

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Aficamten (MYQORZO®)

Cytokinetics Germany GmbH

Modul 3 A

*Behandlung der symptomatischen obstruktiven
hypertrophen Kardiomyopathie
(NYHA-Funktionsklasse II–III) bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	53
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	74
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	76

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	77
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prozeduren, die eine SRT einschließen, als Aufgreifkriterien für die	27
Tabelle 3-2: Inzidenz und Prävalenz der HOCM in Deutschland im Jahr 2019	27
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-4: Schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Aficamten	30
Tabelle 3-5: Entwicklung der GKV-Patientenzahlen in der Zielpopulation von Aficamten bis ins Jahr 2031	32
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
Tabelle 3-10: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr	47
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	50
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	51
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	52
Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung für Aficamten	70
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	75
Tabelle 3-17: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	79

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Pathophysiologie und Anatomie der HOCM [eigene Darstellung]..... 13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASA	Alkoholseptumablation
CCB	Calciumkanal-Antagonist
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CPET	Kardiopulmonaler Belastungstest
CTIS	Clinical Trials Information System
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESC	European Society for Cardiology
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.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HNCM	Hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LPFV	Tag der ersten randomisierten Dosis des zuletzt eingeschlossenen Patienten (last patient first visit)
LPI	Tag der Unterschrift des zuletzt eingeschlossenen Patienten auf der Einverständniserklärung (last patient in)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVOT-G	Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt
LVOTO	Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts

Abkürzung	Bedeutung
NCT	National Clinical Trial
NYHA	New York Heart Association
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pVO ₂	Maximale Sauerstoffaufnahme
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SAM	Systolische anteriore Bewegung
SGB	Sozialgesetzbuch
SRT	Septumreduktionstherapie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
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
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
ZEG	Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung Berlin
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des 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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Aficamten ist zur Behandlung der symptomatischen (New York Heart Association, NYHA, Klasse II-III) hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) bei erwachsenen Patienten indiziert [1].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Aficamten im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

„Mavacamten“

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Aficamten in der HOCM hat am 08.01.2025 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden, in dem unter anderem die zVT thematisiert wurde (Vorgangsnummer: 2024-B-274). Der G-BA hat in diesem Beratungsgespräch die zVT für Aficamten bei Erwachsenen mit symptomatischer HOCM wie folgt festgelegt [2]:

„Mavacamten“

Die Cytokinetics Germany GmbH (im Weiteren: Cytokinetics) folgt dem G-BA bei der Festlegung der zVT.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das beschriebene Anwendungsgebiet von Aficamten wurde der Fachinformation entnommen [1]. Die dargestellte zVT entspricht der vom G-BA festgelegten zVT und wurde aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 08.01.2025 zitiert (Vorgangsnummer 2024-B-274) [2]. Die Angabe weiterer Referenzen ist an dieser Stelle nicht erforderlich, da der Einschätzung des G-BA hinsichtlich der zVT gefolgt wird.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

1. Cytokinetics (Ireland) Limited (2026): MYQORZO Filmtabletten Fachinformation. Stand: 04/2026 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2025): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-274 Wirkstoff Aficamten.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

Allgemeines Krankheitsbild der hypertrophen Kardiomyopathie

Eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine überwiegend erblich bedingte, chronisch-progrediente Muskelerkrankung des Herzens, die sich durch eine Vergrößerung (Hypertrophie) des Herzmuskels im linken Ventrikel manifestiert [1]. Nach Definition der Leitlinie für die Behandlung von Kardiomyopathien der European Society for Cardiology (ESC) liegt eine HCM vor, wenn die Wandstärke des Herzmuskels im linken Ventrikel ≥ 15 mm beträgt, und diese nicht ausschließlich durch abnorme Belastungsbedingungen erklärt werden kann [2]. Eine klare Diagnose einer HCM bei einer Wandstärke von 13–14 mm erfordert zusätzliche Untersuchungen weiterer Charakteristika wie eine familiäre Historie für HCM, genetische Befunde oder Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) [2].

Grundsätzlich wird die HCM basierend auf dem Vorhandensein einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOTO) in zwei Subtypen unterteilt: die obstruktive (HOCM) und die nicht-obstruktive HCM (HNCM, hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie). Die HOCM ist gekennzeichnet durch eine LVOTO, welche infolge einer Kombination aus linksventrikulärer Hypertrophie und einer oft damit einhergehenden systolischen anterioren Bewegung (SAM) der Mitralklappensegel entsteht. Die LVOTO führt zu erhöhten diastolischen Füllungsdrücken im linken Ventrikel. Eine hämodynamisch relevante LVOTO und damit eine HOCM liegt definitionsgemäß vor, wenn ein Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT-G) von ≥ 30 mmHg nachweisbar ist [2].

Ätiologie und Pathophysiologie der HOCM

Die HOCM stellt die häufigste genetisch bedingte Form der Kardiomyopathien dar und wird in der Regel autosomal-dominant vererbt. Die Erkrankung wird primär durch Mutationen in Genen kodierend für Proteine des kardialen Sarkomers verursacht. In einer Registerstudie (SHaRe-Register) wiesen 46 % aller genetisch getesteten Patienten eine pathogene – oder wahrscheinlich pathogene – Sarkomer-Variante auf, weitere 9 % hatten eine Sarkomer-Variante unbekannter Signifikanz und 45 % der Patienten hatten keine potenziell pathogene

Sarkomer-Variante [3]. 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-binding-protein-3 kodieren) [3, 4]. Mit etwa 20 % deutlich weniger häufig sind Mutationen in Genen, die für Aktin-Filament-Moleküle kodieren [4]. Patienten mit nachgewiesenen Sarkomer-Mutationen weisen im Vergleich zu Patienten ohne solche Mutationen ein etwa doppelt so hohes Risiko für unerwünschte kardiale Ereignisse auf, wobei bei diesen Patienten das höchste Risiko für ventrikuläre Arrhythmien unter allen Patienten mit HOCM besteht [3].

Die komplexe und äußerst heterogene Pathophysiologie der HOCM kann eine Vielzahl funktioneller Störungen zur Folge haben, darunter Mitralklappeninsuffizienz, diastolische und systolische Funktionsstörungen, Myokardinfarkt, Arrhythmien sowie potenziell eine autonome Dysregulation [5]. Diese Veränderungen können gegenseitig selbst verstärkend sein und tragen entscheidend zur klinischen Manifestation und zur Progression der Erkrankung bei.

Die krankheitsverursachenden Mutationen können den energiearmen, super-relaxierten Zustand des kardialen Myosins destabilisieren, was zu einer vermehrten Anzahl funktionell aktiver Myosin-Köpfe führt, die eine übermäßige Querbrückenbildung mit Aktin begünstigen [4, 6]. Dieses pathophysiologische Geschehen resultiert in einer gesteigerten Kontraktilität und einer eingeschränkten myokardialen Relaxation, welche mit einer Hypertrophie der Herzmuskelzellen und des linken Ventrikels einhergeht. Die hypertrophierten Herzmuskelzellen liegen hierbei nicht mehr in ihrer normalen parallelen Ausrichtung vor, sondern sind aufgrund ihrer willkürlichen Orientierung ungeordnet (myofibrilläres Disarray). Als Folge der Hypertrophie und der abnormalen Anordnung der Kardiomyozyten kommt es zudem zu einer fortschreitenden Faserbildung im Bindegewebe zwischen den Herzmuskelzellen (interstitiellen Fibrosierung), die eine Versteifung des Herzmuskels bewirken kann [4, 6]. Intramurale Koronararterien mit verdickten Gefäßwänden und verengten Lumina können in diesem fibrosierten interstitiellen Raum liegen und damit zu Myokardinfarkten beitragen [6].

