

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mavacamten (CAMZYOS®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wichtige kontraktile Proteine der Herzmuskelkontraktion	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Mavacamten.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
Ca ²⁺	Calcium-Ionen
DRX	<i>Disordered Relaxed State</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HNCM	Nicht-obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie
IHM	<i>Interacting Head Motif</i>
LOVT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MyBP-C	Myosin-bindendes Protein C
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
P _i	Anorganisches Phosphat
PZN	Pharmazentralnummer
SRT	Septumreduktionstherapie
SRX	<i>Super Relaxed State</i>
TnC	Troponin C
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
β-MyHC	β-Isoform der schweren Kette des Myosins

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mavacamten
Handelsname:	CAMZYOS®
ATC-Code:	C01EB24

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18030326	EU/1/23/1716/001	2,5 mg Mavacamten	14 Hartkapseln
18030332	EU/1/23/1716/002	2,5 mg Mavacamten	28 Hartkapseln
18030355	EU/1/23/1716/003	5 mg Mavacamten	14 Hartkapseln
18030361	EU/1/23/1716/004	5 mg Mavacamten	28 Hartkapseln
18030384	EU/1/23/1716/005	10 mg Mavacamten	14 Hartkapseln
18030390	EU/1/23/1716/006	10 mg Mavacamten	28 Hartkapseln
18030415	EU/1/23/1716/007	15 mg Mavacamten	14 Hartkapseln
18030421	EU/1/23/1716/008	15 mg Mavacamten	28 Hartkapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Mavacamten ist ein neuer, oral anzuwendender, selektiver, allosterischer, reversibler kardialer Myosin-Inhibitor und der erste zugelassene Wirkstoff aus dieser Substanzklasse. Mavacamten ist die erste und bisher einzige zielgerichtete medikamentöse Therapie zur Behandlung der obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (HOCM) [1].

Pathophysiologie der Herzmuskelkontraktion

Die Kontraktion der Herzmuskelzellen wird maßgeblich durch das Zusammenspiel der Proteine Myosin und Aktin gesteuert. Beide Proteine sind zur Ausbildung langgestreckter Moleküle befähigt, den dünnen und dicken Myofilamenten. Gemeinsam mit weiteren Regulator- und Verankerungsproteinen bilden die Myofilamente das **Sarkomer**, die **kleinste funktionelle Einheit** des Herzmuskels.

Aktin bildet zusammen mit dem Regulatorprotein Tropomyosin und dem Regulatorprotein-Komplex Troponin (TnC, TnI und TnT) angelagert das dünne Myofilament der Herzmuskulatur.

Myosin ist der Baustein der dicken Myofilamente. Es besteht aus zwei schweren und vier leichten Ketten und lässt sich in die drei funktionellen Domänen Schaft, Hals und Kopf unterteilen. Am N-terminalen Ende besitzt jede schwere Kette ein Myosinköpfchen, das eine Aktin-Bindungsstelle und eine ATPase-Aktivität aufweist. Das Myosin-bindende Protein C (MyBP-C) ist ebenfalls Bestandteil des dicken Myofilaments. Dicke und dünne Myofilamente bilden **Aktin-Myosin-Querbrücken** aus.

Ein **Ineinandergleiten der Aktin- und Myosinfilamente** bewirkt die Verkürzung des Sarkomers und damit die **Kontraktion der Muskulatur** [2, 3]. Mutationen in Genen für die

schweren Ketten des Myosins und MyBP-C sind eine der Hauptursachen für die Entwicklung einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) [4].

