sind und dies den Vorteil im Endpunkt grundsätzlich bestätigt.

Die Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit qualifizierendem Ereignis werden für den sekundären kombinierten Endpunkt in Tabelle 20 in I Anhang B dargestellt.

Instabile Angina pectoris

Für den Endpunkt instabile Angina pectoris liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Ausführungen zum kombinierten primären Endpunkt).

Schwere Herzinsuffizienzereignisse

Der pU stellt in Modul 4 A den Endpunkt Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz dar. Die vorgelegte Operationalisierung schließt dringende, unplanmäßige Besuche in der Ambulanz / Arztpraxis oder in der Notaufnahme ein. Das Auftreten schwerer Herzinsuffizienzereignisse, operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant. Allerdings liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten im Anschluss an einen Arztbesuch oder nach Aufsuchen der Notaufnahme tatsächlich hospitalisiert wurden. Für den Endpunkt schwere Herzinsuffizienzereignisse liegen daher keine geeigneten Daten vor.

Tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie

Der pU stellt in Modul 4 A Auswertungen zu einem kombinierten Endpunkt, zusammengesetzt aus den Teilkomponenten tiefe Venenthrombose und Lungenembolie, dar. Die Diagnose einer tiefen Venenthrombose erfolgte in der Studie COLCOT durch Anamnese und körperliche Untersuchung und wurde durch bildgebende Diagnostik, in der Regel mit einem Duplex-Ultraschall, bestätigt. Bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose wurde ein d-Dimer-Test durchgeführt. Die Diagnose einer Lungenembolie wurde mittels Computertomografie-Angiografie, Beatmungs- / Perfusionsscanning oder gelegentlich mittels Lungenarteriografie gestellt.

Eine Diagnose einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie konnte damit grundsätzlich rein auf Basis bildgebender Diagnostik und Labortests festgestellt werden. Damit gehen potenziell auch asymptomatisch verlaufende Ereignisse in die Auswertung ein. Sinnvoll wäre eine Operationalisierung, die symptomatische tiefe Venenthrombosen und symptomatische Lungenembolien umfasst. Es liegen keine Angaben zum Schweregrad der in der Studie aufgetretenen Ereignisse vor. Der vorgelegte kombinierte Endpunkt sowie die separaten Auswertungen der beiden Teilkomponenten werden daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

symptomatisches Vorhofflimmern

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen für den Endpunkt Vorhofflimmern, operationalisiert als paroxysmales Vorhofflimmern, persistierendes Vorhofflimmern, langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern, permanentes Vorhofflimmern, isoliertes Vorhofflimmern oder kontinuierliches Vorhofflimmern vor. Die darin enthaltenen Ereignisse sind jedoch nicht per se patientenrelevant, da potenziell auch Ereignisse eines asymptomatischen Vorhofflimmerns eingehen. Patientenrelevant wäre eine Operationalisierung, die symptomatisches Vorhofflimmern umfasst. Es liegen keine Angaben zum Schweregrad der in der Studie aufgetretenen Ereignisse vor. Für den Endpunkt symptomatisches Vorhofflimmern liegen daher keine geeigneten Daten vor.

Koronarrevaskularisation

Der pU stellt in Modul 4 A Ergebnisse zum Endpunkt Koronarrevaskularisation operationalisiert als Koronararterienbypass-Operation oder PCI dar. Es wurden sowohl dringliche als auch elektive Koronarrevaskularisationen erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden patientenrelevante Ereignisse, die in der Folge gegebenenfalls eine Koronarrevaskularisation erfordern können, bereits durch die Teilkomponente Myokardinfarkt des Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse berücksichtigt. Der Endpunkt Koronarrevaskularisation wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

UEs unabhängig vom Schweregrad

UEs unabhängig vom Schweregrad wurden in der Studie COLCOT nicht systematisch erhoben. Es wurden lediglich UEs erfasst, die das Magen-Darm-System betrafen, von der Prüffärztin / dem Prüfarzt als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend beurteilt oder als klinisch signifikante Laborwertabweichungen eingestuft wurden. Das Vorgehen ist nicht sachgerecht, da häufige, patientenrelevante nicht schwerwiegende UEs in der Studie nicht systematisch identifiziert werden können.

SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden in der Studie in relevantem Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse der SOC Herzerkrankungen miterfasst. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Für die SUE-Gesamtrate sind Auswertungen erforderlich, in denen eindeutig erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt werden. Für die Gesamtrate der SUEs liegen daher keine geeigneten Daten vor.

Abbruch wegen UEs

Die in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs sind potenziell unvollständig. Zum einen wurden die UEs (unabhängig vom Schweregrad) in der

Studie COLCOT nur selektiv erhoben, zum anderen wurden Informationen über das endgültige Absetzen der Studienmedikation erst ab Visite 5 (6 Monate nach Randomisierung) erfasst. Zudem erfolgte keine detaillierte Erhebung der UEs, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und bevorzugtem Begriff (PT), sodass neben der potenziell unvollständigen Endpunkterhebung unklar ist, ob und in welchem Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse eingingen. Die vorliegenden Daten zur Gesamtrate Abbruch wegen UEs sind daher nicht geeignet und werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Schwerwiegende Blutungen

Der Endpunkt Blutungen wurde in der Studie COLCOT nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, es liegen keine geeignete Operationalisierung und damit keine geeigneten Daten für diesen Endpunkt vor.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse ^a	Instabile Angina pectoris	Schwere Herzinsuffizienzereignisse	Symptomatisches Vorhofflimmern	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	Schwerwiegende Blutungen	Weitere spezifische UEs
COLCOT	N	N	N	– ^b	– ^b	– ^b	– ^c	– ^d	– ^e	N	– ^b	– ^f
<p>a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „akuter Myokardinfarkt“, „Schlaganfall“ und „reanimierter Herzstillstand“; nach Prüfung durch ein Endpunktkomitee; zur Definition der Einzelkomponenten siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>b. keine geeigneten Daten, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>c. Endpunkt nicht erhoben / Endpunkte in dieser Kategorie wurden nicht erhoben</p> <p>d. hoher Anteil erkrankungsbezogener Ereignisse der SOC Herzerkrankungen (codiert nach MedDRA)</p> <p>e. potenziell unvollständige Erhebung, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>f. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nur für SUEs möglich; Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen SUEs identifiziert.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PCI: perkutane Koronarintervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>												

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten, für die geeignete Daten vorliegen, wird als niedrig eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In der vorliegenden Nutzenbewertung können auf Basis der Informationen aus der Studie COLCOT zunächst maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Es liegen jedoch verschiedene Aspekte vor, welche die Aussagesicherheit der Studie COLCOT einschränken.

Wie in Abschnitt I 3.1 beschrieben, bilden die eingesetzten Begleitbehandlungen zwar überwiegend die Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt sowie zur Behandlung ggf. bestehender Begleiterkrankungen ab, es war jedoch nicht bei allen Patientinnen und Patienten mit

Diabetes mellitus Typ 2 eine leitliniengerechte Behandlung gewährleistet. Zusätzlich bestehen Unsicherheiten aufgrund fehlender Angaben zu Laborparametern wie LDL-C-Wert und Blutdruck sowie detaillierte Angaben zur Therapieanpassung (Therapieinitiierung, -wechsel und Dosisanpassungen) im Studienverlauf.

Des Weiteren können die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden, weil für die Endpunkte SUEs sowie Abbruch wegen UEs keine geeigneten Daten vorliegen und häufige, patientenrelevante nicht schwerwiegende UEs in der Studie nicht systematisch identifiziert werden können (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Eine Abwägung potenziell vorliegender positiver und negativer Effekte ist daher nur eingeschränkt möglich.

Aufgrund dieser Einschränkungen können basierend auf den Ergebnissen der Studie COLCOT für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Colchicin + optimierte Standardtherapie mit Placebo + optimierte Standardtherapie zur Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in I Anhang D, die Ergebnisse zu den häufigen SUEs sind in I Anhang F dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität und Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Colchicin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
COLCOT					
Mortalität					
Gesamt mortalität	2366	n. e. 43 (1,8)	2379	n. e. 44 (1,8)	0,98 [0,64; 1,49]; 0,930
Morbidität					
schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse ^b	2366	n. e. 111 (4,7)	2379	n. e. 130 (5,5)	0,85 [0,66; 1,10]; 0,219
kardiovaskulärer Tod	2366	n. e. 20 (0,8)	2379	n. e. 24 (1,0)	0,84 [0,46; 1,52]; 0,560
Schlaganfall (nicht tödlich)	2366	n. e. 5 (0,2)	2379	n. e. 19 (0,8)	0,26 [0,10; 0,70]; 0,004
reanimierter Herzstillstand (nicht tödlich)	2366	n. e. 5 (0,2)	2379	n. e. 6 (0,3)	0,83 [0,25; 2,73]; 0,762
akuter Myokardinfarkt (nicht tödlich) ^c	2366	n. e. 89 (3,8)	2379	n. e. 98 (4,1)	0,91 [0,68; 1,21]; 0,521
instabile Angina pectoris			keine geeigneten Daten ^d		
schwere Herzinsuffizienz- ereignisse			keine geeigneten Daten ^d		
symptomatisches Vorhofflimmern			keine geeigneten Daten ^d		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine Endpunkte erhoben					
<p>a. HR und 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>b. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „akuter Myokardinfarkt“, „Schlaganfall“ und „reanimierter Herzstillstand“; nach Prüfung durch ein Endpunktkomitee; zur Definition der Einzelkomponenten siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>c. Die Operationalisierung umfasst auch Myokardinfarkt-Typ-3-Ereignisse (Myokardinfarkte mit Todesfolge bei fehlenden kardialen Biomarkern). In der Studie trat 1 Myokardinfarkt Typ 3 im Kontrollarm auf.</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Colchicin + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Colchicin + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COLCOT					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)			Endpunkt nicht erhoben ^a		
SUEs			keine geeigneten Daten ^b		
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten ^c		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	2330	396 (17,0)	2346	401 (17,1)	0,99 [0,88; 1,13]; 0,946 ^d
schwerwiegende Blutungen			keine geeigneten Daten ^e		
<p>a. Es wurden lediglich UEs erfasst, die entweder als SUE eingestuft wurden, von der Prüffärztin / dem Prüffarzt als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend beurteilt wurden, das Magen-Darm-System betrafen oder von der Prüffärztin / dem Prüffarzt als klinisch signifikante Laborwertabweichungen eingestuft wurden.</p> <p>b. hoher Anteil an erkrankungsbezogenen Ereignissen (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>c. potenziell unvollständige Erhebung, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>d. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22])</p> <p>e. keine geeigneten Daten, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund der in Abschnitt I 4.2 beschriebenen Unsicherheiten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis

Für den Endpunkt schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

In der vorliegenden, besonderen Datensituation wird ein Zusatznutzen aus der Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) abgeleitet (siehe Abschnitt 14.1): Für die Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Für alle anderen Teilkomponenten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, aber eine Punktschätzung auf der gleichen Seite des Nulleffekts wie bei der Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich).

Instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienzereignisse, symptomatisches Vorhofflimmern

Für die Endpunkte instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienzereignisse und symptomatisches Vorhofflimmern liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie COLCOT wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwerwiegende Blutungen

Für den Endpunkt schwerwiegende Blutungen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Ein geeignetes Merkmal für die Krankheitsschwere liegt nicht vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie

Endpunktkategorie Endpunkt	Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer^c		
Mortalität		
Gesamt mortalität	n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,64; 1,49]; p = 0,930	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse	n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,66; 1,10]; p = 0,219	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfall (nicht tödlich) ^d	n. e. vs. n. e. HR: 0,26 [0,10; 0,70]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
instabile Angina pectoris	keine geeigneten Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere Herzinsuffizienzereignisse	keine geeigneten Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
symptomatisches Vorhofflimmern	keine geeigneten Daten ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	keine Endpunkte erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	17,0 % vs. 17,1 % RR: 0,99 [0,88; 1,13]; p = 0,946	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Blutungen	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie

Endpunktkategorie Endpunkt	Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Ab Amendment 2 des Studienprotokolls (03.10.2017) sollten SUEs bis 30 Tage nach Studienende erhoben werden; vorher: 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p> <p>d. in der vorliegenden besonderen Datensituation wird die Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; HR: Hazard Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu optimierter Standardtherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlaganfall (nicht tödlich)^a: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
Für die Endpunkte instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienz, symptomatisches Vorhofflimmern, SUEs, Abbruch wegen UEs, schwerwiegende Blutungen liegen keine geeigneten Daten vor. Endpunkte zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.	
a. in der vorliegenden, besonderen Datensituation wird die Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt von Colchicin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Dieser betrifft die Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse. Der Effekt ist nicht quantifizierbar, da zwar anzunehmen ist, dass tödliche Schlaganfälle den Effekt nicht gänzlich infrage stellen, aber dennoch eine Unsicherheit über

die Größe des Effektes für den zu bevorzugenden Endpunkt Schlaganfall (tödlich / nicht tödlich) verbleibt (siehe Abschnitt I 4.1). Zudem ist anzumerken, dass die Ereignisanteile für die Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) bei einer studienarmübergreifenden medianen Beobachtungsdauer von 22,6 Monaten sehr gering sind. Für die Endpunkte instabile Angina pectoris, schwere Herzinsuffizienzereignisse, symptomatisches Vorhofflimmern, SUEs, Abbruch wegen UEs und schwerwiegende Blutungen liegen keine geeigneten Daten vor. Jedoch deuten sich für die Nebenwirkungen auf Basis der verfügbaren Informationen keine negativen Effekte an. Auch für das spezifische UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daten zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Zusammenfassend gibt es für die Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Colchicin+ optimierte Standardtherapie gegenüber einer optimierten Standardtherapie.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Colchicin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Colchicin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
zusätzlich zu Standardtherapien zur Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	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 ^b	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird davon ausgegangen, dass die Akutbehandlung des akuten Myokardinfarktes mittels aortokoronarer Bypass-Operation bzw. perkutaner Koronarintervention nicht vom geplanten Anwendungsgebiet umfasst ist. ▫ Die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt umfasst laut Leitlinien eine DAPT mit ASS und Ticagrelor, ASS und Prasugrel bzw. ASS und Clopidogrel. Die Leitlinien und Fachgesellschaften / AkdÄ scheinen dem Wirkstoff Clopidogrel einen nachgeordneten Stellenwert zuzusprechen (z. B. nur bei einem hohem Blutungsrisiko oder nur bei zusätzlicher Gabe eines oralen Antikoagulans). Die DAPT wird in den Leitlinien und seitens der Fachgesellschaften sowie der AkdÄ über eine Dauer von 12 Monaten empfohlen, wobei bei einem erhöhtem Blutungsrisiko nach Einschätzung des Arztes bzw. der Ärztin die Gabe auf 1 bis 3 Monate reduziert werden kann. Im Anschluss an die DAPT folgt eine SAPT mit ASS. Die Gabe einer SAPT ist nur im Einzelfall angezeigt und kommt als langfristige Sekundärprävention nach Myokardinfarkt erst nach Beendigung der DAPT infrage. Darüber hinaus umfasst die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt in der Regel eine einjährige Therapie mit einem Betarezeptorenblocker, eine lipidsenkende Therapie (im Regelfall mit einem Statin) sowie die optimale Einstellung sämtlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. die adäquate Therapie bestehender Begleiterkrankungen (u. a. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus). ▫ Eine Anpassung der Basis- / Begleitmedikation (z. B. mit Lipidsenkern, Betarezeptorenblockern, RAS-Inhibitoren, Aldosteronantagonisten, Antidiabetika) an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Eine Therapieanpassung kann dabei sowohl Dosierungsanpassungen als auch Therapiewechsel bzw. eine Therapie-Initiierung zur Behandlung neu aufgetretener Symptome / bei Verschlechterung bestehender Symptome umfassen. <p>AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; ASS: Acetylsalicylsäure; DAPT: duale antithrombozytäre Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Renin-Angiotensin-System; SAPT: einfache antithrombozytäre Therapie</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Colchicin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF et al. Colchicine in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2025; 392(7): 633-642. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2405922>.
3. Yu M, Yang Y, Dong SL et al. Effect of Colchicine on Coronary Plaque Stability in Acute Coronary Syndrome as Assessed by Optical Coherence Tomography: The COLOCT Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2024; 150(13): 981-993. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069808>.
4. Akrami M, Izadpanah P, Bazrafshan M et al. Effects of colchicine on major adverse cardiac events in next 6-month period after acute coronary syndrome occurrence; a randomized placebo-control trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21(1): 583. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02393-9>.
5. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform. CTRI/2022/05/042760 - Colchicine use in heart attack patients after percutaneous coronary stenting [online]. 2026 [Zugriff: 09.01.2026]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/05/042760>.
6. Montreal Health Innovations Coordinating Center. Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT); study MHIPS-003; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
7. Montreal Heart Institute. Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT) [online]. [Zugriff: 27.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005172-28.
8. Montreal Heart Institute. Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT) (COLCOT) [online]. 2020 [Zugriff: 27.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02551094>.
9. Roubille F, Bouabdallaoui N, Kouz S et al. Low-Dose Colchicine in Patients With Type 2 Diabetes and Recent Myocardial Infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Diabetes Care* 2024; 47(3): 467-470. <https://doi.org/10.2337/dc23-1825>.
10. Tardif JC, Kouz S, Waters DD et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2497-2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>.
11. Apontis Pharma. Colxi 0,5 mg Filmtabletten [online]. 09.2025 [Zugriff: 02.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

12. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Akutes Koronarsyndrom - Leitlinien für das Management des akuten Koronarsyndroms. 2023.
13. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2023; 44(38): 3720-3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>.
14. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie; Chronische KHK, Langfassung [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-004l_S3_Chronische-KHK_2024-09.pdf.
15. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie; Typ-2-Diabetes; Langfassung [online]. 2024 [Zugriff: 13.05.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001l_S3_Typ-2-Diabetes_2026-02.pdf.
16. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Diabetes; Leitlinien für das Management von kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes; ESC Pocket Guidelines [online]. 2023 [Zugriff: 13.03.2026]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/29_2023_pocket-leitlinien_diabetes.pdf.
17. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie; Hypertonie; Langfassung [online]. 2023 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-009l_S3_Hypertonie_2023-06.pdf.
18. European Society of Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Erhöhter Blutdruck und Hypertonie; Leitlinien für das Management von erhöhtem Blutdruck und Hypertonie; ESC Pocket Guidelines [online]. 2024 [Zugriff: 13.05.2026]. URL: <https://herzmedizin.de/asset/2764>.
19. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie; Chronische Herzinsuffizienz; Langfassung [online]. 2023 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2023-12.pdf.
20. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2024; 45(36): 3415-3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>.

21. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Schlaganfall; S3-Leitlinie [online]. 2020 [Zugriff: 30.04.2026]. URL:

https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-0111_S3_Schlaganfall_2025-03-abgelaufen.pdf.

22. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
colchicine [Other terms] AND heart OR coronary OR cardiovascular OR myocardial infarction [Condition/disease]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
colchicin* AND (heart* OR coronar* OR cardiovascular* OR (myocardial* infarction*))

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
colchicine

4. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search / Advanced Search

Suchstrategie
colchicine AND (heart OR coronary OR cardiovascular OR myocardial infarction)

I Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, qualifizierende Ereignisse)

Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Colchicin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COLCOT					
Morbidität					
schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse ^a					
kardiovaskulärer Tod	2366	17 (0,7 ^b)	2379	13 (0,5 ^b)	–
Schlaganfall (nicht tödlich)	2366	5 (0,2 ^b)	2379	17 (0,7 ^b)	–
reanimierter Herzstillstand (nicht tödlich)	2366	1 (< 0,1 ^b)	2379	2 (0,1 ^b)	–
akuter Myokardinfarkt (nicht tödlich)	2366	88 (3,7 ^b)	2379	98 (4,1 ^b)	–
a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „akuter Myokardinfarkt“, „Schlaganfall“ und „reanimierter Herzstillstand“; nach Prüfung durch ein Endpunktkomitee; zur Definition der Einzelkomponenten siehe Abschnitt I 4.1					
b. eigene Berechnung					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

I Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, primärer kombinierter Endpunkt)

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Colchicin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COLCOT					
Morbidität					
schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (primärer kombinierter Endpunkt) ^b	2366	131 (5,5)	2379	170 (7,1)	0,77 [0,61; 0,96]; 0,022
kardiovaskulärer Tod	2366	n. e. 20 (0,8)	2379	n. e. 24 (1,0)	0,84 [0,46; 1,52]; 0,560
Schlaganfall (nicht tödlich)	2366	n. e. 5 (0,2)	2379	n. e. 19 (0,8)	0,26 [0,10; 0,70]; 0,004
reanimierter Herzstillstand (nicht tödlich)	2366	n. e. 5 (0,2)	2379	n. e. 6 (0,3)	0,83 [0,25; 2,73]; 0,762
akuter Myokardinfarkt (nicht tödlich) ^c	2366	n. e. 89 (3,8)	2379	n. e. 98 (4,1)	0,91 [0,68; 1,21]; 0,521
dringende Krankenhausein- weisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert (nicht tödlich)	2366	n. e. 25 (1,1)	2379	n. e. 50 (2,1)	0,50 [0,31; 0,81]; 0,004
<p>a. HR und 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>b. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „akuter Myokardinfarkt“, „Schlaganfall“, „reanimierter Herzstillstand“ und „dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation“ erfordert; nach Prüfung durch ein Endpunktkomitee; zur Definition der Einzelkomponenten siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>c. Die Operationalisierung umfasst auch Myokardinfarkt-Typ-3-Ereignisse (Myokardinfarkte mit Todesfolge bei fehlenden kardialen Biomarkern). In der Studie trat 1 Myokardinfarkt Typ 3 im Kontrollarm auf.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung der qualifizierenden Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Colchicin + Standardtherapie		Placebo + Standardtherapie		Colchicin + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COLCOT					
Morbidity					
schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (primärer kombinierter Endpunkt) ^a					
kardiovaskulärer Tod	2366	17 (0,7 ^b)	2379	13 (0,5 ^b)	–
Schlaganfall (nicht tödlich)	2366	5 (0,2 ^b)	2379	17 (0,7 ^b)	–
reanimierter Herzstillstand (nicht tödlich)	2366	1 (< 0,1 ^b)	2379	1 (< 0,1 ^b)	–
akuter Myokardinfarkt (nicht tödlich)	2366	85 (3,6 ^b)	2379	92 (3,9 ^b)	–
dringende Krankenhausein- weisung wegen Angina pectoris, die eine Koronar- revaskularisation erfordert (nicht tödlich)	2366	23 (1,0 ^b)	2379	47 (2,0 ^b)	–
a. kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt zusammengesetzt aus den Komponenten „kardiovaskulärer Tod“, „akuter Myokardinfarkt“, „Schlaganfall“, „reanimierter Herzstillstand“ und „dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation“ erfordert; nach Prüfung durch ein Endpunktkomitee; zur Definition der Einzelkomponenten siehe Abschnitt I 4.1					
b. eigene Berechnung					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

I Anhang D Kaplan-Meier-Kurven

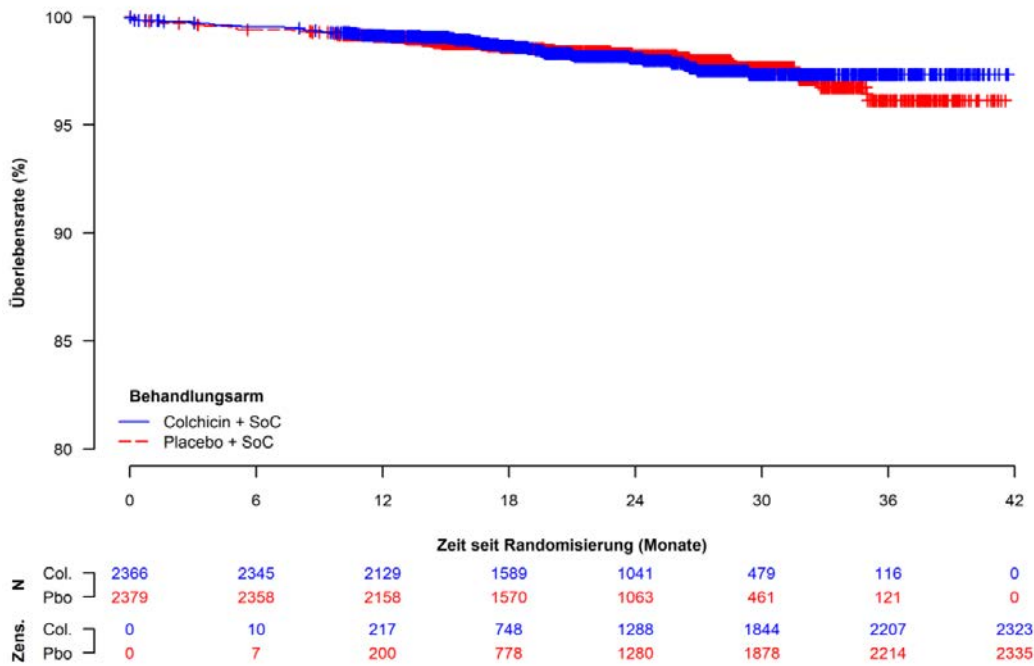


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT

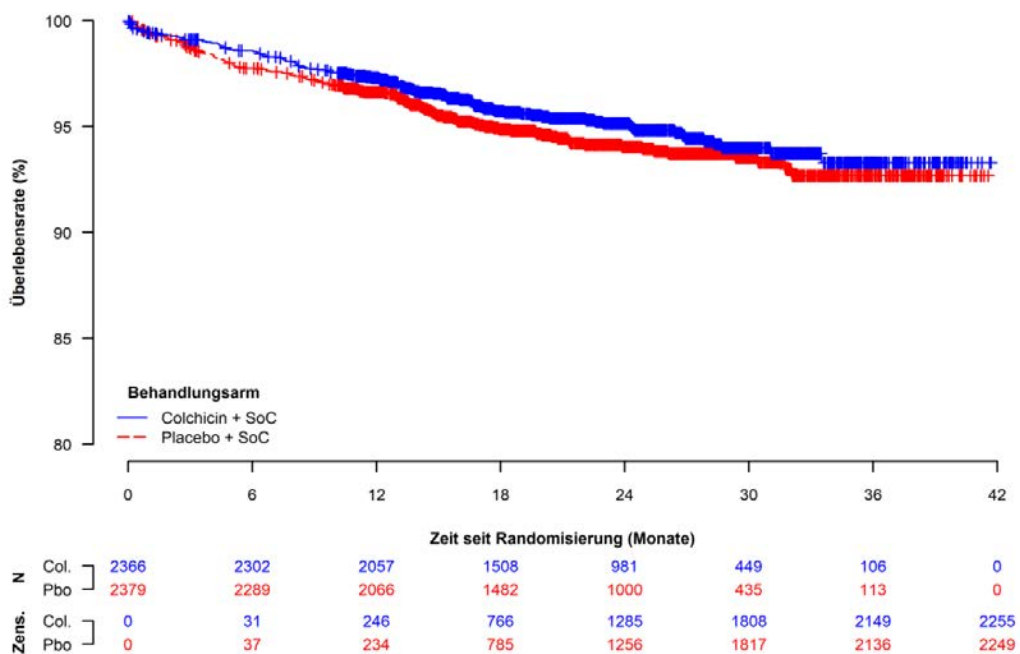


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT

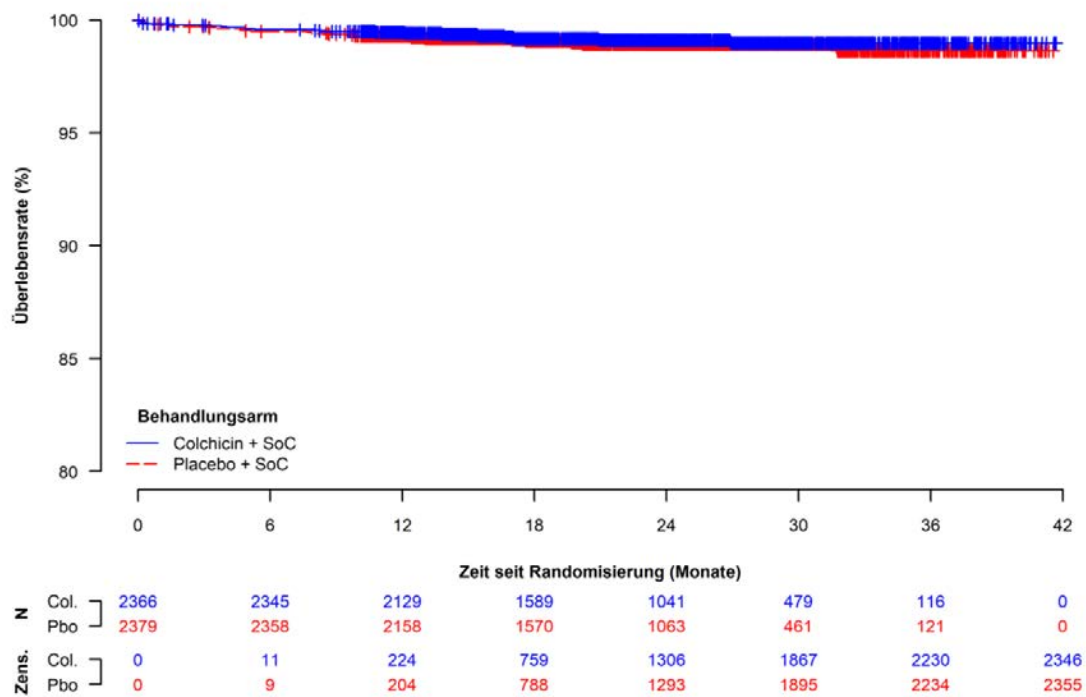


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente kardiovaskulärer Tod des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT

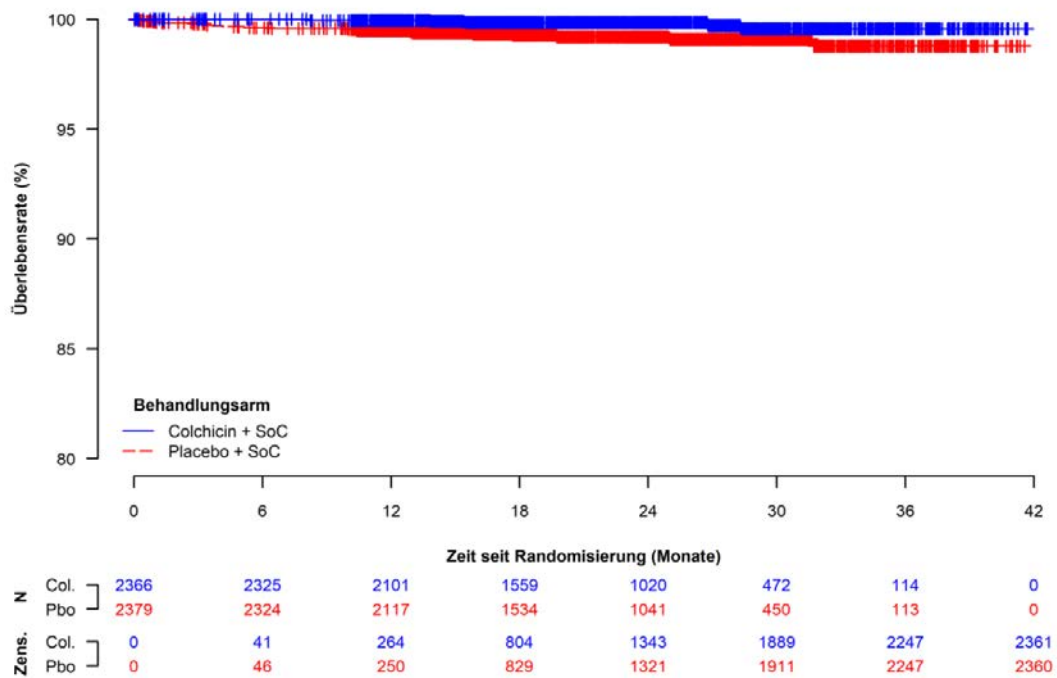


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente Schlaganfall (nicht tödlich) des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT

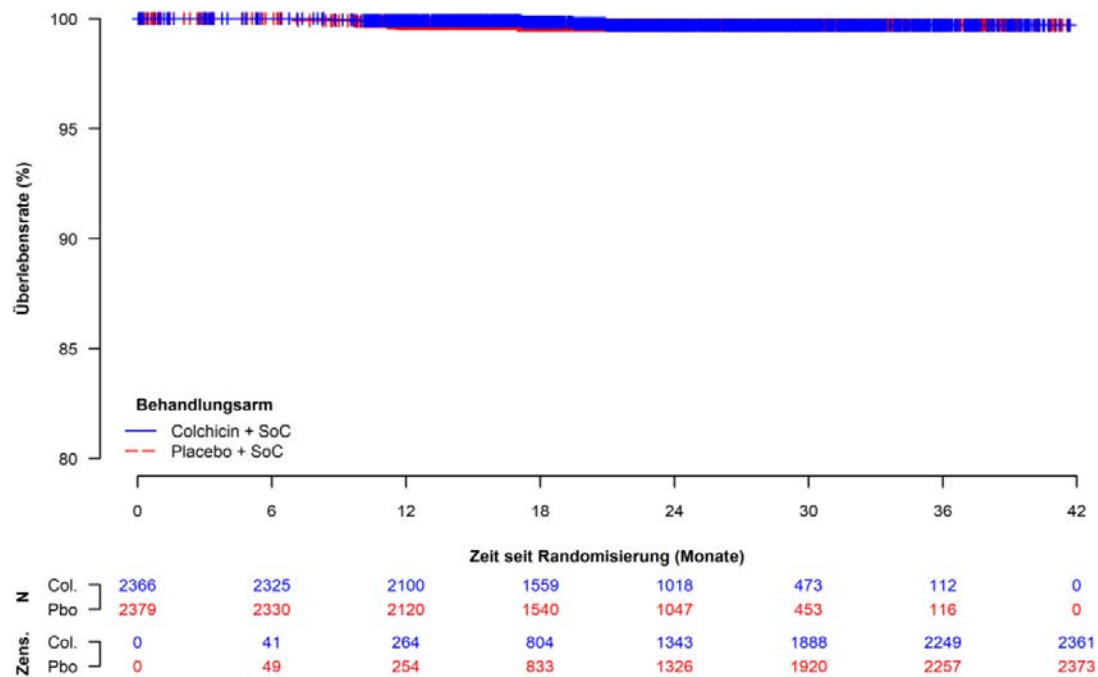


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente reanimierter Herzstillstand (nicht tödlich) des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT

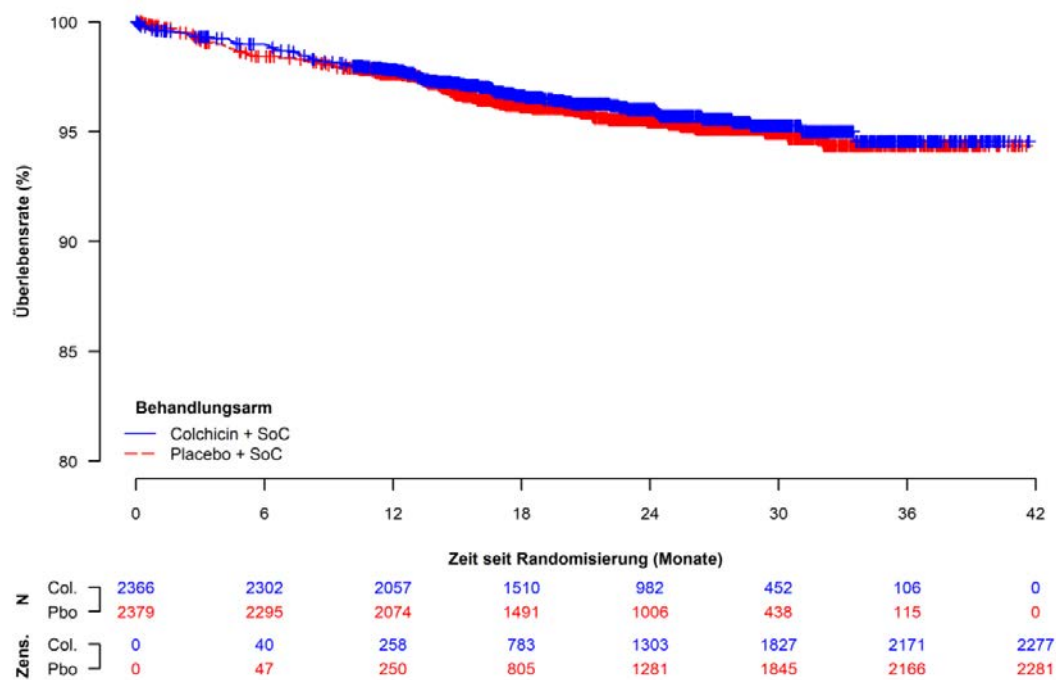


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente akuter Myokardinfarkt (nicht tödlich) des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT

I Anhang E Kaplan-Meier-Kurven zu ergänzend dargestellten Endpunkten

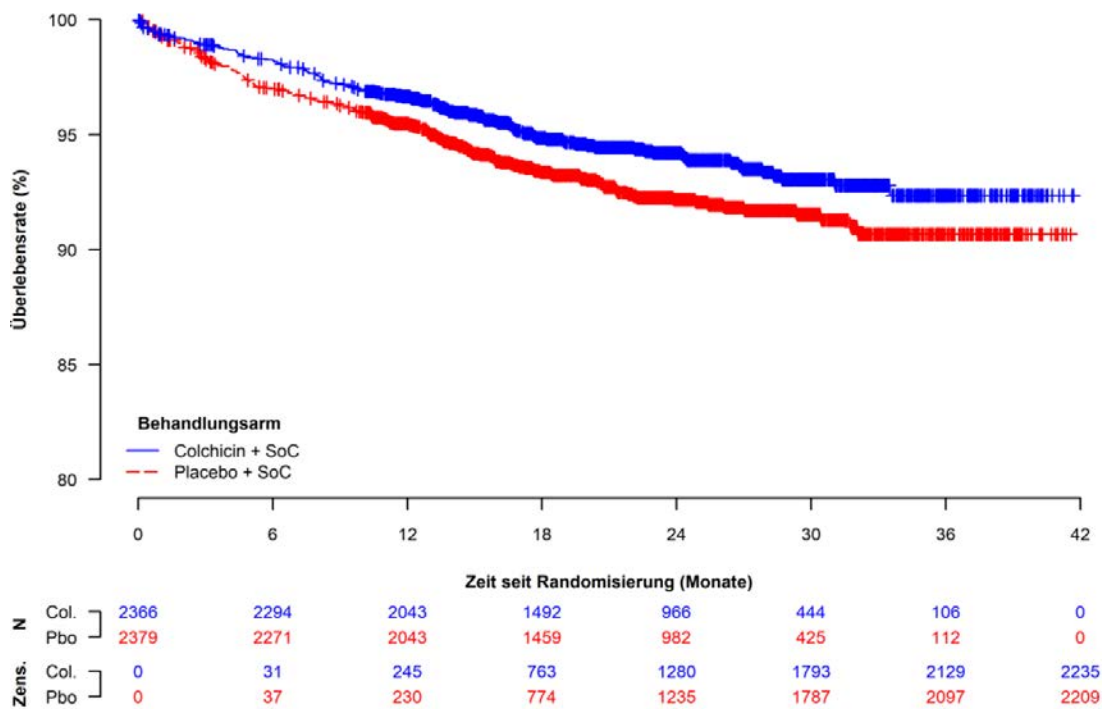


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (primärer kombinierter Endpunkt; ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT

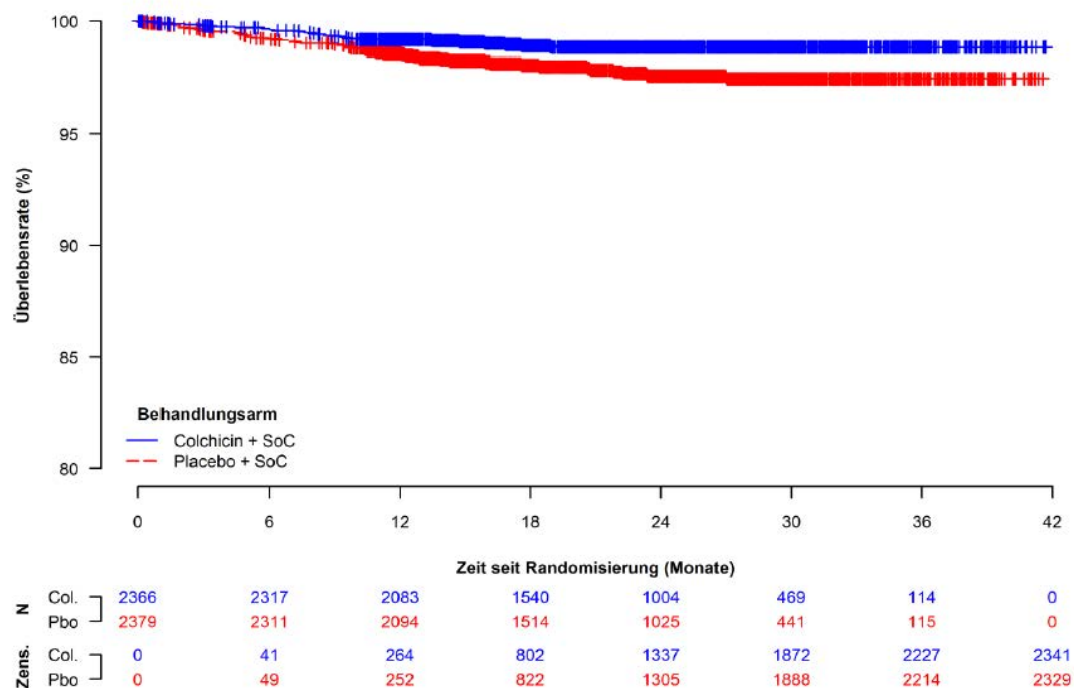


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Teilkomponente dringende Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris, die eine Koronarrevaskularisation erfordert (nicht tödlich) des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (primärer kombinierter Endpunkt; ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie, Studie COLCOT

I Anhang F Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für SUEs die Ereignisanteile der SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Colchicin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Colchicin + optimierte Standardtherapie N = 2330	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2346
	COLCOT	
Gesamtrate SUEs^x	383 (16,4)	404 (17,2)
Cardiac disorders	140 (6,0)	154 (6,6)
Angina pectoris	30 (1,3)	28 (1,2)
Chest pain	35 (1,5)	38 (1,6)
Gastrointestinal disorders	46 (2,0)	36 (1,5)
General disorders and administration site conditions	24 (1,0)	29 (1,2)
Infections and infestations	51 (2,2)	38 (1,6)
Injury, poisoning and procedural complications	25 (1,1)	28 (1,2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	47 (2,0)	45 (1,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (0,6)	24 (1,0)
Vascular disorders	29 (1,2)	30 (1,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Studienbericht übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

I Anhang G Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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-Halbwertszeit 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 Nierenfunktionsstörung, 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.16	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.23
II 4 Literatur	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	akutes Koronarsyndrom (acute coronary Syndrome)
CABG	aortokoronare Bypass-Operation (coronary artery Bypass Graft)
DAPT	duale antithrombozytäre Therapie (dual antiplatelet Therapy)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MACCE	schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikation (major adverse cardiac and cerebrovascular Event)
MI	Myokardinfarkt
MINOCA	Myokardinfarkt bei nicht obstruktiven Koronararterien (myocardial Infarction with non-obstructive coronary Arteries)
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt (non ST-segment-elevation myocardial Infarction)
OECD	Organisation für Economic Co-operation and Development
PCI	perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary Intervention)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (ST-segment-elevation myocardial Infarction)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die atherosklerotische koronare Herzerkrankung und den Myokardinfarkt (MI) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation von Colchicin [1]. Demnach wird Colchicin gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem MI zusätzlich zu Standardtherapien angewendet.

Der pU gibt zudem an, dass weitere Einschränkungen der Zielpopulation vorzunehmen sind.

Er thematisiert, dass die Behandlung mit Colchicin gemäß Fachinformation [1] innerhalb von 3 Tagen bis spätestens 30 Tage nach einem stattgefundenen MI eingeleitet werden muss. Patientinnen und Patienten mit länger zurückliegendem MI seien daher nicht der Zielpopulation zuzuschreiben.

Zudem gibt der pU an, dass Patientinnen und Patienten mit bestimmten Kontraindikationen (siehe Abschnitt II 1.3.1, Schritt 4 bzw. Abschnitt II 2.7) von der Zielpopulation auszuschließen sind.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass die Akutbehandlung des akuten Myokardinfarktes mittels aortokoronarer Bypass-Operation (CABG) bzw. perkutaner Koronarintervention (PCI) nicht vom geplanten Anwendungsgebiet umfasst ist.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

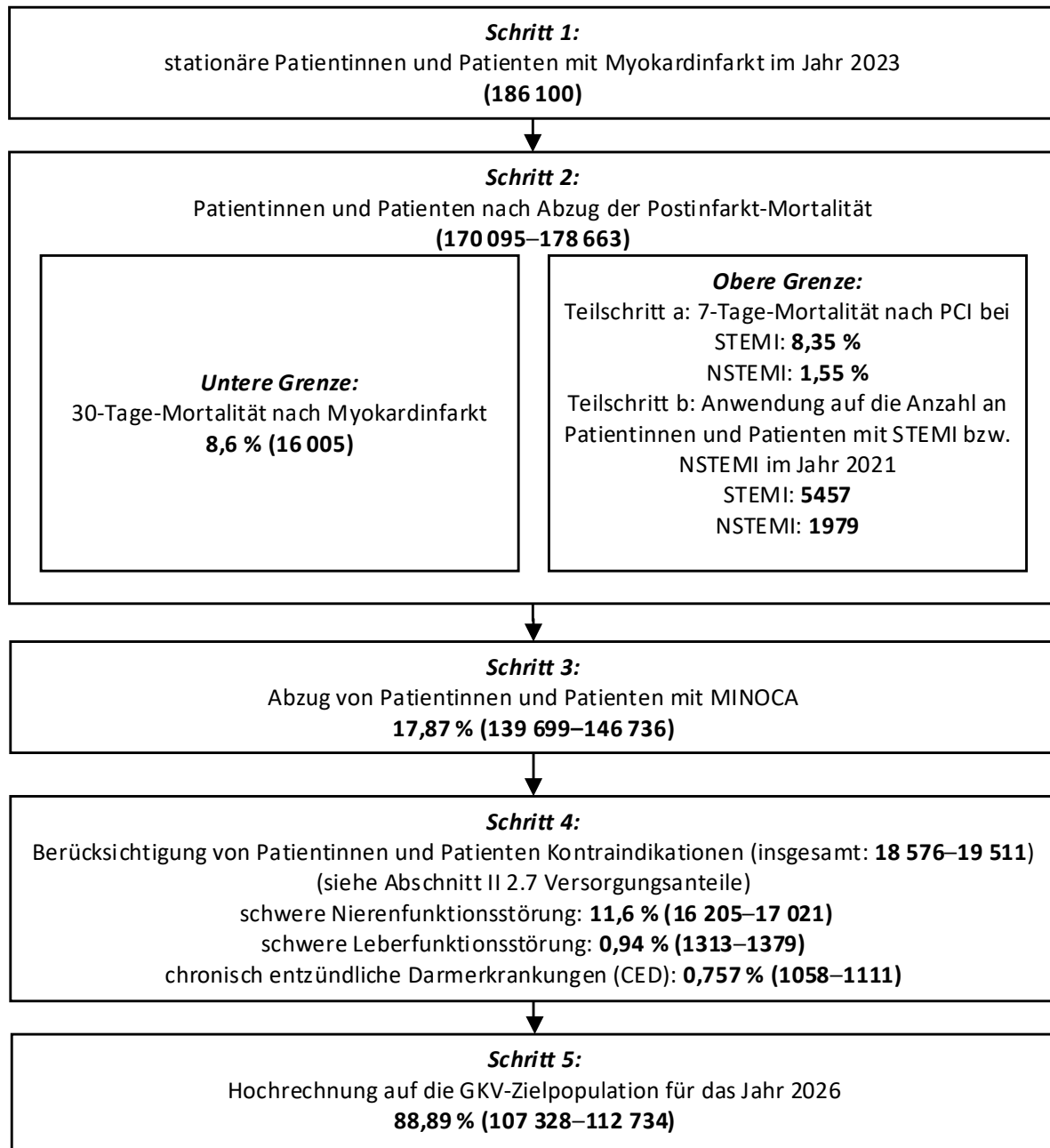
Der pU gibt an, dass Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und einem kürzlich stattgefundenen MI trotz optimierter Standardtherapien weiterhin ein hohes Risiko für erneute ischämische Ereignisse und eine erhöhte Sterblichkeitsrate aufweisen. Laut pU sei dies unter anderem auf eine unzureichende Adressierung des residualen Entzündungsrisikos in den aktuellen Therapieempfehlungen zurückzuführen. Daher bestehe trotz zur Verfügung stehender Therapiemöglichkeiten ein Bedarf für einen ergänzenden anti-inflammatorischen Wirkmechanismus.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammengefasst und nachfolgend beschrieben.

Es ist anzumerken, dass der pU in der Herleitung seiner Zielpopulation das Vorliegen von Kontraindikationen für die Anwendung des Wirkstoffes berücksichtigt. Diese Angaben werden in Abschnitt II 2.7 Versorgungsanteile dargestellt und kommentiert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MINOCA:

Myokardinfarkt bei nicht-obstruktiven Koronararterien; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; STEMI: ST-Hebungsinfarkt

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Stationäre Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt im Jahr 2023

Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MI zieht der pU eine Analyse des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) [2] heran. Dieser entnimmt er eine Anzahl von 186 100 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2023 mit den Diagnosecodes I21.-

(Akuter Myokardinfarkt) und I22.- (Rezidivierender Myokardinfarkt) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) stationär behandelt wurden. Als Erkrankungsfall wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer Hauptdiagnose dieser Diagnosecodes aus der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes gezählt [2,3]. Dabei wurden in der Analyse des WIdO nur Personen ab einem Alter von 30 Jahren berücksichtigt [2].