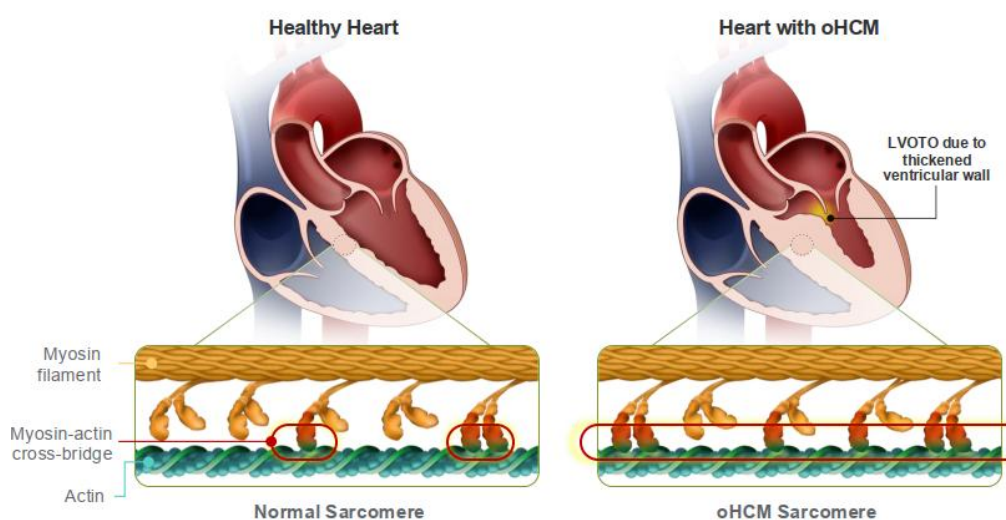


Abbildung 3-1: Pathophysiologie und Anatomie der HOCM [eigene Darstellung]

Die ausgeprägte Hypertrophie bewirkt eine verkleinerte Kavität des linken Ventrikels und im Speziellen eine Verengung des Ausflusstraktes (LVOT), die zum zentralen Merkmal der HOCM, einer hämodynamisch relevanten Obstruktion im LVOT führt (siehe auch Abbildung 3-1). Die Hypertrophie und die Obstruktion spiegeln sich bei Patienten in einem erhöhten systolischen Druckgradienten zwischen dem LVOT und der Aorta wider. Die Ausprägung der LVOTO ist typischerweise dynamisch und unterliegt tageszeitlichen und belastungsabhängigen Schwankungen [6]. Die Obstruktion kann spontan variieren und wird oft durch alltägliche Aktivitäten wie Aufstehen oder körperliche Anstrengung provoziert, was eine wesentliche Ursache für die klinische Symptomatik darstellt [5, 6].

Bedingt durch die Hypertrophie und die LVOTO können die Ein- und Ausflusstrakte des linken Ventrikels abnorm überlappen, es kommt zu einem komplexen Zusammenspiel von Flussvektoren des in den linken Ventrikel einströmenden Blutes, was schließlich dazu führt, dass während der Systole ein Mitralklappensegel abnorm eine anteriore Bewegung (SAM) macht und sich an das Septum legt [6, 7]. Dies kann die durch die Hypertrophie bedingte Obstruktion zusätzlich verschärfen [6, 7]. In schweren Fällen von SAM kann es zudem zu einer Mitralklappeninsuffizienz kommen, bei der das Blut entgegen der Pumprichtung aus der linken Herzkammer in den Vorhof zurückströmt [8]. Die verkleinerte Kavität des linken Ventrikels und der durch die erhöhte Kontraktilität und Fibrose versteifte Herzmuskel verhindern während der Diastole eine ausreichende Füllung, da der linke Ventrikel nicht ausreichend entspannt (diastolische Dysfunktion) [1]. Dies wiederum kann zu erhöhten Drücken im linken Ventrikel führen, die sich als ebenfalls erhöhte Drücke im linken Vorhof und bis in die Lungenvene und -kapillaren fortsetzen und so eine pulmonale Hypertonie bedingen können [9]. Die Herzleistung in Form des Herzzeitvolumens als Maß für das tatsächlich vom Herz gepumpte Blutvolumen ist in der Regel durch die verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen verringert. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu betrachten, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), als Indikator für die systolische Herzfunktion und damit die Kontraktionsfähigkeit, häufig erhöht ist.

Sowohl ventrikuläre als auch atriale Herzrhythmusstörungen treten bei Patienten mit HOCM häufig auf. Die pathophysiologischen Mechanismen, die diesen ventrikulären Herzrhythmusstörungen zugrunde liegen, sind jedoch weitestgehend ungeklärt. Es werden ventrikuläre Veränderungen im Zusammenhang mit der Hypertrophie, Fibrose und myokardialer Ischämie diskutiert [6]. Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien stellen hierbei den Hauptrisikofaktor für einen plötzlichen Herztod dar, da solche Episoden zu Kammerflimmern führen können [10]. Vorhofflimmern tritt bei etwa 25 % aller Patienten mit HOCM auf und stellt einen Hauptrisikofaktor für einen thromboembolischen Schlaganfall dar [11].

Symptomatik der HOCM

Patienten mit HOCM leiden typischerweise unter einer Vielzahl an Symptomen einer Linksherzinsuffizienz, die die körperliche Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit erheblich beeinflussen können. Die Ursache der Symptome ist ein komplexes Zusammenspiel der im vorherigen Abschnitt beschriebenen pathophysiologischen Manifestationen wie insbesondere

LVOTO (mit oder ohne Mitralklappeninsuffizienz), die diastolische Dysfunktion, Myokardinfarkte und Herzrhythmusstörungen. Allgemeine hieraus resultierende Symptome sind neben der generell eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit Atemnot, Fatigue, Schwindel oder Benommenheit und Herzasen, über die jeweils 90 % der Patienten berichten und die oft gleichzeitig und insbesondere bei körperlicher Belastung auftreten oder sich verschlimmern [4].

Ursache der Atemnot sind die erhöhten linksventrikulären Drücke, die über den linken Vorhof und die Lungenvene bis in die Lunge wirken und dort für Lungenödeme sorgen, die die Atmung einschränken [6]. Schwindel, Benommenheit, Präsynkope oder eine Synkope (Ohnmacht) sind direkte Folgen des durch LVOTO, diastolische Dysfunktion und Herzrhythmusstörungen reduzierten Herzzeitvolumens. Hieraus resultiert eine vorübergehende Durchblutungsstörung des Gehirns, die diese Bewusstseinsstörungen aber auch eine Fatigue bewirkt [12]. Bei jüngeren Patienten sind wiederkehrende Ohnmachtzustände mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod assoziiert [12].

Herzasen (Tachykardie) bei HOCM kann ein Reflex auf eine reduzierte Herzleistung sein, die durch die erhöhte Schlagrate des Herzens kompensiert wird. Insbesondere bei körperlicher Belastung, Bluthochdruck oder Dehydration können Tachykardien auftreten. Diese Ereignisse können äußerst gefährlich sein, da sie durch die höhere Schlagrate die Füllzeit des linken Ventrikels weiter verkürzen und die Kontraktilität des Herzmuskels und damit ebenfalls die LVOTO verstärken können. Hierdurch erhöht sich mitunter die Tachykardie selbst [6]. Diese positive Rückkopplung kann bei anfälligen Patienten zu einem plötzlichen Herztod führen [6].

Patienten mit HOCM leiden häufig ebenfalls unter ischämischen Brustschmerz, der ähnlich einer Angina pectoris sein kann [6]. Ursache hierfür ist die Imbalance zwischen dem erhöhten Sauerstoffbedarf des hypertrophierten Myokards und dem durch die HOCM reduzierten Blutfluss durch die Koronararterien, der zu Sauerstoffmangel führt [6].

Das durch LVOTO, diastolische Dysfunktion und Herzrhythmusstörungen reduzierte Herzzeitvolumen und das Unvermögen dieses unter körperlicher Belastung zu erhöhen, sind wesentlich für die eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit HOCM verantwortlich [13]. Objektiv gemessen wird die körperliche Leistungsfähigkeit als maximale Sauerstoffaufnahme (pVO_2), mittels kardiopulmonalem Belastungstest (CPET) [14]. pVO_2 ist hierbei ein Maß dafür, wieviel Sauerstoff der Körper höchstens während maximaler körperlicher Belastung nutzen kann und stellt den Goldstandard für die Beurteilung der kardiorespiratorischen Fitness und des Herzzeitvolumens dar [8, 15].

Weitere Symptome sind Schwellungen der unteren Extremitäten (periphere Ödeme) und Kreislaufinstabilitäten mit Präsynkope oder Synkope, die zum Kreislaufkollaps führen können [2, 16]. Neben den kardialen Faktoren ist das Symptombild bei Patienten mit HOCM häufig durch weitere Komorbiditäten wie Diabetes, einem hohen Body-Mass-Index oder andere Erkrankungen im Zusammenhang mit dem Lipidstoffwechsel geprägt [13].

Einfluss der Symptomatik auf die Lebensqualität bei Patienten mit HOCM

Die Symptome der Herzinsuffizienz und die daraus resultierende reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten mit HOCM hat einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und das Wohlergehen der Patienten [16-18]. Die Patienten sind durch ihre Symptomatik bei alltäglichen Tätigkeiten wie Gehen, Treppensteigen und Dinge hochheben physisch eingeschränkt [16]. In der Folge berichten Patienten, dass sie alltäglich notwendige Tätigkeiten wie Haushaltsarbeit aber auch ihren Beruf nicht ausreichend ausüben können. Zusätzlich sind sie von Freizeitaktivitäten wie Sport und sozialen Aktivitäten teilweise ausgeschlossen, da sie die Ansprüche an die körperliche Belastbarkeit nicht erfüllen können [16]. Die körperliche Einschränkung resultiert oft in weiteren emotionalen Belastungen mit Stress, Angst und Einsamkeitsgefühlen [16]: Beziehungen aufrecht zu erhalten stellt für Patienten mit HOCM oftmals eine große Herausforderung dar. Zudem berichten viele Patienten von der Angst an ihrer Erkrankung zu versterben [16]. Tatsächlich haben mehrere Studien ergeben, dass Patienten mit HCM öfters unter Depressionen leiden als die durchschnittliche Bevölkerung [19, 20]. Es liegen zudem Hinweise vor, dass bei Patienten mit HOCM ein Zusammenhang zwischen Depressionen und der Entwicklung von schwerwiegenden kardialen Ereignissen wie einem plötzlichen Herztod, Herzstillstand, Schlaganfall oder einer Hospitalisierung aufgrund schwerer Herzinsuffizienz-Symptomatik besteht [19].