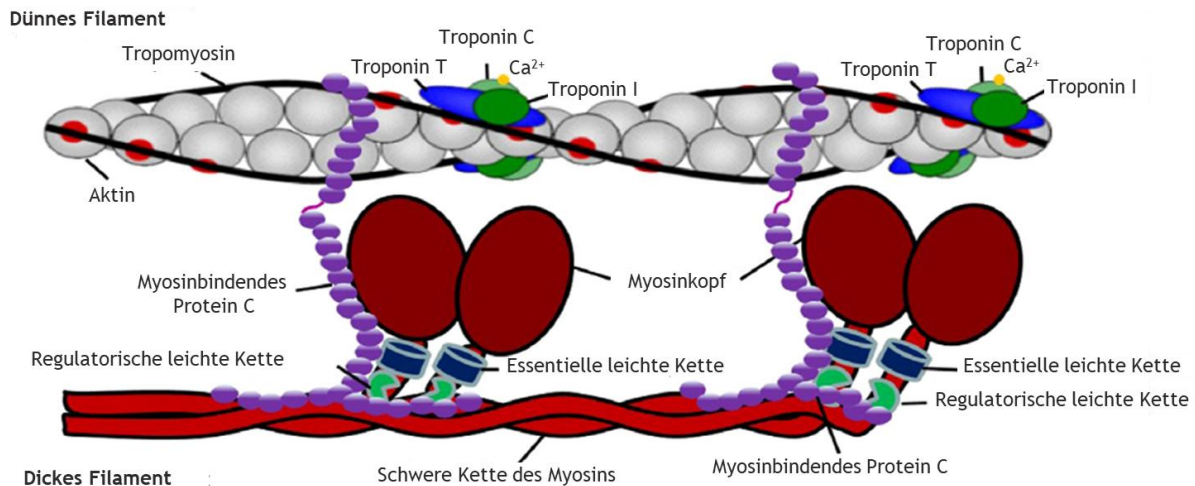


Abbildung 2-1: Wichtige kontraktile Proteine der Herzmuskelkontraktion Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach [5]. Das dünne Myofilament besteht aus Aktin, Tropomyosin und Troponinen (TnC, TnI und TnT). Das dicke Filament besteht aus leichten regulatorischen und essenziellen Ketten sowie schweren Ketten des Myosins. Myosin-bindendes Protein C (MyBP-C) bindet an die schwere Kette des Myosins und erstreckt sich zur Bildung von Querbrücken bis in das dünne Myofilament.

Regulation der Muskelkontraktion

Troponin, Tropomyosin,

Zusammen mit Troponin reguliert Tropomyosin die Muskelkontraktion, indem es steuert, wann Myosin an Aktin gebunden ist. Im Ruhezustand blockieren Tropomyosin und Troponin die Bindungsstelle für Myosin am Aktinfilament. An Myosin ist Adenosintriphosphat (ATP) gebunden und das Myosinköpfchen befindet sich in 45°-Stellung zum Schaft.

Calciumeinstrom

Calciumionen (Ca^{2+}) binden an die Untereinheit C (TnC) des Troponin-Komplexes. Es kommt zu einer Konformationsänderung des Komplexes, der seine Position auf Tropomyosin verschiebt, das ebenfalls durch eine Konformationsänderung die Myosin-Bindungsstelle auf dem Aktin freilegt und so die Bindung des Myosinköpfchens an Aktin ermöglicht. Außerdem aktiviert der Ca^{2+} -Einstrom die ATPase-Aktivität am Myosinköpfchen. Das am Myosinköpfchen gebundene ATP wird zu Adenosindiphosphat (ADP) + anorganischem Phosphat (P_i) hydrolysiert, das Myosinköpfchen klappt von 45° auf 90° um und zwischen Aktin und Myosin bilden sich Querbrücken aus [2, 3, 6, 7]. Im nächsten Schritt werden P_i und ADP freigesetzt. Dabei kippt das Myosinköpfchen in seine Ausgangsstellung von 45°, sodass das Myosinköpfchen das Aktinfilament an sich entlangzieht (Kraftschlag) [7]. Um die feste Bindung des Myosinköpfchens an Aktin wieder zu lösen, muss nun erneut ATP an Myosin binden. Erst danach löst sich die Querbrücken-Bindung wieder und der Kreislauf kann von vorne beginnen [8].

Im Rahmen der Herzmuskelkontraktion vermittelt **Mavacamten** seine Wirkung, in dem es **dosisabhängig die ATPase-Aktivität inhibiert** [9].