Schritt 2: Patientinnen und Patienten nach Abzug der Postinfarkt-Mortalität

Der pU gibt an, dass die Behandlung mit Colchicin gemäß Fachinformation [1] innerhalb von 3 bis 30 Tagen nach einem MI eingeleitet werden soll (siehe auch Abschnitt II 1.1). Um die Mortalität nach einem MI und die Unsicherheit bezüglich des genauen Therapiebeginns zu berücksichtigen bildet der pU eine Spanne, die auf der 7- und 30-Tage-Mortalitätsrate beruht. Hierzu greift der pU auf 2 Publikationen [4,5] zurück.

Untere Grenze

Für die untere Grenze zieht der pU die 30-Tage-Mortalität heran. Die Angabe zur 30-Tage-Mortalität entnimmt er aus der Publikation „Health at a Glance“ der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) [4]. Dabei handelt es sich um einen regelmäßigen Vergleichsbericht zentraler Gesundheitskennzahlen der OECD-Mitgliedsstaaten. Für Deutschland wird hier eine 30-Tage-Mortalitätsrate von 8,6 % nach einem Myokardinfarkt für das Jahr 2021 berichtet. Diese Angabe bezieht sich auf Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 45 Jahren, die innerhalb von 30 Tagen nach einer stationären Aufnahme mit den ICD-10-Diagnosecodes I21.- und I22.- im Krankenhaus der initialen Aufnahme verstarben.

Übertragen auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 16 005 Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach einem Myokardinfarkt versterben.

Obere Grenze

Für die obere Grenze zieht der pU die 7-Tage-Mortalität heran. In einem ersten Teilschritt ermittelt er die 7-Tage-Mortalitätsraten jeweils für Patientinnen und Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI). Hierfür nutzt er die Bundesauswertung des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) für das Qualitätssicherungsverfahren zur perkutanen Koronarintervention (PCI) und Koronarangiographie aus dem Jahr 2025 [5]. Der pU zieht dabei 2 PCI-Qualitätsindikatoren für das Erfassungsjahr 2023 heran, die sich auf schwerwiegende kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen (MACCE) bis einschließlich dem 7. postprozeduralen Tag beziehen [5].

Der Qualitätsindikator 56022 untersucht MACCE bei Patientinnen und Patienten mit Erst-PCI bei ST-Hebungsinfarkt. Der pU entnimmt eine Anzahl von 43 728 Patientinnen und Patienten mit PCI bei STEMI. Bei insgesamt 5945 (13,6 %) Patientinnen und Patienten wurden MACCE bis einschließlich dem 7. postprozeduralen Tag beobachtet. Von diesen verliefen 3653 (61,45 %) tödlich [5]. Aus diesen Angaben berechnet der pU eine 7-Tage-Mortalitätsrate für Patientinnen und Patienten mit STEMI nach einer PCI von 8,35 % ($0,136 \times 0,6145$).

Der Qualitätsindikator 56020 analysiert MACCE bei allen Patientinnen und Patienten mit PCI ohne ST-Hebungsinfarkt. Der pU entnimmt eine Anzahl von 256 434 Patientinnen und Patienten mit PCI ohne STEMI. Bei insgesamt 9386 (3,66%) Patientinnen und Patienten wurden MACCE bis einschließlich dem 7. postprozeduralen Tag beobachtet. Von diesen verliefen 3965 (42,24 %) tödlich [5]. Aus diesen Angaben berechnet der pU eine 7-Tage-Mortalitätsrate für Patientinnen und Patienten mit NSTEMI nach einer PCI von 1,55 % ($0,0366 \times 0,4224$).

In einem 2. Teilschritt überträgt der pU die 7-Tage-Mortalitätsraten auf die Fallzahlen der Patientinnen und Patienten mit STEMI (65 321) und NSTEMI (128 032) im Jahr 2021. Diese Fallzahlen entnimmt er einem Konferenzbeitrag von Wahler et al. auf der Tagung der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR 2022) [6]. Laut Autoren basieren die Angaben auf Daten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) und des Statistischen Bundesamts und beziehen sich auf die Anzahl an Krankenhausbehandlungen aufgrund des akuten Koronarsyndroms (ACS) [6]. Der pU multipliziert die Fallzahlen von Patientinnen und Patienten mit STEMI bzw. NSTEMI mit den im vorangegangenen Teilschritt jeweils berechneten Mortalitätsraten und erhält insgesamt 7437 (5457 STEMI und 1979 NSTEMI) Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 7 Tagen nach einer PCI versterben. Diese zieht er von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 ab und erhält 178 663 Patientinnen und Patienten, die 7 Tage nach einer PCI noch leben.

Insgesamt ergibt sich somit eine Spanne von 170 095 bis 178 663 überlebenden Patientinnen und Patienten nach einem Myokardinfarkt.

Schritt 3: Abzug von Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt bei nicht-obstruktiven Koronararterien

Um den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt, der nicht auf eine atherosklerotische koronare Herzerkrankung zurückzuführen ist auszuschließen, zieht der pU eine Publikation von Haertel et al [7]. heran. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Analyse aller Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von April des Jahres 2017 bis Mai des Jahres 2018 an der Universitätsklinik Jena mit Verdacht auf ein ACS vorstellig wurden [7]. Die vorläufige Arbeitsdiagnose eines Myokardinfarkts bei nicht-obstruktiven Koronararterien (MINOCA) wurde auf Basis von Informationen aus dem Krankenhausinformationssystem und

einer Koronarangiographie bei Erstvorstellung gestellt, sofern die folgenden Kriterien erfüllt waren:

- allgemeingültige ACS-Kriterien,
- nicht obstruktive Koronararterien mit einer Stenose von < 50 % in einer potenziell infarktrelevanten Arterie und
- keine klinisch offensichtliche spezifische Ursache für das akute Krankheitsbild während der Erstuntersuchung und bei der Entscheidung für eine Koronarangiographie.

Alle eingeschlossenen Fälle wurden dann erneut auf Basis aller durch das Krankenhausinformationssystem verfügbaren Informationen (z. B. Laborwerte, bildgebende Befunde, angiographische Befunde) analysiert. Bei widersprüchlichen Befunden wurde eine endgültige Diagnose durch klinische Konsensbildung von 2 Forschenden gestellt.

Von 660 Patientinnen und Patienten, die mit ACS vorstellig wurden, wurde bei 118 Patientinnen und Patienten auf diese Weise retrospektiv ein MINOCA festgestellt [7]. Daraus leitet der pU einen Anteil von 17,87 % für Patientinnen und Patienten mit MINOCA ab. Er multipliziert diesen Anteil jeweils mit der unteren und oberen Grenze aus Schritt 2 und zieht die ermittelten Anzahlen im Anschluss von den Patientenzahlen aus Schritt 2 ab.

Auf diese Weise berechnet der pU eine Spanne von 139 699 bis 146 736 überlebenden Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne MINOCA.

Schritt 4: Berücksichtigung von Kontraindikationen

Der pU berücksichtigt in seiner Herleitung der Zielpopulation das Vorliegen von Kontraindikationen für die Anwendung von Colchicin und schließt insgesamt 18 576 bis 19 511 (entspricht nach eigener Berechnung einem Anteil von 13,3 %) Patientinnen und Patienten aus der Zielpopulation aus. Diese Angaben werden in Abschnitt II 2.7 Versorgungsanteile dargestellt und kommentiert.

Schritt 5: GKV-Zielpopulation für das Jahr 2026

Für die Prognose der Zielpopulation im Jahr 2026 zieht der pU den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2026 angegebenen Bevölkerungsstand von 83 969 100 Personen heran [8]. Er basiert auf den Angaben der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W1 (Auswirkungen einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo). Der pU berechnet den Anteil der Zielpopulation an der Gesamtbevölkerung auf Basis des Jahres 2023 und nimmt einen GKV-Anteil unter den Betroffenen von 88,89 % [9] an. Somit prognostiziert der pU eine Anzahl von 107 328 bis 112 734 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2026.

Unter ausschließlicher Berücksichtigung des Anwendungsgebiets nach Abschnitt 4.1 der Fachinformation [1] und unter Berücksichtigung des genannten Bevölkerungsstandes [8] und des GKV-Anteils [9] ergibt sich auf Basis der Anzahl an Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 eine Spanne von 124 775 bis 131 500 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2026.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl von 107 328 bis 112 734 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unter Berücksichtigung relevanter Kontraindikationen (siehe Abschnitt II 2.7 Versorgungsanteile) unsicher.

Die Anzahl von 124 775 bis 131 500 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die sich auf Grundlage des Anwendungsgebiets nach Abschnitt 4.1 der Fachinformation [1] ergibt, ist ebenfalls als unsicher zu bewerten. Die für diese Bewertung maßgeblichen Gründe werden im Folgenden dargestellt:

Zu Schritt 1: Stationäre Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt im Jahr 2023

Colchicin ist für Erwachsene zugelassen [1]. Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MI zieht der pU eine Analyse des WIdO heran, in der ausschließlich Personen ab einem Alter von 30 Jahren berücksichtigt wurden [2]. Den der Publikation zugrundeliegenden Daten der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes [10] ist zu entnehmen, dass Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis unter 30 Jahren, die mit der Hauptdiagnose I21.- und I22.- gemäß ICD-10 stationär behandelt werden (insgesamt 238 Personen im Jahr 2023), nur einen sehr geringen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt ausmachen. Vor diesem Hintergrund ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar. Es ist zudem anzumerken, dass die Falldefinition des WIdO ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer Hauptdiagnose, also Patientinnen und Patienten, deren Herzinfarkt der Grund für die stationäre Aufnahme war, umfasst [2]. Patientinnen und Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten haben, ohne stationär aufgenommen worden zu sein, werden nicht berücksichtigt [2]. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dies fast ausschließlich Personen mit akut tödlichem Herzinfarkt oder Personen, die vor Erreichen des Krankenhauses versterben, betrifft. Somit ist auch dieses Vorgehen nachvollziehbar.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten nach Abzug der Postinfarkt-Mortalität

Untere Grenze

Für die untere Grenze legt der pU eine 30-Tage-Mortalitätsrate von 8,6 % auf Basis einer Publikation der OECD zugrunde [4]. Es ist anzumerken, dass die Angabe in der OECD-Quelle nicht auf verknüpften Daten beruht und sich daher lediglich auf Patientinnen und Patienten

bezieht, die im Krankenhaus der initialen Aufnahme verstarben [4]. Patientinnen und Patienten, die in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden oder nach der Entlassung verstarben, werden nicht berücksichtigt [4].