Klassifikation der Symptomatik bei HOCM

Patienten mit HOCM werden in der Klinik anhand ihrer Symptomatik basierend auf der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) für funktionale Kapazität und objektive Einschätzung eingeteilt [21]. Die NYHA-Klassifikation umfasst für Patienten mit Herzerkrankungen die folgenden vier Funktionsklassen:

- I. In Klasse I werden Patienten kategorisiert, die keine Einschränkungen ihrer physischen Aktivität erfahren. Ihre gewöhnliche physische Betätigung führt nicht zu übermäßiger Fatigue, Palpitationen, Atemnot oder Brustschmerz
- II. Patienten der Klasse II erfahren bereits leichte Einschränkungen ihrer physischen Aktivität. In Ruhe sind sie beschwerdefrei, eine gewöhnliche physische Belastung resultiert jedoch in Fatigue, Palpitationen, Atemnot oder Brustschmerz
- III. In Klasse III leiden die Patienten unter ausgeprägten Einschränkungen ihrer physischen Aktivität. Sie sind in Ruhe noch beschwerdefrei, aber leiden bereits bei leichten Aktivitäten unter Fatigue, Palpitationen, Atemnot oder Brustschmerz.
- IV. Patienten der Klasse IV leiden unter solch schweren Symptomen der Herzinsuffizienz, dass jegliche physische Aktivität nicht mehr ohne Unwohlsein ausgeübt werden kann. Die Symptome der Herzinsuffizienz sind bereits in Ruhe zu spüren und werden bei körperlicher Aktivität verstärkt.

Diagnose der HOCM

Die Diagnosestellung bei HOCM ist aufgrund der nicht-spezifischen und heterogenen Symptome komplex. Die meisten Patienten erhalten ihre Diagnose im Alter zwischen dem 37

und 59. Lebensjahr [22]. Anlass für eine klinische Untersuchung auf HOCM können einerseits die typischen Symptome wie Atemnot, Brustschmerz oder Herzrasen sein [2]. Andererseits ist bei zunächst asymptomatischen Patienten auch der Befund auffälliger Herzgeräusche im Rahmen einer körperlichen Routineuntersuchung oder auffällige Ergebnisse einer aus anderen Gründen durchgeführten Echokardiographie-Untersuchung bzw. eines 12-Kanal-EKGs ein Grund für eine detailliertere Untersuchung auf HOCM [2, 23]. Zudem ist eine familiäre Vorgeschichte mit HOCM oftmals ein weiterer Anlass für eine klinische Abklärung [2]. Sowohl auf der eigenen als auch auf der familiären Vorgeschichte in Bezug auf HOCM bzw. kardiale Ereignisse sollte in der Anamnese ein besonderes Augenmerk liegen [22]. Daneben ist sowohl ein 12-Kanal-EKG als auch die transthorakale Echokardiographie (TTE) zentral für die Diagnostik der HOCM [2, 23]. Bei der TTE handelt es sich um eine Ultraschalluntersuchung des Herzens, die von außen über den Brustkorb durchgeführt wird und die Aufschluss über die dynamische Funktion aber auch die Struktur des Herzens gibt [24]. Eine Diagnose einer HCM kann auf den Befunden der TTE basierend gestellt werden, wenn eine linksventrikuläre Hypertrophie ohne Hinweise auf eine andere Ursache (bspw. Amyloidose) vorliegt und die linksventrikuläre Wandstärke an irgendeiner Stelle zum Ende der Diastole ≥ 15 mm beträgt. In Kombination mit einer in Bezug auf HCM positiven familiären Vorgeschichte ist auch eine Wandstärke von ≥ 13 mm für eine Diagnose ausreichend [2]. Bei einem LVOT-G von ≥ 30 mm Hg liegt eine relevante Obstruktion und damit das Diagnosekriterium für HOCM vor [2, 23]. Sind die Ergebnisse der TTE nicht eindeutig, kann die präzisere kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) die Diagnosestellung verlässlicher machen [25]. Da viele Patienten zunächst asymptomatisch bzw. die Symptome nicht-spezifisch und heterogen sind, ist die Diagnosestellung fehleranfällig. Dies führt dazu, dass HOCM unter- aber auch oft fehldiagnostiziert ist [26, 27]. Beispielsweise ist HCM mit 36 % der Fälle der häufigste Grund für einen plötzlichen Herztod bei jungen Sportlern [28]. Dabei hat eine Studie unter Athleten gezeigt, dass nur etwa 20 % der Patienten mit HOCM, die an einem plötzlichen Herztod leiden, vorher bereits mit HOCM diagnostiziert wurden [29].

Therapie der HOCM

Das primäre Therapieziel bei Patienten mit HOCM ist es, die Symptomlast der Patienten zu reduzieren [2]. Hierbei steht insbesondere die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Fokus, die zu den teils erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führt. In der Therapie wird zwischen medikamentösen und invasiven Optionen unterschieden [2]. Generell sollten alle Patienten mit HOCM einen Flüssigkeitsmangel und exzessiven Alkoholkonsum vermeiden. Ebenso wird eine Gewichtsreduktion empfohlen. Arterielle und venöse Dilatatoren, einschließlich Nitrate und Phosphodiesterase-Typ-5-Hemmer können die LVOTO verschlimmern und sollten nach Möglichkeit vermieden werden [2].

Medikamentöse Therapie der HOCM

Laut Europäischer Leitlinie für die Behandlung von Kardiomyopathien der ESC aus dem Jahr 2023 basierten die über Jahrzehnte etablierten medikamentösen Therapien lediglich auf empirischen Erhebungen, da Evidenz aus hochwertigen randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) für diese Therapien nicht verfügbar ist [2]. Die überwiegend verwendeten Wirkstoffe wurden nicht explizit für HOCM entwickelt und haben entsprechend keine explizite Zulassung

im Anwendungsgebiet von Aficamten. Ein Großteil der Wirkstoffe für HOCM wird daher regelhaft zulassungsüberschreitend (off-label) verschrieben. Im Folgenden werden die Therapieansätze mit den gängigen in der Leitlinie der ESC Leitlinie empfohlenen Wirkstoffen beschrieben [2].

Nicht-vasodilatierende Betablocker

Nicht-vasodilatierende Betablocker, wie Metoprolol oder Bisoprolol sind die Wirkstoffe der ersten Wahl bei Patienten mit symptomatischer HOCM [2]. Basierend auf Untersuchungen, dass inotrope (die Kontraktionskraft des Herzens steigend) Effekte der Katecholamin-Stimulation die LVOT-G verstärken können, wurde die Wirksamkeit von Betablockern für HOCM erforscht [30]. Betablocker binden antagonistisch die im Herzmuskel lokalisierten β -Adrenozeptoren und blockieren so die Bindung des Stresshormons und des Neurotransmitters Noradrenalin [31]. Die Herzfrequenz und die Kontraktilität des linken Ventrikels wird in der Folge reduziert und dies führt zu einer verlängerten Entspannung des linken Ventrikels und diastolischen Füllungsphase [32]. Dies reduziert den LVOT-G und die LVOTO [33]. Seit Jahrzehnten haben folglich nicht-vasodilatierende Betablocker – titriert bis zur maximal tolerierten Dosis – die tragende Säule in der Behandlung der HOCM gebildet [1, 34]. Evidenz für die Wirksamkeit von Betablockern bei HOCM ist jedoch äußerst limitiert, wie auch der G-BA in seiner Herleitung der zVT für Aficamten festgestellt hat [35]. Insbesondere auf die körperliche Leistungsfähigkeit – gemessen als pVO_2 – konnten Betablocker keine Verbesserung zeigen [33]. Dies steht im direkten Zusammenhang mit der negativ-chronotropen Wirkung (Reduktion der Herzfrequenz) der Betablocker, die eine notwendige Erhöhung der Herzfrequenz insbesondere bei körperlicher Belastung limitieren [36]. Neben ihrer limitierten Wirksamkeit auf die körperliche Leistungsfähigkeit können Betablocker auch unerwünschte Erscheinungen einer Herzinsuffizienz wie Hypotonie, Bradykardie und chronotrope Inkompetenz verstärken [33]. Für Patienten mit HOCM, die im Durchschnitt jünger sind als Patienten mit vielen anderen kardiovaskulären Erkrankungen, können Nebenwirkungen von Betablockern wie Fatigue, erektile Dysfunktion oder auch Haarausfall einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität haben [37]. Der Einsatz von Betablockern ist somit bei relevanten Patientengruppen eingeschränkt.

