

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aficamten (MYQORZO®)

Cytokinetics Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Struktureller Aufbau eines kardialen Sarkomers [Eigene Darstellung]	8
Abbildung 2-2: Mechanochemischer Kontraktionszyklus eines Sarkomers und Wirkmechanismus von Aficamten [Eigene Darstellung].....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
β-MHC	β-Myosin
Ca ²⁺	Calcium-Ion
CMI	Kardialer Myosininhibitor
DDI	Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktion
DRX-Zustand	Disordered-Relaxed-State
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Pi	Anorganisches Phosphat
PZN	Pharmazentralnummer
SRX-Zustand	Super-Relaxed-State
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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:	Aficamten
Handelsname:	MYQORZO®
ATC-Code:	noch nicht zugewiesen

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

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

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
20231351	EU/1/25/2014/001	5 mg Aficamten	28 Filmtabletten
20231380	EU/1/25/2014/002	10 mg Aficamten	28 Filmtabletten
20231368	EU/1/25/2014/003	15 mg Aficamten	28 Filmtabletten
20231322	EU/1/25/2014/004	20 mg Aficamten	28 Filmtabletten
20231339	EU/1/25/2014/005	5 mg Aficamten	14 Filmtabletten
20231256	EU/1/25/2014/006	10 mg Aficamten	14 Filmtabletten
20231233	EU/1/25/2014/007	15 mg Aficamten	14 Filmtabletten
20231345	EU/1/25/2014/008	20 mg Aficamten	14 Filmtabletten
20231397	EU/1/25/2014/009	5 mg Aficamten	98 Filmtabletten
20231285	EU/1/25/2014/010	10 mg Aficamten	98 Filmtabletten
20231374	EU/1/25/2014/011	15 mg Aficamten	98 Filmtabletten
20231291	EU/1/25/2014/012	20 mg Aficamten	98 Filmtabletten

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.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der selektive und reversibel bindende, orale kardiale Myosininhibitor (CMI) Aficamten ist für die Behandlung der symptomatischen hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) bei erwachsenen Patienten indiziert [1]. Mit der Einführung von CMI im Allgemeinen steht Patienten mit symptomatischer HOCM erstmals eine zielgerichtete Therapie mit krankheitsmodifizierendem Potenzial zur Verfügung, nachdem die langjährige Standardtherapie aus Betablockern und Calciumkanalblockern lediglich die Symptomatik der HOCM adressiert hat. Es handelt sich bei Aficamten um einen neuen CMI, der im Vergleich zum ersten zugelassenen CMI Mavacamten (Zulassung im Jahr 2023) hinsichtlich der molekularen Wirkweise und der physikochemischen Eigenschaften – insbesondere in Bezug auf Pharmakokinetik und -dynamik – mit dem Ziel einer sichereren Therapie und vereinfachten Patientenführung im Versorgungsalltag optimiert wurde.

Hintergrund zur Pathophysiologie bei HOCM

Struktur und Funktion des Herzmuskels

Die Kraft für den Herzschlag wird in den Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) generiert. Obwohl Kardiomyozyten nur etwa 25–35 % der Zellzahl in den menschlichen Herzkammern ausmachen, stellen sie aufgrund ihres großen Volumens den überwiegenden Anteil der Gewebemasse und sind somit die Hauptträger der kontraktile Funktion des Herzens [2]. Im Vergleich zur Skelettmuskulatur handelt es sich bei Herzmuskelzellen um spezialisierte quergestreifte Muskelzellen, die sowohl für die aktive Kraftentwicklung während der Systole als auch für die anschließende aktive Relaxation und passive Dehnung während der diastolischen Füllung verantwortlich sind [3]. Das Sarkomer ist die funktionelle und strukturelle Grundeinheit der Kardiomyozyten und bildet die Basis der mechanischen Kraftentwicklung des Herzmuskels [3]. Das kardiale Sarkomer unterscheidet sich von den Sarkomeren anderer Muskeltypen unter anderem durch spezifische Isoformen zentraler kontraktile Proteine. Sarkomere sind hochorganisierte Multiprotein-Komplexe, deren regelmäßige, longitudinale Anordnung die typische Querstreifung der Herz- und Skelettmuskulatur erzeugt. Die strukturgebenden Hauptkomponenten des Sarkomers sind die dünnen und dicken Filamente.

Die dünnen Filamente bestehen primär aus Aktin, begleitet von Tropomyosin und dem Troponin-Komplex. Tropomyosin ist ein langes, fadenförmiges Protein, das entlang des Aktinfilaments verläuft und im Ruhezustand die myosinbindenden Regionen stabil abdeckt und so eine Interaktion zwischen Aktin und Myosin blockiert (siehe Abbildung 2-1).