Obere Grenze

Für die obere Grenze legt der pU die 7-Tage-Mortalitätsraten nach einer PCI bei Patientinnen mit STEMI bzw. bei Patientinnen und Patienten ohne ST-Hebungsinfarkt zugrunde. Der pU gibt an, dass eine Annäherung an die Postinfarkt-Mortalität über Angaben zur 7-Tage-Sterblichkeit nach einer PCI gerechtfertigt sei, da die PCI die leitliniengerechte Standardtherapie für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit einem Myokardinfarkt darstelle und keine validen Daten zur Berechnung einer 3-Tage-Mortalitätsrate vorlägen. Dies ist auf Basis der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DKG) bzw. der European Society for Cardiology (ESC) grundsätzlich nachvollziehbar [11,12]. Es ist jedoch anzumerken, dass unter bestimmten Umständen auch weitere Reperfusionstherapie-Optionen wie beispielsweise die koronararterielle Bypass-Operation (CABG) in Frage kommen [11,12]. Wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten ist, die eine andere Reperfusionstherapie als die PCI erhalten und in wie weit sich die 7-Tage-Mortalität beispielsweise nach einer CABG unterscheidet, ist unklar.

Zudem ist im Hinblick auf den herangezogenen Indikator für Patientinnen und Patienten mit PCI ohne ST-Hebungsinfarkt darauf hinzuweisen, dass hiervon auch Patientinnen und Patienten umfasst sein können, bei denen eine andere Indikation als ein NSTEMI für eine PCI vorlag. Es ist daher unklar, inwieweit die zugrunde gelegte 7-Tage-Mortalitätsrate auf Patientinnen und Patienten mit NSTEMI übertragbar ist.

Zu Schritt 3: Abzug von Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt bei nicht-obstruktiven Koronararterien

Um die Zielpopulation auf jene Patientinnen und Patienten zu begrenzen, deren Myokardinfarkt infolge einer atherosklerotischen koronaren Herzerkrankung entstanden ist, zieht der pU den Anteil an Patientinnen und Patienten mit MINOCA ab. Dies ist grundsätzlich plausibel. Es ist jedoch anzumerken, dass MINOCA als Oberbegriff für eine heterogene Gruppe von sowohl kardialen als auch extrakardialen Ursachen betrachtet werden kann. Die vom pU herangezogene Quelle berichtet einen Anteil von Patientinnen und Patienten mit MINOCA von 17,87 % [7]. In der Literatur werden Spannen von 1 % bis zu 25 % [7,11] berichtet, je nach untersuchter Population, Definition von MINOCA und verwendeten Diagnosekriterien. Die Autorinnen und Autoren in der vom pU herangezogenen Quelle [7] geben an, dass die zugrunde gelegte Definition von MINOCA auf einem aktuellen Konsens und Leitlinien basiert. Konkrete Angaben zu den Kriterien, die zu einer finalen MINOCA-Diagnose geführt haben, sind jedoch nicht zu entnehmen [7]. Zusätzliche Unsicherheit entsteht durch das monozentrische Design der Analyse.

Zu Schritt 4: Berücksichtigung von Kontraindikationen

Die Bewertung der vom pU berücksichtigten Kontraindikationen ist in Abschnitt II 2.7 Versorgungsanteile zu finden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für die Prognose der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren geht der pU analog zum Vorgehen in Schritt 5 vor. Er legt die für die Jahre 2027 bis 2031 vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahlen [8] zugrunde und berechnet unter Anwendung des Anteils der Zielpopulation an der Gesamtbevölkerung auf Basis des Jahres 2023 und eines durchschnittlichen GKV-Anteils von 88,07 % [8,13] für die Jahre bis 2031 insgesamt sinkende Patientenzahlen. Für das Jahr 2031 gibt der pU eine Anzahl von 106 747 bis 112 123 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung von Kontraindikationen an.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Colchicin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt ^b	107 328–112 734	<p>Die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher. Die für diese Bewertung maßgeblichen Gründe sind unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unschärfen bei den zugrunde gelegten 7-Tage-Mortalitätsraten ▪ Uneinheitliche Kriterien für die Identifikation von Patientinnen und Patienten mit MINOCA ▪ Unsicherheiten bei der Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen <p>Bei ausschließlicher Berücksichtigung des Anwendungsgebiets nach Abschnitt 4.1 der Fachinformation [1] ergeben sich 124 775 bis 131 500 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Diese Anzahl ist ebenfalls als unsicher zu bewerten.</p>
<p>a. Angabe des pU b. Es wird davon ausgegangen, dass die Akutbehandlung des akuten Myokardinfarktes mittels aortokoronarer Bypass-Operation bzw. perkutaner Koronarintervention nicht vom geplanten Anwendungsgebiet umfasst ist.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MINOCA: Myokardinfarkt bei nicht obstruktiven Koronararterien; PCI: perkutane Koronarintervention; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Colchicin als Add-on zu Standardtherapien benannt:

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

Der pU stellt als optimierte Standardtherapie die duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) mit den folgenden Wirkstoffen als zweckmäßige Vergleichstherapie dar:

- Acetylsalicylsäure in Kombination mit Ticagrelor
- Acetylsalicylsäure in Kombination mit Prasugrel
- Acetylsalicylsäure in Kombination mit Clopidogrel

Den Hinweisen des G-BA ist zu entnehmen, dass die Sekundärprophylaxe nach MI neben den vom pU dargestellten Wirkstoffen in der Regel auch weitere Wirkstoffgruppen wie Betarezeptorblocker und eine lipidsenkende Therapie (im Regelfall mit einem Statin), sowie die adäquate Therapie bestehender Begleiterkrankungen umfasst. Hierzu macht der pU keine Angaben.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU jeweils ausschließlich Angaben für das 1. Behandlungsjahr.

Da es sich bei Colchicin um eine Zusatztherapie zu den Wirkstoffen der Standardtherapie handelt, geht der pU davon aus, dass für die Wirkstoffe der Standardtherapie keine Unterschiede zwischen den Therapieprotokollen der zu bewertenden und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Colchicin und den weiteren Wirkstoffen der Standardtherapie entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,14-18]. Für Colchicin und Acetylsalicylsäure geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung mit 365 Behandlungstagen im 1. Behandlungsjahr aus. Dies ist grundsätzlich plausibel. Für Colchicin ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die sichere Anwendung von Colchicin laut Fachinformation nur über einen Zeitraum von 2 Jahren nachgewiesen ist [1].

Für Ticagrelor, Prasugrel und Clopidogrel geht der pU von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und einer täglichen Anwendung aus. Dies ist auf Basis der Fachinformationen [16-18] und der Empfehlungen der DGK und der ESC zum Management des akuten Koronarsyndroms aus dem Jahr 2023 und zum Management des chronischen Koronarsyndroms aus dem Jahr 2024 nachvollziehbar [11,12,19,20].

Ab dem 2. Behandlungsjahr erfolgt gemäß den Empfehlungen der DGK und ESC statt einer DAPT nur noch eine einfache antithrombozytäre Therapie mit Acetylsalicylsäure [19,20].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Colchicin und Acetylsalicylsäure entsprechen den Fachinformationen [1,14,15].

Für Ticagrelor, Prasugrel und Clopidogrel sind den Fachinformationen und den Empfehlungen der DGK bzw. ESC zum Management des akuten Koronarsyndroms einmalige Aufsättigungsdosen zu entnehmen, die der pU nicht berücksichtigt [11,12,16-18]. Für Clopidogrel ergibt sich bei Berücksichtigung einer Aufsättigungsdosis von 300 mg bis 600 mg ein höherer Jahresverbrauch, als vom pU angegeben.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Colchicin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2026, der erstmaligen Listung wieder. Die Angaben des pU zu den weiteren Arzneimitteln geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe zum 15.01.2026 wieder.

Es ist anzumerken, dass der pU für die Berechnung der Kosten für die obere Grenze von Acetylsalicylsäure (75 mg Tabletten) nicht den Festbetrag zugrunde legt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,14-18] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Colchicin Jahrestherapiekosten in Höhe von 1423,50 € pro Patientin bzw. pro Patient.

Für die zu bewertende Therapie berechnet der pU folgende Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. pro Patient für Colchicin in Kombination mit Acetylsalicylsäure und

- Ticagrelor: 1559,89 € bis 1571,06 €

- Prasugrel: 1855,82 € bis 1866,99 €
- Clopidogrel: 1545,25 € bis 1556,42 €.

Der pU ermittelt für die zweckmäßige Vergleichstherapie folgende Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. pro Patient für Acetylsalicylsäure in Kombination mit

- Ticagrelor: 136,39 € bis 147,56 €
- Prasugrel: 432,32 € bis 443,49 €
- Clopidogrel: 121,75 € bis 132,92 €.