Calciumkanal-Antagonisten vom Nichtdihydropyridin-Typ

Sind Betablocker in der Symptomkontrolle nicht ausreichend wirksam, kontraindiziert oder werden vom Patienten nicht vertragen, empfehlen die aktuellen Leitlinien alternativ eine off-label Therapie mit den Calciumkanal-Antagonisten (CCB) Verapamil oder Diltiazem [2, 23]. CCB blockieren Calciumkanäle vom L-Typ in Herzmuskelzellen und in glatter Gefäßmuskulatur, üben dadurch negative inotrope und chronotrope Effekte aus und wirken gefäßerweiternd in peripheren Blutgefäßen [38]. Ihre Wirksamkeit auf die Symptomatik bei HOCM ist damit vergleichbar mit Betablockern. CCBs müssen bei Patienten mit bestehender Hypotonie, atrioventrikulärem Block oder Vorhofflimmern mit Vorsicht angewendet werden. In Kombination mit anderen begleitenden Herzerkrankungen können sie in seltenen Fällen zu verschlechterter Herzinsuffizienz oder Erregungsleitungsstörungen führen. Zu den Nebenwirkungen von CCB gehören Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Verstopfung, Ödeme und Hautrötungen (Flushing) [38]. Insbesondere die vasodilatierenden Eigenschaften

der CCB können ihren Einsatz bei Patienten mit HOCM limitieren. Die ESC Leitlinie weist darauf hin, dass Verapamil bei Patienten mit schwerer LVOTO (LVOT-G: ≥ 100 mmHg) oder erhöhten systolischen Lungenvenendrücken nur mit höchster Vorsicht eingesetzt werden sollen, da sie speziell bei diesen Patienten zu Lungenödemem führen können [2]. Die Kombination von Nichtdihydropyridin-CCBs mit Betablockern kann aufgrund der potenziell additiven negativen inotrop und chronotropen Wirkung gefährlich sein und ist kontraindiziert, da zudem ein hohes Risiko für schwere Erregungsleitungsstörungen besteht [38].

Disopyramid

Disopyramid ist ein Vertreter der Typ-1 Antiarrhythmika mit erheblichen inotropen Effekten [39]. Laut ESC Leitlinie kann es zusätzlich zu Betablockern gegeben werden [2]. Disopyramid kann basale LVOT-G verringern und die körperliche Belastungsfähigkeit und die funktionale Kapazität der Patienten verbessern [2]. Dabei birgt Disopyramid ein geringes Risiko für arrhythmiefördernde Effekte, die allerdings nicht mit einem erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod einhergehen [2]. Dosislimitierende Nebenwirkungen aufgrund seiner anticholinergen Wirkung sind trockene Augen, trockener Mund, Harnverhaltung oder Verstopfung [2]. Disopyramid wird laut aktuellen Leitlinien empfohlen für Patienten, die trotz Therapie mit Betablockern oder CCB weiterhin symptomatisch sind, bzw. diese nicht vertragen oder Kontraindikationen aufweisen [2, 23]. Disopyramid wird in Deutschland jedoch zurzeit nicht vertrieben und spielt entsprechend in der Versorgungsrealität keine Rolle [40].

Mavacamten

Mit Mavacamten ist seit 2023 der erste kardiale Myosininhibitor (CMI) für die Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer HOCM in der EU zugelassen [41]. CMI wie Mavacamten und Aficamten adressieren die zugrundeliegende Pathophysiologie von HOCM und zeigen damit erstmals ein krankheitsmodifizierendes Potenzial, d. h. sie können nicht nur die Symptome von HOCM lindern, sondern auch potenziell das Fortschreiten der Hypertrophie und damit einhergehender Prozesse wie Fibrosierung verhindern (für Details zum Wirkmechanismus von CMI siehe Modul 2) [42]. Die Zulassung von Mavacamten beruht auf der RCT EXPLORER-HCM, in der Mavacamten die Leistungsfähigkeit, die LVOTO, die Symptomatik entsprechend der NYHA-Funktionsklasse und die Lebensqualität signifikant im Vergleich zu Placebo verbessert hat [43]. Die Verträglichkeit von Mavacamten war in der Studie generell mit der vom Placebo vergleichbar und es wurden keine Kontraindikationen wie bspw. symptomatische Bradykardie oder schweres Asthma bronchiale, bei denen Betablocker kontraindiziert wären, festgestellt. Dennoch ist laut Mavacamten-Fachinformation vor Therapiebeginn eine Genotypisierung des Enzyms CYP2C19, über das Mavacamten vorwiegend metabolisiert wird, erforderlich [41]. Genetische Varianten von CYP2C19 können die Wirkstoffkonzentration von Mavacamten im Blut beeinflussen. Dadurch kann das Risiko für Nebenwirkungen wie einer Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion und reduzierter LVEF bei unkontrolliert hoher Exposition mit Mavacamten steigen [41]. Durch die Notwendigkeit einer CYP-Genotypisierung vor der Therapie mit Mavacamten kommt es zu zusätzlichen Kosten für die Tests und kann zu Verzögerungen beim Behandlungsbeginn und höherem organisatorischem Aufwand für Ärzte und Patienten führen. Im Rahmen der

Nutzenbewertung hat der G-BA für Mavacamten einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt [44].

Invasive Therapieoptionen bei HOCM

Septumreduktionstherapie

Patienten, die trotz maximal tolerierter medikamentöser Therapie einen LVOT-G von ≥ 50 mmHg, eine schwere Symptomatik (NYHA-Funktionsklassen III–IV) und/oder belastungsabhängige oder wiederholt auftretende, ungeklärte Ohnmachtsanfälle haben, kommen laut Leitlinien für invasive Behandlungen in Frage [2, 23]. Dazu zählen Septumreduktionstherapien (SRT) wie die Myektomie des ventrikulären Septums oder die Alkoholseptumablation (ASA), durch die invasiv das Volumen des Herzmuskels im linken Ventrikel und damit der LVOT-G und die Symptomatik reduziert werden können [2]. Da SRT, wie auch Betablocker und CCB, nicht an der zugrundeliegenden Pathophysiologie der HOCM ansetzen, ist ihre Wirksamkeit rein auf die Symptomatik beschränkt und damit nicht krankheitsmodifizierend und nachhaltig. In 7–20 % der Patienten, die sich einer ASA unterziehen, wird eine erneute ASA oder eine anschließende Myektomie notwendig [45]. Bei einer Myektomie besteht grundsätzlich zudem die Gefahr eines atrioventrikulären Blocks, einer Form der Herzrhythmusstörung, die die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers notwendig machen kann [46]. Dies begründet die Positionierung der SRT im Rahmen der Leitlinien als „last line“-Therapien.

Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

Für Patienten mit einem erhöhtem Risiko für einen plötzlichen Herztod kann ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) eingesetzt werden [2, 23]. Ein ICD ist ein kleines, implantierbares Gerät, das lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen wie Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardien erkennen und behandeln kann [47]. Im Falle einer dieser Herzrhythmusstörungen reagiert ein eingesetzter Defibrillator, indem er gezielte elektrische Impulse abgibt. Diese beenden die gestörte Herzaktivität, sodass der normale Rhythmus wiederhergestellt wird [47, 48]. Neben seiner potenziell lebensrettenden Funktion kann ein ICD jedoch auch zu ernststen Komplikationen führen [2]. Neben Fehlfunktionen des ICD, die zu unnötigen Stromstößen führen, wird hierzu insbesondere über Infektionen oder Wundheilungsstörungen berichtet [46]. Zudem ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität insbesondere bei den oft jüngeren Patienten mit einem ICD erheblich schlechter als bei der allgemeinen Population mit HOCM [49].

Charakterisierung der Zielpopulation von Aficamten

Die Zielpopulation von Aficamten umfasst entsprechend der Fachinformation erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM [50]. Die Fachinformation spezifiziert die symptomatischen Patienten weiter als Patienten mit den NYHA-Funktionsklassen II–III. Somit umfasst die Zielpopulation von Aficamten Patienten mit HOCM und den NYHA-Funktionsklassen II–III.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

Aktuelle Therapiesituation und therapeutischer Bedarf bei HOCM

HOCM ist eine chronisch-progrediente Erkrankung des Herzmuskels, die mit einer erheblichen Krankheitslast einhergeht. Die meisten Patienten mit HOCM leiden unter erhöhter funktioneller Einschränkung und erheblich verschlechterter Lebensqualität [51]. Die teils schweren Symptome der linksventrikulären Herzinsuffizienz wie Atemnot, Schwindel, Benommenheit oder Ohnmachtszustände schränken den Alltag der Patienten sehr ein. Die Symptomatik wird oft durch körperliche Belastung im Rahmen alltäglicher Aktivitäten entweder provoziert oder verschlechtert, sodass Tätigkeiten wie Treppensteigen, Gegenstände hochheben oder auch ein einfacher Spaziergang für die Patienten nicht ohne Einschränkungen möglich sind [16]. Ein Großteil der symptomatischen Patienten berichtet zudem über einen negativen Einfluss der Symptome auf ihre emotionale und psychische Funktion mit Angstzuständen und Depressionen [51]. In Folge der reduzierten körperlichen Belastungsfähigkeit und damit reduzierten Fähigkeit physisch aktiv zu werden, sind durch die Erkrankung auch die Ausübung eines Berufs, das Familienleben und andere soziale Interaktionen betroffen [51]. Neben der unmittelbaren Symptomatik leiden Patienten zudem unter einem erhöhten ständigen Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, akute Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod, was zu zusätzlich zu psychischer Belastungen wie Angstzuständen führt [16, 32, 52].