Die dicken Filamente bestehen im erwachsenen menschlichen Ventrikel überwiegend aus Myosin-II-Molekülen, insbesondere der Isoform der schweren Ketten von β -Myosin (β -MHC).

Strukturell sind Myosine aus einem Schwanzteil, verankert Myosin im Filament, und einem Kopfteil, kann Aktin binden, aufgebaut. Myosine gehören zur Familie der motorischen ATPase-Enzyme, das heißt, sie spalten Adenosintriphosphat (ATP) und setzen dabei chemische Energie frei, die in mechanische Arbeit umgewandelt wird (mechanochemische Enzyme). Kardiale Myosine sind somit der zentrale Ort, an dem die in ATP gebundene chemische Energie in die mechanische Kraft übersetzt wird, die den Herzschlag ermöglicht [4].

Während der Muskelkontraktion verschieben sich die dicken und dünnen Filamente unter Verbrauch chemischer Energie (ATP) gegeneinander. Die Details dieses Kontraktionsprozesses werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

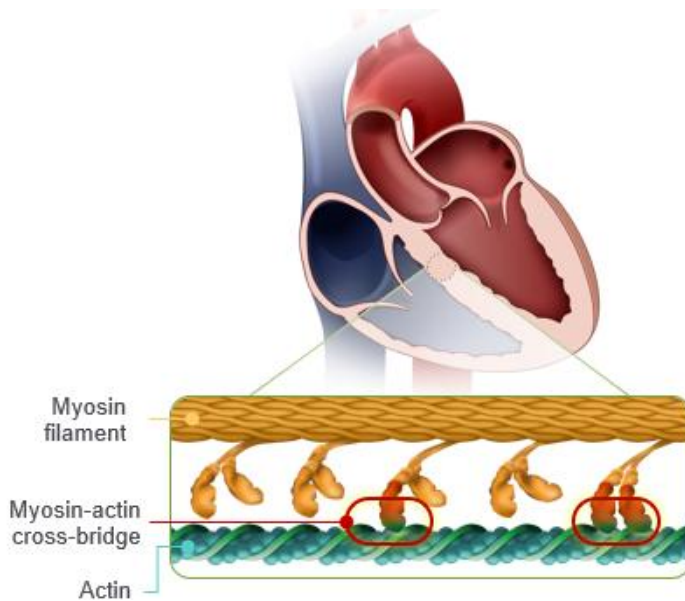


Abbildung 2-1: Struktureller Aufbau eines kardialen Sarkomers [Eigene Darstellung]

Die kardiale Muskelkraft wird im Kontraktionszyklus des kardialen Sarkomers generiert

Die energie-verbrauchende Muskelkontraktion erfolgt auf Ebene des Sarkomers unter Beteiligung der Komponenten der dünnen und der dicken Filamente in einem Kreislauf aus elektrischer Stimulation, Konformationsänderungen der Proteinkomplexe und hydrolytischer Spaltung von ATP, die zu einem Verschieben der Filamente gegeneinander führt (siehe Abbildung 2-2) [5].