Die Jahrestherapiekosten der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind in ihrer Größenordnung für das 1. Behandlungsjahr plausibel, obwohl der pU für die Berechnung der Kosten für die obere Grenze von Acetylsalicylsäure (75 mg Tabletten) nicht den Festbetrag zugrunde legt. Die Arzneimittelkosten im 2. Behandlungsjahr fallen geringer aus, da hier ausschließlich Kosten für Colchicin und Acetylsalicylsäure bzw. ausschließlich Acetylsalicylsäure anfallen (siehe Abschnitt II 2.1).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Colchicin ^b + Acetylsalicylsäure						
+ Ticagrelor	erwachsene Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	1559,89 ^c – 1571,06 ^d	0	0	1559,89 ^c – 1571,06 ^d	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind für das 1. Behandlungsjahr in ihrer Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten im 2. Behandlungsjahr fallen geringer aus, da hier ausschließlich Kosten für Colchicin und Acetylsalicylsäure anfallen.
+ Prasugrel		1855,82 ^c – 1866,99 ^d	0	0	1855,82 ^c – 1866,99 ^d	
+ Clopidogrel		1545,25 ^c – 1556,42 ^d	0	0	1545,25 ^c – 1556,42 ^d	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Acetylsalicylsäure						
+ Ticagrelor	erwachsene Patientinnen und Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt	136,39 ^c – 147,56 ^d	0	0	136,39 ^c – 147,56 ^d	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind für das 1. Behandlungsjahr in ihrer Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten im 2. Behandlungsjahr fallen geringer aus, da hier ausschließlich Kosten für Acetylsalicylsäure anfallen.
+ Prasugrel		432,32 ^c – 443,49 ^d	0	0	432,32 ^c – 443,49 ^d	
+ Clopidogrel		121,75 ^c – 132,92 ^d	0	0	121,75 ^c – 132,92 ^d	
<p>a. Angaben des pU b. Der pU ermittelt für Colchicin Jahrestherapiekosten in Höhe von 1423,50 € pro Patientin bzw. pro Patient c. Kosten auf Basis einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 100 mg d. Kosten auf Basis einer Behandlung mit Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 75 mg GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass der voraussichtliche Versorgungsanteil von Colchicin nicht quantifizierbar sei. Dabei geht er davon aus, dass insbesondere aufgrund von Kontraindikationen nicht alle Patientinnen und Patienten mit Colchicin behandelt werden können. Er thematisiert die in der Fachinformation genannten Kontraindikationen einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR) < 30 ml/min, einer schweren Leberfunktionsstörung, einer Blutdyskrasie sowie die gleichzeitige Behandlung mit starken P-Glykoprotein-Inhibitoren oder starken CYP3A4-Inhibitoren.

Im Rahmen seiner Herleitung der Zielpopulation von Colchicin (siehe Abschnitt II 1.3.1 Schritt 4) macht der pU quantitative Angaben zu den Anteilen an Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet für die die Kontraindikationen einer schweren Nierenfunktionsstörung, einer schweren Leberfunktionsstörung sowie einer signifikanten gastrointestinalen Grunderkrankung bestehen. Diese Angaben werden im Folgenden dargestellt und bewertet.

Patientinnen und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Zur Schätzung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zieht der pU den Deutschen Herzbericht aus dem Jahr 2025 [21] heran. Er entnimmt die Angaben zu Komorbiditäten bei kardialen Rehabilitanden im Betrachtungsjahr 2023. Für die chronische Niereninsuffizienz lagen Daten aus 39 Kliniken für die Analyse vor. Von insgesamt 8249 Patientinnen und Patienten wiesen durchschnittlich 212 Patientinnen und Patienten eine chronische Niereninsuffizienz auf. Dies entspricht einem Anteil von 11,6 % [21].

Dazu ist anzumerken, dass sich dieser Anteil zum einen auf die Gruppe aller kardialen Rehabilitanden bezieht. Diese beinhaltet u. a. auch Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz, Herzklappenoperationen und peripherer arterieller Verschlusskrankheit und unterscheidet sich somit teilweise von der Patientengruppe aus Schritt 3 (siehe Abschnitt II 1.3.1) auf die sich der Anteilswert bezieht. Zum anderen können über die Operationalisierung einer schweren Nierenfunktionsstörung auf Basis von Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auch Patientinnen und Patienten mit niedrigeren Schweregraden einer Nierenfunktionsstörung umfasst sein [21]. Dadurch wird der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die nicht mit Colchicin behandelt werden dürfen als unsicher einzuschätzen.

Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

Für die Schätzung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung zieht der pU eine Publikation von Gu et al. aus dem Jahr 2021 [22] heran. Dabei handelt es sich um eine populationsbasierte Studie aus Deutschland, welche die

Entwicklung der Prävalenz und des Krankheitsverlaufs der Leberzirrhose in Deutschland untersucht. Hierzu wurden alle stationären Behandlungsfälle der Jahre 2005 bis 2018 in Deutschland untersucht. Von 248 085 936 Hospitalisierungen erfolgten 2 302 171 mit der Diagnose einer Fibrose und Zirrhose der Leber (ICD-10-Codes K74.- oder K70.3) als Haupt- oder Nebendiagnose. Daraus ergibt sich laut Quelle ein Anteil von 0,94 % [22]. Dabei ist anzumerken, dass gemäß der ICD-10-Codes K70.- bis K77.- weitere Codes für das Vorliegen einer schweren Leberfunktionsstörung infrage kommen. Die Übertragbarkeit des Anteilswertes auf Patientinnen und Patienten mit vor kurzem stattgefundenen MI ist unklar und die Operationalisierung des pU kann somit tendenziell zu einer Unterschätzung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung geführt haben.

Patientinnen und Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Colchicin [1] findet sich der Hinweis, dass Patientinnen und Patienten mit signifikanten Grunderkrankungen des Gastrointestinaltrakts, z. B. entzündliche Darmerkrankungen, chronische Diarrhö usw. nicht mit Colchicin behandelt werden dürfen. Der pU operationalisiert signifikante Grunderkrankungen des Gastrointestinaltrakts anhand des Vorliegens einer CED. Zur Schätzung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit CED zieht er Angaben aus einer bundesweiten Analyse des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung in Deutschland zu Autoimmunerkrankungen (Zi) [23] heran. Die Datengrundlage der Untersuchung bilden die bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V aus den Jahren 2012 bis 2022. Für den Anteil mit CED zieht der pU die Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa heran. Die Identifikation der Versicherten wurde im Rahmen der Analyse anhand der ICD-10 Diagnosecodes K50.- (Morbus Crohn) und K51.- (Colitis ulcerosa), sowie der Zusatzbezeichnung „G“ (gesicherte Diagnose) in mindestens 2 Quartalen des Kalenderjahres (M2Q-Kriterium) vorgenommen. Der pU entnimmt eine rohe Rate der Prävalenz für Morbus Crohn von 0,349 % und für Colitis ulcerosa von 0,408 % für das Jahr 2022 [23].

Es ist anzumerken, dass der pU eine signifikante Grunderkrankung des Gastrointestinaltrakts ausschließlich über die ICD10-Codes K50.- und K51.- operationalisiert. Dadurch bleibt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit anderen signifikanten Grunderkrankungen des Gastrointestinaltrakts unberücksichtigt.

Weitere Bewertungsaspekte in Bezug auf Kontraindikationen

Weitere Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass der pU auf Basis seiner herangezogenen Quellen implizit davon ausgeht, dass die Anteilswerte derjenigen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer Leberzirrhose oder CED sowie gleichzeitiger atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem MI denen in der Allgemeinbevölkerung entsprechen.

Zudem geht der pU durch sein Vorgehen davon aus, dass die Anteilswerte der unterschiedlichen Kontraindikationen addiert werden können und eine Kombination mehrerer Kontraindikationen nicht vorkommt.

Darüber hinaus werden in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3 weitere Gegenanzeigen wie Blutdyskrasie und eine gleichzeitige Behandlung mit starken P-Glykoprotein-Inhibitoren oder starken CYP3A4-Inhibitoren genannt, welche einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Colchicin haben können. Zu diesen liefert der pU keine Angaben.

Insgesamt führen die genannten Aspekte zu Unsicherheit in Bezug auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt für die Studie COLCOT den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0,17 % an. Diese Angabe ist plausibel.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Apontis Pharma Deutschland. Fachinformation Colxi 0,5 mg Filmtabletten (Stand: September 2025). 09.2025.
2. Wissenschaftliches Institut der AOK. Gesundheitsatlas Deutschland. Faktenblatt: Herzinfarkt in Deutschland [online]. 2026. URL: https://www.gesundheitsatlas-deutschland.de/erkrankung/herzinfarkt_akut?activeValueType=praevalence&activeLayerType=state.
3. Statistisches Bundesamt. Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie). Bezugsjahr 2024 [online]. 2026 [Zugriff: 08.01.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/23131/table/23131-0002/search/s/JTIyZGhhZ25vc2VuJTlwZGVyJTlwY3JhbmtlbmhhhdXNwYXRpZW50ZW4lMjI=>.
4. Organisation for Economic Co-operation Development. Health at a Glance: Europe 2024. State of Health in the EU Cycle. 2024.
5. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung. PCI: Perkutane Koronarintervention und Koronarangiographie. Erfassungsjahre 2023 und 2024. 2025.
6. Wahler S, Ben A, A. M. Acute Coronary Heart Syndrom (ACS): Hospitalizations in Germany Before and During Covid-19 Pandemic [online]. 2022. URL: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/ispor-22-c-v01-pdf.pdf?sfvrsn=f58d22b9_0.
7. Haertel F, Montag C, Kraeplin T et al. Management of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Germany: a single-center study on hospital resources and healthcare economics. Front Public Health 2024; 12: 1407568. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1407568>.
8. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021). 2025.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. 2024.

10. Statistisches Bundesamt. Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie) [online]. 2026 [Zugriff: 09.04.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/23131/table/23131-0002/table-toolbar>.
11. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2023; 44(38): 3720-3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>.
12. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Akutes Koronarsyndrom - Leitlinien für das Management des akuten Koronarsyndroms. 2023.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Mitglieder, mitversicherte Angehörige, Beitragssätze und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. 2025.
14. A. Pharma. Fachinformation ASS 100 - 1 A Pharma TAH, 100 mg Tabletten (Stand: Dezember 2024). 12.2024.
15. Dexcel Pharma. Fachinformation ASS Dexcel Protect 75 mg (Stand: Februar 2025). 02.2025.
16. Zentiva Pharma. Fachinformation Clopidogrel Zentiva 75 mg/300 mg Filmtabletten (Stand: Juni 2022). 06.2022.
17. Heumann Pharma. Fachinformation Prasugrel Heumann 10 mg Filmtabletten (Stand: Juni 2023). 06.2023.
18. AmaroX Pharma. Fachinformation Ticagrelor AmaroX Filmtabletten (Stand: März 2025). 03.2025.
19. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Chronisches Koronarsyndrom - Leitlinien für das Management des chronischen Koronarsyndroms. 2024.
20. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2024; 45(36): 3415-3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>.
21. Deutsche Herzstiftung. Deutscher Herzbericht. Update 2025. 2025.
22. Gu W, Hortlik H, Erasmus HP et al. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). Lancet Reg Health Eur 2022; 12: 100240. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100240>.
23. Versorgungsatlas. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Entwicklung der Prävalenz diagnostizierter Autoimmunerkrankungen im Zeitraum 2012–2022. 2024.