Seit einigen Jahrzehnten sind Betablocker und CCB der Behandlungsstandard in der symptomatischen Therapie der HOCM gewesen [2, 53]. Bei diesen Wirkstoffklassen erfolgt der Einsatz jedoch weitestgehend off-label, da lediglich Propranolol – ein nicht mehr häufig verwendeter Betablocker mit mangelhafter Evidenz – eine Zulassung für HOCM hat [1, 23, 54-58]. Betablocker und CCB adressieren nicht die zugrundeliegende Pathophysiologie von HOCM, entsprechend ist ihre Wirkung auf die Symptomatik, die körperliche und nicht-physische Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität oft unbefriedigend [2]. Während Betablocker – die am häufigsten eingesetzten Medikamente bei HOCM – typische Symptome wie Atemnot und Brustschmerz teilweise lindern können, konnte bislang keine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit in größeren klinischen Studien gezeigt werden [2, 33]. Eine Wirksamkeit auf den natürlichen Verlauf oder Hinweise auf krankheitsmodifizierende Potenziale konnten Betablocker oder CCB ebenfalls nicht zeigen [6,

23]. Im Gegenteil haben diese Wirkstoffe systemische Nebenwirkungen, die zusammen mit der limitierten Wirksamkeit zu einer schlechten Adhärenz führen können [23, 59]. Eine SRT, als invasive Therapieoption für Patienten, die trotz maximal tolerierter medikamentöser Therapie weiterhin eine schwere Symptomatik aufweisen, kann die Obstruktion verringern, stellt aber ebenfalls keine nachhaltige Therapieoption dar, da sie nicht in den progredienten Krankheitsverlauf eingreift und zudem mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen kann [60, 61].

Seit 2023 ist in der EU der CMI Mavacamten für die Behandlung symptomatischer Patienten mit HOCM zugelassen [41]. Die Wirkung von Mavacamten zielt direkt auf die zugrundeliegende Pathophysiologie und es konnte in der placebokontrollierten Studie EXPLORER-HCM die körperliche Belastungsfähigkeit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Symptomatik der Herzinsuffizienz signifikant verbessern [43]. Ein relevanter Teil der Patienten spricht jedoch nicht ausreichend auf die Therapie mit Mavacamten an und hat somit nach wie vor kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis [43]. Diesen Patienten steht derzeit keine medikamentöse Therapiealternative zur Verfügung [41]. Dabei geht die Therapie mit einigen Herausforderungen im klinischen Alltag einher, die aus der Pharmakokinetik von Mavacamten resultieren: Mavacamten ist durch eine lange und interindividuell variable Halbwertszeit gekennzeichnet, wodurch ein verzögerter Steady-State erreicht wird und Dosisanpassungen nur zeitverzögert wirksam sind (Dosisanpassungen nur alle 4–8 Wochen zulässig) [41]. Zusätzlich führt die Metabolisierung über das genetisch polymorphe Enzym CYP2C19 zu relevanter Variabilität der Plasmaspiegel, was eine der Therapie vorangestellte Genotypisierung und eine individualisierte Dosierung erforderlich macht. Klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen über die Enzyme CYP3A4 und CYP2C19 können die Exposition weiter beeinflussen und erfordern besondere Vorsicht bei Begleitmedikationen [41, 62]. Insgesamt bedingen diese pharmakokinetischen Eigenschaften die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung der kardialen Funktion sowie eines strukturierten und komplexen Dosismanagements. In der Schwangerschaft ist Mavacamten kontraindiziert [41].

Fazit zum therapeutischen Bedarf bei HOCM

Die Symptomatik und die mit ihr einhergehende Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit HOCM kann bislang nur unzureichend behandelt werden. Zugelassene Behandlungsoptionen mit belegter Wirksamkeit und Sicherheit sind weiterhin limitiert. Betablocker und CCB können zwar einen Einfluss auf die Symptomatik haben, setzen jedoch nicht an der zugrundeliegenden Pathophysiologie der HOCM an. Eine anhaltende Verbesserung insbesondere der körperlichen Belastbarkeit konnte folglich nicht belegt werden. Die deutlich reduzierte Belastbarkeit führt jedoch zu den größten Einschränkungen bei vielen alltäglichen Aktivitäten inklusive des Soziallebens und hat damit direkte Einflüsse auf die Lebensqualität. Mavacamten, als erstes zugelassenes Medikament mit belegter Wirksamkeit auf die körperliche Belastbarkeit und einem krankheitsmodifizierenden Potenzial, ist der erste Vertreter der Substanzklasse der CMI und damit Teil einer bedeutsamen Weiterentwicklung der Therapielandschaft bei HOCM. Dennoch besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an

weiteren, effektiven und langwirksamen Therapieoptionen zur Behandlung der HOCM mit vereinfachter Patientenführung im Versorgungsalltag.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Aficamten

Aficamten ist gemäß Zulassung für die Therapie von erwachsenen Patienten mit symptomatischer HOCM indiziert [50]. Wie oben beschrieben, stehen Patienten in diesem Anwendungsgebiet nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung.

Aficamten ist ein neuer CMI mit optimierten pharmakokinetischen Eigenschaften [63, 64]. Seine Wirksamkeit und Sicherheit konnte in dem bislang größten Studienprogramm eines CMI bei HOCM gezeigt werden [50, 65, 66]. Aficamten adressiert wie auch Mavacamten das kardiale Myosin und damit die zugrundeliegende Pathophysiologie bei HOCM, was sein krankheitsmodifizierendes Potenzial begründet [63, 67].

In der pivotalen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-RCT SEQUOIA-HCM konnte Aficamten die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, die allgemeine Symptomatik der Herzinsuffizienz (NYHA-Funktionsklasse) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant und in klinisch relevantem Maße verbessern [65]. In der Studie SEQUOIA-HCM zeigte Aficamten die bislang höchste berichtete Wirksamkeit auf eine rasche und anhaltende Reduktion der linksventrikulären Obstruktion gemessen als LVOT-G, was als Grund für die bedeutsamen Verbesserungen bei der körperlichen Belastbarkeit, den Symptomen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angenommen wird. Weiterhin führte die Behandlung mit Aficamten zu signifikanten Verbesserungen bei wichtigen klinisch relevanten Parametern, die bei Patienten mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Hierzu zählen das NT-proBNP als wichtiger prognostischer kardialer Biomarker und kardiale Struktur-Parameter wie der linksventrikuläre Massenindex (LVMI), die linksventrikuläre Wanddicke und der Volumenindex des linken Vorhofs (LAVI). Dabei war Aficamten ähnlich verträglich wie Placebo. Absenkungen der LVEF < 50 %, die bei Therapie mit CMI in Folge der reduzierten Kontraktilität auftreten können und ein Indikator für eine sich verschlechternde Herzinsuffizienz sind, konnten in der Studie durch Dosisreduktionen von Aficamten wirksam behandelt werden. Gänzliche Therapieunterbrechung aufgrund von LVEF < 50 % waren nicht notwendig. Patienten, bei denen in der sich anschließenden Langzeitstudie FOREST-HCM die Basistherapie mit Betablockern beendet wurde, profitierten weiter von den guten Effekten von Aficamten, ohne dass es zu relevanten Nebenwirkungen kam [68]. Eine Monotherapie mit Aficamten kann somit die potenziellen Risiken und Nebenwirkungen einer Polymedikation mit einem Betablocker bei vergleichbarer Wirksamkeit ermöglichen.