Interacting Head Motif (IHM)

Die Regulation der Muskelkontraktion erfolgt primär durch die beschriebenen Ca^{2+} -abhängigen Mechanismen. Daneben verfügt Myosin über einen zusätzlichen Regulierungsmechanismus, bei dem sich Myosin durch eine autoinhibitorische Wechselwirkung zwischen beiden Kopfdomänen selbst reguliert (*Off-State*). Dabei interagieren die beiden Kopfdomänen des Myosins miteinander, indem die Aktin-Bindungsstelle der einen Kopfdomäne an die Konverterregion des Partnerköpfchens bindet (*Interacting Head Motif*, IHM). In diesem Zustand ist es möglich, dass sich die Kopfdomänen im sogenannten ***Super Relaxed State (SRX)*** oder in einem *Disordered Relaxed State (DRX)* befinden.

Im SRX-Zustand werden beide Myosinköpfchen gebunden. In Folge kann Myosin nicht an Aktin binden und der ATP-Umsatz ist fünf- bis zehnmal langsamer als im DRX-Zustand [10, 11]. Die inaktiven Myosinköpfchen im SRX-Zustand im Herzen dienen als kardiale Reserve, die unter Stress, wie z. B. Hypoxie, Ischämie oder anhaltender Muskelleistung, abgerufen werden kann [10, 11]. Im DRX-Zustand liegt eine freie Myosin-Kopfdomäne vor und die hydrolytische ATPase-Aktivität kann zur Energiegewinnung genutzt werden [10]. **Mavacamten stabilisiert den SRX-Zustand** des Myosins [12, 13].

Krankheitsbild der HOCM

Die vermehrte Ausbildung von Aktin-Myosin-Querbrücken und eine Regulationsstörung des SRX-Zustandes von Myosin sind mechanistische Kennzeichen der HCM und können zu Hyperkontraktilität und beeinträchtigter Relaxation führen [14-17].

Bei mehr als der Hälfte der HCM-Patient:innen (55 %) liegen der Erkrankung Mutationen in Genen für Sarkomerproteine zugrunde, die dazu führen, dass das Sarkomer in seiner Funktion gestört ist [18]. Die häufigsten Mutationen betreffen das *MYCBP3*-Gen (57 %), das für das kardiale MyBP-C codiert, sowie das *MYH7*-Gen (32 %), das für die β -Isoform der schweren Kette des Myosins (β -MyHC) codiert [18]. Im Vergleich zu einem gesunden Herzen, bei dem ca. 40 % der Myosine in einem inaktiven Zustand vorliegen, destabilisieren HCM-Mutationen diesen Zustand und aktivieren Myosin.

Die erhöhte Anzahl an ungebundenen, aktiven Myosinköpfchen und die erhöhte ATPase-Aktivität führen zu der charakteristischen vermehrten Ausbildung von **Aktin-Myosin-Querbrücken**. In Folge kommt es zu **Hyperkontraktilität**, einer **beeinträchtigten Relaxation des Herzmuskels**, **übermäßigem Energieverbrauch** und **kardialem Wandstress** [1, 4, 19]. Weitere charakteristische phänotypische Ausprägungen der HCM sind eine Myokardfibrose sowie Hypertrophie und verminderte *Compliance* des linken Ventrikels (LV). In Folge kommt es zu einer Einengung der linken Herzkammer und einer diastolischen Dysfunktion [4, 19].

Funktionell wird die HCM in die hier relevante obstruktive Form (HOCM) und die nicht-obstruktive Form (HNCM) unterteilt. Die Einteilung erfolgt in Abhängigkeit von einer

vorliegenden Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) mit einem Spitzengradienten ≥ 30 mmHg [20].

Wirkmechanismus von Mavacamten

Mavacamten ist die erste und bisher einzige zielgerichtete medikamentöse Therapie zur Behandlung der HOCM. Mavacamten wirkt unabhängig davon, ob Mutationen in Genen für Sarkomerproteine vorliegen. Somit ist Mavacamten eine wichtige neue Therapieoption für HOCM-Patient:innen, und zwar unabhängig vom Mutationsstatus [12].