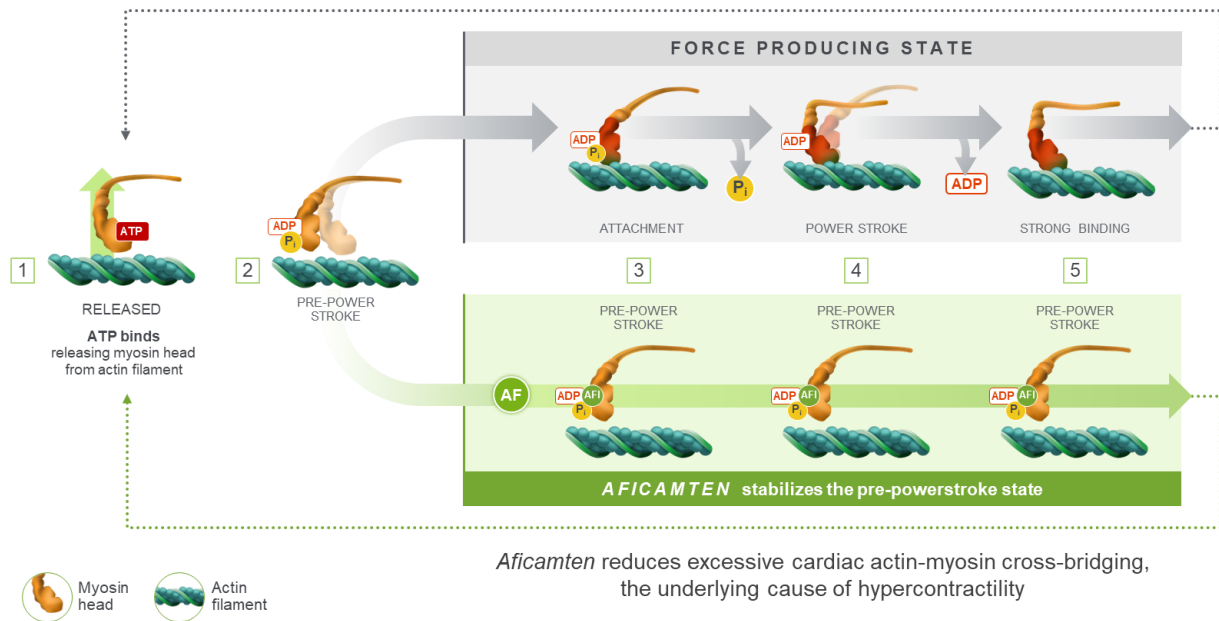


Abbildung 2-2: Mechanochemischer Kontraktionszyklus eines Sarkomers und Wirkmechanismus von Aficamten [Eigene Darstellung]

ADP: Adenosindiphosphat; AFI: Aficamten; ATP: Adenosintriphosphat; P_i : anorganisches Phosphat

Die Muskelkontraktion wird dabei durch elektrische Signale, die den Herzmuskel durchlaufen, ausgelöst und ist calciumabhängig. Schrittmacher-Zellen im Sinusknoten und Atrioventrikularknoten des Herzens leiten selbstständig und ohne äußere Reize durch eine spontane Depolarisation (autonome Erregungsbildung) ein elektrisches Signal (Aktionspotenzial) über das Erregungsleitungssystem des Herzens zu den kontraktile Kardiomyozyten[5, 6]. Dort werden unter anderem spannungsabhängige Calcium-Ionenkanäle (L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle) in der Zellmembran der Kardiomyozyten aktiviert, sodass Calcium-Ionen (Ca^{2+}) in die Zelle einströmen. Das einströmende Ca^{2+} löst im Rahmen des „Calcium-induced Calcium-release“ die zusätzliche Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum aus.

Das in der Zelle nun höher konzentrierte Ca^{2+} bindet und aktiviert im Zellplasma das kardiale Troponin C (als Teil des Troponin-Komplexes im Aktinfilament), welches wiederum Tropomyosin von den myosinbindenden Regionen des Aktins verdrängt. Die Filamente sind nun in einem aktivierten Zustand, der eine Kontraktion mit folgenden Zwischenschritten ermöglicht (siehe Abbildung 2-2): (1)-(2) Myosinmoleküle spalten, ebenfalls durch Ca^{2+} aktiviert, enzymatisch ATP und werden dadurch in einen energiereichen Zustand überführt, wobei sich die Stellung des Myosinkopfes von einer gebeugten in eine gestreckte Position ändert. (3) Myosin bindet nun mit seinem Kopf an Aktin (Querbrückenbildung) und gibt das bei der ATP-Spaltung entstandene Phosphat frei. Im nächsten Schritt wird das energieärmere ATP-Spaltprodukt Adenosindiphosphat (ADP) vom Myosin freigesetzt (4), die Myosinköpfe bewegen sich, gebunden an Aktin, zurück in ihre gebeugte Position und das Myosin-Filament wird relativ gegen das Aktin-Filament verschoben. Diese Strukturänderung ist der Kraftschlag

(Power Stroke), der die mechanische Grundlage für die Muskelkontraktion bildet. (5) Das Myosin liegt anschließend in einem starren energiearmen Zustand (Rigor-Zustand) vor [7]. (5-1) Myosin kann nun ATP erneut binden, wodurch die Affinität zu Aktin verloren geht, und die Querbrücke zwischen den Filamenten gelöst wird. Nach der Bindung von ATP, aber vor der erneuten enzymatischen Spaltung, befindet sich Myosin in einem ebenfalls energiearmen, aber sehr beweglichem Disordered-Relaxed-State (DRX-Zustand), bereit für einen erneuten Kontraktionskreislauf [8]. Der Kreislauf kann nun erneut beginnen und führt bei ausreichender Ca^{2+} -Verfügbarkeit zu einer fortlaufenden Kontraktion.