In einer weiteren doppelblinden RCT, MAPLE-HCM, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Aficamten als Monotherapie direkt mit dem Standard-Betablocker Metoprolol verglichen [37]. Neben chronisch erkrankten und mit einer HOCM-gerichteten Hintergrundtherapie vorbehandelten Patienten wurden in die Studie ebenfalls gänzlich therapienaive oder kürzlich diagnostizierte Patienten in die Studie eingeschlossen. Die guten Ergebnisse aus der Studie SEQUOIA-HCM konnten in der Studie MAPLE-HCM weitestgehend bestätigt werden. Die Studie stellt somit den bislang einzigen direkten Beleg für eine Überlegenheit eines CMI über

die Standarderstlinientherapie mit einem Standard-Betablocker in Bezug auf die Reduktion der Obstruktion, der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, der Symptomatik und der Lebensqualität dar. Zudem zeigen diese Daten auf einzigartige Weise, dass der CMI Aficamten unabhängig von jeglicher HOCM-Hintergrundtherapie signifikante und klinisch relevante Effekte bei HOCM hat. Hierzu gehört ebenfalls der Einfluss der Aficamten Monotherapie auf die kardialen Strukturparameter LAVI und LVMI als Maße für Remodellierung des hypertrophierten Herzmuskels.

Zusammengefasst stellen die beobachteten Effekte in beiden Studien somit eine deutliche, bedeutsame und therapierelevante Verbesserung im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie aus Betablockern und CCB dar. Dabei ist Aficamten gut verträglich.

Im Vergleich zu Mavacamten weist Aficamten eine optimierte Pharmakologie und insbesondere Pharmakokinetik auf [63]. Hieraus ergeben sich für Aficamten mehrere therapeutische Vorteile und schließlich eine verbesserte Anwenderfreundlichkeit im klinischen Alltag im Vergleich zu Mavacamten:

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 [63]. Dies ermöglicht eine verkürzte Dosis-Titrationsphase mit Dosiserhöhungen alle 2–8 Wochen und damit eine schnellere Dosiseinstellung auf die wirksamste Dosis im Vergleich zu Mavacamten (Dosiserhöhungen nur alle 4–8 Wochen) [41, 50]. Bei Patienten mit besonders hohen LVOT-G (> 100 mmHg) kann die Therapie mit Aficamten sogar mit einer erhöhten initialen Dosis von 10 mg begonnen werden. Dies ermöglicht verglichen mit Mavacamten einen rascheren Wirkeintritt, ein früheres Erreichen der Erhaltungsdosis sowie potenziell weniger echokardiographische Kontrollen und Arztbesuche während der Titration. Die optimierte Pharmakokinetik ermöglicht zudem eine rasche Dosisreduktion, was beispielsweise bei Nebenwirkungen wie einer systolischen Dysfunktion eine bessere Steuerbarkeit der Wirkstärke zulässt.

Im Falle von Aficamten bedeutet dies, dass bei einem Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 50 % die Therapie nicht unterbrochen und erneut initiiert werden muss, sondern lediglich eine Reduktion auf die nächstniedrigere Dosierungsstufe erfolgt. Dieses flexible Dosierungskonzept ist bei CMI einmalig und erweitert die therapeutischen Optionen einschließlich des Einsatzes bei Patienten mit einer LVEF im Bereich von 40–50 %, sofern ihre vorherige Erhaltungsdosis > 5 mg war.

Da Aficamten im Gegensatz Mavacamten nicht in relevantem Ausmaß über das polymorphe Enzym CYP2C19, sondern primär über CYP3A4 und weitere CYP verstoffwechselt wird, setzt die Therapie mit Aficamten im Vergleich zu Mavacamten keine CYP2C19-Genotypisierung voraus [63, 64]. Diese Genotypisierung ist in der klinischen Praxis teilweise mit organisatorischem und zeitlichem Aufwand verbunden und kann den Therapiebeginn verzögern. Ihr Wegfall ermöglicht bei Aficamten einen schnelleren und unkomplizierteren Therapiestart, vermeidet Verzögerungen, reduziert potenziell Kosten und vereinfacht die Behandlung sowohl für Behandelnde als auch für Patienten. Gleichzeitig ist die

pharmakokinetische Variabilität geringer, und das Potenzial für klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen besser kalkulierbar. Insgesamt ergibt sich daraus ein potenziell geringeres Risiko für eine toxische Akkumulation und damit assoziierte kardiale Nebenwirkungen, was auf eine größere therapeutische Breite im Vergleich zu Mavacamten hindeutet. Zudem bestehen für Aficamten derzeit keine vergleichbaren Einschränkungen hinsichtlich einer Anwendung in der Schwangerschaft, während Mavacamten aufgrund präklinischer Daten in der Schwangerschaft kontraindiziert ist.

In einem indirekten Vergleich mit Mavacamten (siehe Modul 4 dieses Nutzendossiers) konnte Aficamten einen statistisch signifikanten Effekt bezüglich der Reduktion der klinisch relevanten provozierten linksventrikulären Obstruktion, gemessen als post-Valsalva LVOT-G zeigen. Die Verträglichkeit der beiden Wirkstoffe war basierend auf dem indirekten Vergleich ähnlich.

Fazit

Mit Aficamten steht für Patienten mit symptomatischer HOCM ein sicherer und wirksamer, neuer CMI zur Verfügung. Im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie aus Betablockern und Calciumkanalblockern konnte Aficamten die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit, die Symptomatik und die Lebensqualität deutlich verbessern. Hierzu zählt insbesondere der Beleg der Überlegenheit eines CMI gegenüber dem Standard-Betablocker Metoprolol, der in der Behandlung mit Aficamten erstmalig gezeigt werden konnte. Aficamten weist im Vergleich zu Mavacamten, eine optimierte Pharmakokinetik auf und konnte gegenüber Mavacamten eine signifikant größere Reduktion der linksventrikulären Obstruktion erreichen. Entsprechend deckt Aficamten den hohen therapeutischen Bedarf an weiteren, effektiven und langwirksamen Therapieoptionen zur Behandlung der HOCM und ermöglicht durch seine optimierte Pharmakokinetik eine vereinfachte und flexiblere Patientenführung mit schnellerer Dosisfindung, besserer Steuerbarkeit und reduzierter Komplexität im klinischen Alltag.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz und Inzidenz von HOCM

Die HCM ist eine chronisch-progrediente Muskelerkrankung des Herzens und die häufigste genetisch bedingte Form der Kardiomyopathien [2]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Aficamten, HOCM, sind epidemiologische Daten insbesondere für den deutschen

Versorgungskontext limitiert. In einer orientierenden Literaturrecherche konnten wenige Quellen zur Prävalenz und Inzidenz von HOCM in Deutschland identifiziert werden: Basierend auf einer Kassendatenanalyse von etwa 5,5 Millionen gesetzlich versicherten Patienten berichten Husser et al. für das Jahr 2015 eine Prävalenz von 0,07 % für HCM, was bei einer Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2025 von 83.497.147 einer Prävalenz von 58.448 Patienten mit HCM entspräche [69, 70]. Aussagen zum Anteil an Patienten mit HOCM an allen Patienten mit HCM und damit zur der für das vorliegende Dossier relevanten Population macht diese Kassendatenanalyse nicht. Zudem enthält diese Publikation keine Informationen zur Inzidenz. Als weitere Quelle konnte ein Konferenz-Abstract zu einer aktuelleren Kassendatenanalyse aus dem Jahr 2022 identifiziert werden, die Daten zur Prävalenz von HCM und auch spezifisch zu HOCM aus den Jahren 2011–2019 enthält [71]. Hier wird für HOCM eine über diesen Zeitraum gemittelte Prävalenz von 4,18/10.000 berichtet. Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.497.147 im Jahr 2025 entspricht dies einer Prävalenz von 34.902 Patienten mit HOCM. In diesem Konferenz-Abstract sind ebenfalls keine Daten zur Inzidenz und nur wenige Details zur Methodik beschrieben.

Die umfangreichste und methodisch am detailliertesten beschriebene Abhandlung zur Inzidenz und Prävalenz der HOCM in Deutschland ist schlussendlich das Modul 3 des Nutzendossiers von Mavacamten bei HOCM aus dem Jahr 2023 [72]. Grundlage ist die gleiche durch den pharmazeutischen Unternehmer beauftragte Kassendatenanalyse, die auch dem oben beschriebenen Konferenz-Abstract zugrunde liegt. Ebenfalls basierend auf dieser Analyse leitete der pharmazeutische Unternehmer die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Mavacamten her [72]. Die resultierenden Patientenzahlen bildeten schließlich die Grundlage durch den G-BA im Beschluss zu Mavacamten [44]. Im Folgenden wird die Kassendatenanalyse mit ihren Ergebnissen zur Prävalenz und Inzidenz bezugnehmend auf Modul 3 des Mavacamten-Nutzendossier beschrieben.

Methodik und Ergebnisse der Kassendatenanalyse im Mavacamten-Nutzendossier

Zum Zwecke der Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der HOCM in Deutschland und zur Quantifizierung der Patienten in der Zielpopulation von Mavacamten wurde vom pharmazeutischen Unternehmer das Wissenschaftliche Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) und das Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung Berlin (ZEG) mit einer Analyse von Kassendaten beauftragt [72]. Grundlage für die Analyse waren Daten der WIG2-Forschungsdatenbank aus den Jahren 2011–2019. Die Datenbank umfasste etwa 4,5 Millionen gesetzlich versicherte Patienten.