Mavacamten bindet in Anwesenheit von ATP mit submikromolarer Affinität an die allosterische Bindungsstelle des kardialen Myosins (siehe Abbildung 2-2) [13]. Dadurch wird dosisabhängig die ATPase-Aktivität der Myosinköpfchen inhibiert, ohne dabei die Freisetzung von ADP zu verlangsamen. Dies führt zu einer Verringerung der kardialen Kontraktionskraft und verhindert die Ausbildung einer LV-Hypertrophie und Myokardfibrose [9, 21]. Darüber hinaus stabilisiert Mavacamten den inaktiven SRX-Zustand des Myosins und stellt die kardiale Reserve wieder her. Die Anzahl an ungebundenen, aktiven Myosinköpfchen wird reduziert und der ATP-Verbrauch normalisiert. Mavacamten beeinträchtigt nicht die Fähigkeit des Myosins, sich von Aktin zu lösen, ein wichtiger Schritt bei der diastolischen Relaxation [12, 13].

Zusammengefasst **normalisiert Mavacamten** die Anzahl an **Aktin-Myosin-Querbrücken**. Dadurch wird die **Hyperkontraktilität** des Herzmuskels **reduziert**, was mit einer **verbesserten Relaxation und Compliance des linken Ventrikels** einhergeht. Die durch Mavacamten vermittelte, selektive und reversible Inhibition der kardialen Myosin-ATPase führt bei HOCM-Patient:innen zu einer **Reduktion der LVOT-Obstruktion** und einer damit einhergehenden deutlichen **Verbesserung** der HOCM-spezifischen **Symptomatik**, der **körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit** und der **Lebensqualität** [22].

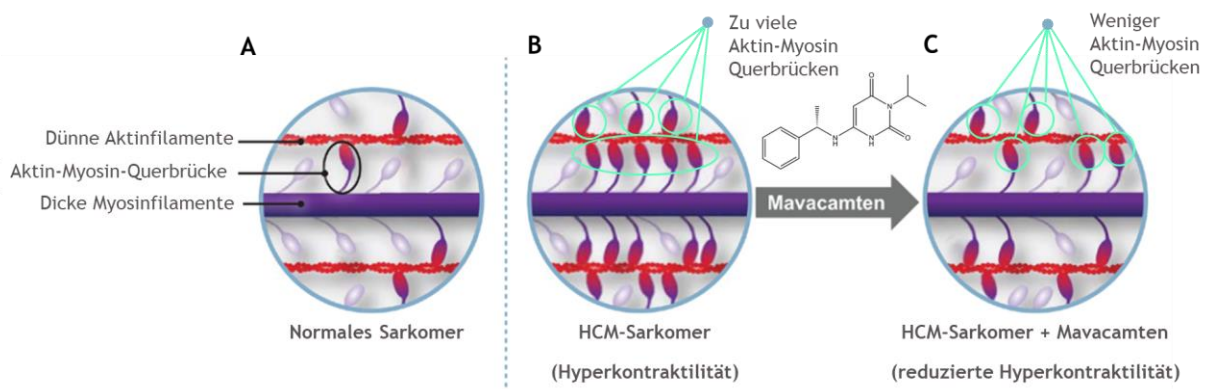


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Mavacamten Quelle: Eigene Abbildung.

A) Sarkomer mit einer normalen Anzahl an Aktin-Myosin-Querbrücken. **B)** HCM-Sarkomer mit exzessiv vorhandenen Aktin-Myosin-Querbrücken und damit verbundener Hyperkontraktilität des Myokards. **C)** HCM-Sarkomer + Mavacamten. Die Anzahl an Aktin-Myosin-Querbrücken wird reduziert, indem Mavacamten reversibel die kardiale Myosin-ATPase-Aktivität inhibiert und den inaktiven SRX-Zustand des Myosins stabilisiert. Das Resultat ist eine reduzierte Hyperkontraktilität des Myokards.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
CAMZYOS wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association Klassifizierung, NYHA, Klasse II–III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) (siehe Abschnitt 5.1).	nein	26.06.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt; NYHA = <i>New York Heart Association</i> ; SRT = Septumreduktionstherapie			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen entsprechen den Angaben der Fachinformation von CAMZYOS[®] mit Stand Juni 2023 [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	–

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Mavacamten beruht auf Angaben der Fachinformation von CAMZYOS[®] sowie auf Ergebnissen einer nicht systematischen Literaturrecherche über MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Die Auswahl der verwendeten Suchbegriffe erfolgte in Abhängigkeit vom gesuchten Themenkomplex. Typischerweise verwendete Suchbegriffe bezogen sich auf den Wirkstoffnamen, das Anwendungsgebiet oder das Wirkziel.