Wenn Myosinmoleküle nicht zur Kontraktion benötigt werden, können sie aus dem DRX-Zustand in einen noch energieärmeren Super-Relaxed-State (SRX-Zustand) übergehen. In diesem ist die ATP-Turnover-Rate erheblich geringer und eine Bindung an Aktin nicht möglich. Es handelt sich um einen energiesparenden „Standby-Zustand“ [8].

Bei HOCM wird der SRX-Zustand des kardialen Myosins destabilisiert¹

HOCM wird primär durch Mutationen in Genen kodierend für Proteine des kardialen Sarkomers verursacht [9]. Typischerweise finden sich etwa 70 % der gefundenen pathogenen Mutationen auf Genen, die für Myosin-Moleküle kodieren (hier insbesondere die Gene MYH7 und MYBPC3, die für die schwere Myosin-Kette bzw. das Myosin-bindende Protein kodieren) [9, 10]. Mit etwa 20 % deutlich weniger häufig sind Mutationen in Genen, die für Aktin-Filament-Moleküle kodieren [10].

Die krankheitsverursachenden Mutationen können den energiearmen, SRX-Zustand des kardialen Myosins destabilisieren, was zu einer vermehrten Anzahl funktionell aktiver Myosin-Köpfe führt, die eine übermäßige Querbrückenbildung mit Aktin begünstigen [10, 11]. Dieses pathophysiologische Geschehen resultiert in einer Hyperkontraktilität und einer eingeschränkten myokardialen Relaxation, welche mit einer Hypertrophie der Kardiomyozyten und des linken Ventrikels einhergeht.

Wirkmechanismus von Aficamten

Das Aficamten-Molekül wurde mittels Hochdurchsatzscreening für Inhibitoren des kardialen Sarkomers und in anschließenden iterativen Runden für optimierte Wirksamkeit und humane Pharmakokinetik entwickelt, mit dem Ziel ein maximal wirksames, sicheres und für eine vereinfachte Patientenführung im Versorgungsalltag anzuwendendes Arzneimittel zu erhalten [12].

Aficamten ist ein direkter, selektiver und allosterischer Inhibitor der katalytischen Untereinheit des kardialen Myosins (Subfragment-1; S1) und reduziert die Steady-State ATPase-Enzymaktivität [12]. Es konnte gezeigt werden, dass Aficamten die Phosphatfreisetzung deutlich hemmt, die normalerweise durch die Bindung von Myosin an Aktin ausgelöst wird. Aficamten stabilisiert also das Myosinmolekül in einem nur schwach Aktin-bindenden Zustand (Pre-Powerstroke), der etwa Phase (2) in Abbildung 2-2 entspricht [12]. Dadurch reduziert

¹ Zu ausführlicheren Details zur Pathophysiologie von HOCM siehe Modul 3 dieses Nutzendossiers.

Aficamten effektiv die Anzahl aktiver Aktin-Myosin-Querbrücken, was zu geringerer Kraft-erzeugung und damit einer insgesamt reduzierter Kontraktilität und Kontraktionskraft führt.

Optimierungen des Aficamten-Moleküls im Vergleich zu Mavacamten

Aficamten und Mavacamten sind beides selektive kardiale Myosin-Inhibitoren, unterscheiden sich jedoch in mehreren zentralen pharmakologischen und mechanistischen Aspekten. Aficamten wurde im Rahmen eines umfangreichen chemischen Optimierungsprogramms entdeckt, bei dem besonderes Augenmerk auf einen günstigen therapeutischen Index sowie optimierte pharmakokinetische Eigenschaften gelegt wurde [13]. Diese Entwicklungsstrategie spiegelt sich in einem vorhersehbaren, stabilen pharmakologischen Profil wider.

Im Vergleich zu Mavacamten weist Aficamten eine optimierte Pharmakokinetik auf [13]: Das Aficamten-Molekül wurde so konzipiert, dass seine Halbwertszeit im Körper für eine einmal tägliche Verabreichung geeignet ist und der Steady-State innerhalb von zwei Wochen erreicht wird [13]. Dies ermöglicht eine verkürzte Dosis-Titrationsphase und damit eine schnellere Dosiseinstellung auf die wirksamste Dosis im Vergleich zu Mavacamten [1, 14]. Die optimierte Pharmakokinetik ermöglicht ebenso eine rasche Dosisreduktion, was beispielsweise bei Nebenwirkungen wie einer systolischen Dysfunktion eine bessere Steuerbarkeit der Wirkstärke zulässt. So kam es in der Studie SEQUOIA-HCM bei Fällen von systolischer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] < 50 %) unter Aficamten zu keiner Therapieunterbrechung, wohingegen in der pivotalen Studie von Mavacamten, EXPLORER-HCM, in drei Fällen die Therapie mit Mavacamten aufgrund von LVEF < 50 % temporär unterbrochen werden musste [15].