Patienten mit HOCM wurden in der Datenbank anhand folgender Aufgreifkriterien als prävalent identifiziert:

- Mindestens 18 Jahre alt zum Indexdatum (Anfangsdatum des Quartals, in dem der Patient das Aufgreifkriterien für die HOCM erfüllte)
- Durchgehend krankenversichert im jeweiligen Jahr

- Eine Diagnose der HOCM gemäß der folgenden International Classification of Diseases and Health related Problems-10-Codes (ICD-10-Code) bzw. Prozeduren:
 - ICD-10-Code: I42.1 „Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie“ **oder**
 - ICD-10-Code: I42.2 „Sonstige hypertrophische Kardiomyopathie“ und/oder ICD-10-Code: 42.9 „Kardiomyopathie, nicht näher bezeichnet“ und mindestens eine Prozedur, die eine SRT einschließt (Prozeduren mit zugehörigem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Prozeduren, die eine SRT einschließen, als Aufgreifkriterien für die

OPS-Code	Operation / Prozedur
8-837.70	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung: Mit Flüssigkeiten
8-837.71	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung: Mit Partikeln oder Metallschrauben
8-837.72	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung: Mit ablösbaren Ballons
8-837.73	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung Mit Schirmen
8-837.7x	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung Sonstige
5-354.03	Subvalvuläre muskuläre Resektion
8-837.70	Selektive Embolisation und/oder Infarzierung: Mit Flüssigkeiten
OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; SRT: Septumreduktionstherapie; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung Quelle: Modul 3 des Mavacamten Nutzendossiers mit Daten des WIG2 [72]	

Inzidente Patienten wurden anhand der gleichen Aufgreifkriterien identifiziert mit der Abweichung, dass diese im Jahr vor der HOCM-Diagnose durchgehend beobachtbar sein mussten ohne in diesem Zeitraum eine Diagnose entsprechend den Aufgreifkriterien gehabt zu haben. Nach Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung bzw. auf die GKV-Gesamtpopulation ergab sich für das Jahr 2019 eine **Prävalenz** von **36.760** Patienten mit HOCM in Deutschland, bzw. 32.529 Patienten in der GKV und eine **Inzidenz** von **8.061 Patienten** in der Gesamtbevölkerung und 7.133 Patienten in der GKV (siehe Tabelle 3-2) [72]. Der Kassendatenanalyse war ebenfalls zu entnehmen, dass Prävalenz und Inzidenz mit dem Alter ansteigen. Mit Ausnahme der über 80-jährigen Patienten waren Männer laut der Analyse leicht häufiger von HOCM betroffen als Frauen [72].

Tabelle 3-2: Inzidenz und Prävalenz der HOCM in Deutschland im Jahr 2019

Population	Prävalenz	Inzidenz
Deutsche Gesamtbevölkerung	36.760	8.061
GKV-Population	32.529	7.133
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; WIG2: Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung Quelle: Modul 3 des Mavacamten Nutzendossiers mit Daten des WIG2 und des Statistischen Bundesamts [72]		

Unsicherheiten in der Schätzung von Prävalenz und Inzidenz

Kassendatenanalysen können mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet sein [73]. Insbesondere wenn die als Aufgreifkriterien verwendeten Diagnosecodes nicht spezifisch genug für die zu untersuchende Erkrankung sind, oder die Kodierung durch die behandelnden Ärzte nicht korrekt vorgenommen wird. Das IQWiG hat in seinem Bericht zur Nutzenbewertung von Mavacamten zudem angemerkt, dass insbesondere mit dem oben genannten Aufgreifkriterium der ICD-10-Codes I42.2 bzw. I42.9 in Kombination mit SRT minderschwere Fälle von HOCM nicht erfasst worden sein könnten, da eine SRT nur bei Patienten empfohlen sei, die trotz ausgeschöpfter medikamentöser Therapie symptomatisch bleiben. Symptomatisch heißt in diesem Kontext, sie weisen einen LVOT-G von ≥ 50 mmHg und eine moderate bis schwere Symptomatik auf (NYHA-Klassen III und IV) auf und/oder erleiden wiederholte Synkopen unter Belastung trotz maximal tolerierter Pharmakotherapie [74]. Zusammenfassend stellt das IQWiG fest, dass sowohl unterschätzende als auch überschätzende Faktoren vorliegen, deren Ausmaß nicht quantifiziert werden kann [74].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Aficamten (MYQORZO®)	21.401–21.979	18.900–19.500
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden

können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Aficamten

Aus Gründen der Verfahrenskonsistenz und in Ermangelung von valideren Daten im Hinblick auf die Prävalenz und Inzidenz von HOCM in Deutschland wird auf die im früheren Beschluss des G-BA zu Mavacamten dargestellte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zurückgegriffen [44].

Die Basis für die folgende Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Aficamten ist entsprechend die Kassendatenanalyse, die im Nutzendossier zu Mavacamten dargestellt und in Abschnitt 3.2.3 beschrieben wurde [41]. Maßgeblich für die Quantifizierung der Zielpopulation von Aficamten ist hierbei die Prävalenz der Erkrankung, da es sich bei HOCM um eine chronisch-progrediente Erkrankung mit einer niedrigen Todesrate handelt. Aficamten ist entsprechend der Fachinformation für erwachsene Patienten mit HOCM indiziert, die symptomatisch sind (NYHA-Funktionsklasse II–III) [50]. Potenziell kommen daher alle symptomatischen prävalenten Patienten für eine Behandlung mit Aficamten in Frage. Die Zielpopulation ist somit, ausgehend von der Prävalenz, auf symptomatische Patienten einzugrenzen. Da die Anwendungsgebiete von Mavacamten und Aficamten bezüglich der Einschränkung auf symptomatische Patienten deckungsgleich sind und das Mavacamten-Nutzendossier die beste verfügbare Datengrundlage für die Epidemiologie der HOCM in Deutschland darstellt, werden die dort enthaltenen Daten ebenfalls für die Herleitung der Zielpopulation von Aficamten herangezogen [72]. Analog zum Mavacamten-Dossier erfolgt die Herleitung in zwei Schritten (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Aficamten

Herleitungsschritt	Faktor	Anzahl Patienten	
		Gesamtbevölkerung Deutschland	GKV-Population
1. Prävalente erwachsene Patienten mit HOCM im Jahr 2019	100 %	36.760 ¹	32.529 ¹
2. Prävalente erwachsene Patienten mit symptomatischer (NYHA-Funktionsklasse II-III) HOCM im Jahr 2019	59 % (S. 5 in [75])	21.688 ¹	19.192 ¹
Zielpopulation von Aficamten	-	21.401–21.979 ¹	18.900–19.500²
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association 1: Quelle: Mavacamten-Nutzendossier (S. 34 in [72]) 2: Quelle: G-BA-Beschluss zu Mavacamten bei HOCM (S. 8 in [76])			

Schritt 1: Erwachsene Patienten mit HOCM in Deutschland

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben wurde für das Jahr 2019 eine Prävalenz von 36.760 erwachsenen Patienten mit HOCM bestimmt. Bezogen auf die GKV-Population entspricht dies 32.529 Patienten (S. 33 in [72]).

Schritt 2: Prävalente erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM

Der Anteil der symptomatischen Patienten an allen Patienten mit HOCM wurde in der Herleitung der Zielpopulation im Mavacamten-Nutzendossier der Literatur entnommen [72, 75]. Die entsprechende Quelle für den Anteil symptomatischer Patienten beschreibt eine prospektive Registerstudie der Johns Hopkins Universität in Baltimore, USA, in die zwischen 2005 und 2015 705 Patienten mit HCM eingeschlossen wurden (S. 1 in [75]). Der Anteil an symptomatischen Patienten, hier definiert als NYHA-Klasse II und III, wurde mit 59 % angegeben (S. 5 in [75]). Angewendet auf die Prävalenz erwachsener Patienten mit HOCM aus Schritt 1 ergeben sich für das Jahr 2019 21.688 symptomatische Patienten mit HOCM in der deutschen Gesamtbevölkerung und 19.192 in der GKV.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Aficamten

Um Unsicherheiten in der Schätzung der Patientenzahlen zu berücksichtigen hat der pharmazeutische Unternehmer im Mavacamten-Nutzendossier 95-%-Konfidenzintervalle (KI) nach Clopper und Pearson berechnet (S. 33 in [72]). Werden die oberen und unteren Grenzen dieser KI herangezogen ergeben sich für die Zielpopulation von Aficamten Spannen von 21.401–21.979 Patienten in der Gesamtbevölkerung und 18.921–19.465 Patienten in der GKV (S. 34 in [72]). Die Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation von Mavacamten wurde durch das IQWiG als mit nicht-quantifizierbaren Unsicherheiten behaftet bewertet (S. 47 in [74]). Der G-BA stellt in seinem Beschluss zu Mavacamten schließlich eine Patientenzahl von 18.900–19.000 Patienten dar (S. 8 in [76]). Laut G-BA ist jedoch davon auszugehen, dass die