Die Suche nach Quellen zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Mavacamten erfolgte im Zeitraum von Mai 2022 bis Mai 2023.

Sowohl die administrativen Angaben als auch das zugelassene Anwendungsgebiet von Mavacamten wurden der Fachinformation von CAMZYOS[®] entnommen. Angaben zu weiteren bereits zugelassenen Anwendungsgebieten von Mavacamten wurden nicht recherchiert, da es sich um die Erstzulassung handelt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS[®] Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 06/2023 [Zugriff: 29.06.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Barrick SK, Greenberg MJ (2021): Cardiac myosin contraction and mechanotransduction in health and disease. J Biol Chem; 297(5):101297.

3. Squire J (2019): Special Issue: The Actin-Myosin Interaction in Muscle: Background and Overview. *Int J Mol Sci*; 20(22)
4. Marian AJ, Braunwald E (2017): Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*; 121(7):749-70.
5. Ren X, Hensley N, Brady MB, Gao WD (2018): The Genetic and Molecular Bases for Hypertrophic Cardiomyopathy: The Role for Calcium Sensitization. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 32(1):478-87.
6. Gordon AM, Regnier M, Homsher E (2001): Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin "rocks and rolls". *News Physiol Sci*; 16:49-55.
7. Al-Khayat HA (2013): Three-dimensional structure of the human myosin thick filament: clinical implications. *Glob Cardiol Sci Pract*; 2013(3):280-302.
8. Llinas P, Isabet T, Song L, Ropars V, Zong B, Benisty H, et al. (2015): How actin initiates the motor activity of Myosin. *Dev Cell*; 33(4):401-12.
9. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, et al. (2016): A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science*; 351(6273):617-21.
10. Schmid M, Toepfer CN (2021): Cardiac myosin super relaxation (SRX): a perspective on fundamental biology, human disease and therapeutics. *Biol Open*; 10(2)
11. McNamara JW, Li A, Dos Remedios CG, Cooke R (2015): The role of super-relaxed myosin in skeletal and cardiac muscle. *Biophys Rev*; 7(1):5-14.
12. Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, Henze M, Ma W, Gong H, et al. (2018): Deciphering the super relaxed state of human beta-cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 115(35):E8143-E52.
13. Rohde JA, Roopnarine O, Thomas DD, Muretta JM (2018): Mavacamten stabilizes an autoinhibited state of two-headed cardiac myosin. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 115(32):E7486-E94.
14. Trivedi DV, Adhikari AS, Sarkar SS, Ruppel KM, Spudich JA (2018): Hypertrophic cardiomyopathy and the myosin mesa: viewing an old disease in a new light. *Biophys Rev*; 10(1):27-48.
15. Nag S, Trivedi DV, Sarkar SS, Adhikari AS, Sunitha MS, Sutton S, et al. (2017): The myosin mesa and the basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. *Nat Struct Mol Biol*; 24(6):525-33.
16. Adhikari AS, Kooiker KB, Sarkar SS, Liu C, Bernstein D, Spudich JA, et al. (2016): Early-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy Mutations Significantly Increase the Velocity, Force, and Actin-Activated ATPase Activity of Human beta-Cardiac Myosin. *Cell Rep*; 17(11):2857-64.
17. Alamo L, Ware JS, Pinto A, Gillilan RE, Seidman JG, Seidman CE, et al. (2017): Effects of myosin variants on interacting-heads motif explain distinct hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Elife*; 6
18. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. (2018): Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*; 138(14):1387-98.
19. Adhikari AS, Trivedi DV, Sarkar SS, Song D, Kooiker KB, Bernstein D, et al. (2019): beta-Cardiac myosin hypertrophic cardiomyopathy mutations release sequestered heads and increase enzymatic activity. *Nat Commun*; 10(1):2685.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

20. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. (2020): 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*; 76(25):e159-e240.
21. Kawas RF, Anderson RL, Ingle SRB, Song Y, Sran AS, Rodriguez HM (2017): A small-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of the myosin chemomechanical cycle. *J Biol Chem*; 292(40):16571-7.
22. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. (2020): Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 396(10253):759-69.