Auch das Potenzial für Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktionen (DDI) ist bei Aficamten geringer. Es zeigte in präklinischen Studien keine signifikante Induktion oder Hemmung von hepatischen Cytochromen (CYP), was auf ein minimales Potenzial für CYP-vermittelte DDIs hindeutet [13]. Mavacamten hingegen wird vor allem über CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert wird [14, 16]. Medikamente, die diese Enzyme hemmen oder induzieren, können die Plasmaspiegel deutlich von Mavacamten somit deutlich verändern [16]. Das kann in der klinischen Praxis bedeuten, dass häufigere Überprüfungen der Begleitmedikation sowie striktere Monitoring-Vorgaben notwendig sind und das Risiko von Wirkverstärkung mit negativen Effekten auf die linksventrikuläre Funktion häufiger auftreten können.

Fazit zum Wirkmechanismus von Aficamten

Aficamten ist ein neuer, selektiv und reversibel bindender, oraler CMI für Behandlung von Patienten mit symptomatischer HOCM. Er wurde mit dem Ziel ein maximal wirksames, sicheres und mit einer vereinfachten Patientenführung im Versorgungsalltag anzuwendendes Arzneimittel zu erhalten, entwickelt. Im Vergleich zu Mavacamten hat Aficamten optimierte pharmakokinetische Eigenschaften, die bei guter Wirksamkeit und Sicherheit eine vereinfachte Patientenführung im Versorgungsalltag ermöglichen.

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 deutschen Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
MYQORZO wird angewendet zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association, NYHA, Klasse II-III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).	Nein	12.02.2026	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association			

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

Die Quelle für die Angaben in Tabelle 2-3 ist die aktuelle Fachinformation von MYQORZO[®] mit dem Stand 04/2026 [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 deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Es sind keine weiteren Anwendungsgebiete für Aficamten in Deutschland zugelassen	-

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der Fachinformation von MYQORZO[®] entnommen. Alle weiteren Angaben in diesem Abschnitt basieren auf relevanten Publikationen in der Indikation HOCM, die in einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurde.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Cytokinetics (Ireland) Limited (2026): MYQORZO Filmtabletten Fachinformation. Stand: 04/2026 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Pinto AR, Ilinykh A, Ivey MJ, Kuwabara JT, D'Antoni ML, Debuque R, et al. (2016): Revisiting Cardiac Cellular Composition. *Circulation Research*; 118(3):400–9.
3. Crocini C, Gotthardt M (2021): Cardiac sarcomere mechanics in health and disease. *Biophysical Reviews*; 13(5):637–52.
4. Barrick SK, Greenberg MJ (2021): Cardiac myosin contraction and mechanotransduction in health and disease. *Journal of Biological Chemistry*; 297(5)
5. Sweeney HL, Hammers DW (2018): Muscle Contraction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*; 10(2)
6. Gash MC, Kandle PF, Murray IV, Varacallo MA. *Physiology, Muscle Contraction*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
7. Sweeney HL, Holzbaur ELF (2018): Motor Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*; 10(5)
8. Mohran S, Kooiker K, Mahoney-Schaefer M, Mandrycky C, Kao K, Tu AY, et al. (2024): The biochemically defined super relaxed state of myosin-A paradox. *J Biol Chem*; 300(1):105565.
9. 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.
10. Daniels MJ, Fusi L, Semsarian C, Naidu SS (2021): Myosin Modulation in Hypertrophic Cardiomyopathy and Systolic Heart Failure: Getting Inside the Engine. *Circulation*; 144(10):759–62.
11. Marian AJ, Braunwald E (2017): Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Research*; 121(7):749–70.
12. Hartman JJ, Hwee DT, Robert-Paganin J, Chuang C, Chin ER, Edell S, et al. (2024): Aficamten is a small-molecule cardiac myosin inhibitor designed to treat hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Cardiovascular Research*; 3(8):1003–16.
13. Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, Wang W, Vander Wal M, Wang X, et al. (2021): Discovery of Aficamten (CK-274), a Next-Generation Cardiac Myosin Inhibitor for the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Med Chem*; 64(19):14142–52.
14. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 26.02.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. 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.
16. Chiang M, Sychterz C, Perera V, Merali S, Palmisano M, Templeton IE, et al. (2023): Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Mavacamten Exposure with Drug–Drug Interactions from CYP Inducers and Inhibitors by CYP2C19 Phenotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 114(4):922–32.