Fallzahlen im Jahr 2023 höher liegen, da eine ansteigende Prävalenz angenommen werden kann (S. 13 in [44]). Diese Annahme beruht auf einer Extrapolation der Prävalenz für die Jahre 2024–2029, die im Dossier dargestellt wurden (S. 31 in [72]). Diese Extrapolation nimmt jedoch eine lineare Entwicklung der Patientenzahlen an, was angesichts der nicht vollständig stetigen Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2011–2019 eine starke Vereinfachung darstellt und daher mit erheblicher Unsicherheit behaftet ist [72]. Die Patientenzahlen aus dem Jahr 2019 sind somit die beste verfügbare und damit valideste Datengrundlage für die Quantifizierung der Zielpopulation von Aficamten. Aus Gründen der Verfahrenskonsistenz wird die **Zielpopulation von Aficamten mit 18.900–19.500 Patienten** für das Jahr 2026 bestimmt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Im Nutzendossier zu Mavacamten hat der pharmazeutische Unternehmer eine Extrapolation der Patientenzahlen von Patienten mit HOCM für die Jahre 2024–2029 dargestellt (S. 31 in [72]). Hieraus ist eine Zunahme der Patientenzahlen zu erkennen. Grundlage für diese Extrapolation ist eine Erhebung mittels einer Kassendatenanalyse für die Jahre 2011–2019 (siehe auch Abschnitt 3.2.3). Sowohl Inzidenz als auch Prävalenz haben in diesem Zeitraum zugenommen, insbesondere bei der Inzidenz gab es im Jahr 2014 einen deutlichen Anstieg, der in den Folgejahren wieder leicht abgeflacht ist. Diese nicht-stetige Dynamik übersetzt sich teilweise ebenfalls in die Entwicklung der Prävalenz, bei der auch ein stärkerer Anstieg in den Jahren 2013 und 2014 zu erkennen ist (S. 30 in [72]). Verschiedenen, teils internationalen Quellen ist zu entnehmen, dass von einer Zunahme der Prävalenz und damit der Patientenzahlen bei HCM, also auch der HNCM, auszugehen ist (S. 1 in [71] bzw. S. 3 in [77]). Eine Quelle, der eine Abrechnungsdatenanalyse US-amerikanischer Patienten über die Jahre 2013 bis 2019 zugrunde liegt, berichtet beispielweise über eine Stagnation der Prävalenz von HOCM und einen erheblichen Anstieg der HNCM-Prävalenz (S. 3 in [77]). Der allgemeine Anstieg der HCM-Prävalenz scheint folglich stark durch die steigende HNCM-Prävalenz getrieben (S. 3 in [77]). Einem Konferenz-Abstract, dem die Kassendatenanalyse aus dem Mavacamten-Dossier zugrunde liegt, lassen sich ähnliche Tendenzen für Deutschland entnehmen: Die Prävalenz der HCM insgesamt steigt stärker als die der HOCM, was impliziert, dass die Prävalenz für HNCM (nicht in dieser Publikation explizit berichtet) stärker steigt (S. 1 in [71]). Beide Quellen berichten allerdings nicht über die Symptomatik der beobachteten Patienten. Insbesondere unter dem Aspekt, dass HCM und insbesondere asymptomatische oder HNCM-Patienten unterdiagnostiziert sind, lassen sich aus diesen Quellen ebenfalls keine zuverlässigen Aussagen zur Entwicklung der Zielpopulation von Aficamten ableiten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Diagnosen für HCM, sowohl HOCM und HNCM, in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen haben, es aber zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der erheblichen Dynamik unklar ist, wie sich die Fallzahlen seit dem Jahr 2019 tatsächlich entwickelt haben und auch in den kommenden Jahren verändern werden.

Daher werden für die kommenden 5 Jahre konstante GKV-Patientenzahlen in der Zielpopulation von Aficamten angenommen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Entwicklung der GKV-Patientenzahlen in der Zielpopulation von Aficamten bis ins Jahr 2031

Jahr	Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation von Aficamten ¹
2027	18.900–19.500
2028	18.900–19.500
2029	18.900–19.500
2030	18.900–19.500
2031	18.900–19.500
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie 1: Es werden für die Jahre 2026–2031 konstante Patientenzahlen in der GKV-Population angenommen. Quelle: G-BA-Beschluss zu Mavacamten bei HOCM (S. 8 in [76])	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Aficamten (MYQORZO®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	Nicht quantifizierbar	18.900–19.500
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen von Aficamten mit dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“, der in Modul 4 dieses Dokuments zur Nutzenbewertung dargestellt wurde, besteht für alle Patienten in der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation von Aficamten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Informationen in den Abschnitten zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) und zum therapeutischen Bedarf (Abschnitt 3.2.2) wurden überwiegend der europäischen und US-amerikanischen Leitlinie zu Kardiomyopathien, bzw. zu HCM entnommen. Ergänzend wurden einzelne Fach- und Originalpublikationen zitiert, die an den entsprechenden Stellen referenziert sind.

Die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz der HOCM, sowie die Herleitung der Zielpopulation von Aficamten beruhen fast vollständig auf den Analysen und Ausführungen im Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Mavacamten. Zusätzliche Angaben wurden den jeweils referenzierten Publikationen entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. (2014): 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*; 35(39):2733–79.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. (2023): 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*; 44(37):3503–626.
3. 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.
4. 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.
5. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. (2024): 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*; 149(23):e1239–e311.
6. Marian AJ, Braunwald E (2017): Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation Research*; 121(7):749–70.

7. Guigui SA, Torres C, Escolar E, Mihos CG (2022): Systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: a narrative review. *Journal of Thoracic Disease*; 14(6):2309–25.
8. Coats Caroline J, Maron Martin S, Abraham Theodore P, Olivotto I, Lee Matthew MY, Arad M, et al. (2024): Exercise Capacity in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure*; 12(1):199–215.
9. Mitra A, Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Kalra A, Lavie CJ (2020): Significance of Pulmonary Hypertension in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Current Problems in Cardiology*; 45(6):100398.
10. O'Mahony C, Elliott P, McKenna W (2013): Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*; 6(2):443–51.
11. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ (2014): Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Clinical Correlations, and Mortality in a Large High-Risk Population. *Journal of the American Heart Association*; 3(3):e001002.
12. Williams L, Frenneaux M (2007): Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace*; 9(9):817–22.
13. Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Ferrer V, Pérez-Caballero C, Sabater-Molina M, Tomé-Esteban MT, et al. Cardiopulmonary Exercise Test in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021; 10(11).
14. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, Patel A, Mist B, McKenna WJ, et al. (2015): Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*; 8(6):1022–31.
15. Butzner M, Kinyik-Merena C, Aguiar M, Davison N, Shreay S, Masri A (2024): The prognostic value of peak oxygen uptake in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a literature review to inform economic model development. *Journal of Medical Economics*; 27(1):817–25.
16. Shore S, Ervin C, Kosa K, Fehnel S, Salberg L, Butzner M, et al. (2024): Qualitative interview study of patient-reported symptoms, impacts and treatment goals of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ Open*; 14(9):e081323.
17. Schoonvelde SAC, Wiethoff I, Hirsch A, Knackstedt C, Germans T, Schinkel AFL, et al. (2024): AFFECT-HCM: quality of life and costs in hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*; 45(Supplement_1):ehae666.2038.
18. Schoonvelde SAC, Wiethoff I, Zwetsloot P-P, Hirsch A, Knackstedt C, Germans T, et al. (2025): Loss of quality of life and increased societal costs in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the AFFECT-HCM study. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*; 11(2):174–85.
19. Hu HL, Chen H, Zhu CY, Yue X, Wang HW, Qian G, et al. (2021): Association Between Depression and Clinical Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*; 10(8):e019071.
20. Igoumenou A, Alevizopoulos G, Anastasakis A, Stavrakaki E, Toutouzas P, Stefanadis C (2012): Depression in patients with hypertrophic cardiomyopathy: is there any relation with the risk factors for sudden death? *Heart Asia*; 4(1):44.
21. American Heart Association (2025): Classes and Stages of Heart Failure. [Zugriff: 02.03.2026]. URL: www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure.

22. Möbius-Winkler MN, Laufs U, Lenk K (2024): The Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Deutsches Ärzteblatt International*; 805–11.
23. Ommen SR, Y. HC, Asif IA, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. (2024): 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*; 83(23):2324–405.
24. Mitchell CC, Frye C, Jankowski M, Symanski J, Lester SJ, Woo A, et al. (2023): A Practical Approach to Echocardiographic Imaging in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography*; 36(9):913–32.
25. Chung H, Choi E-Y. Multimodality Imaging in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation. *Diagnostics* [Internet]. 2023; 13(19).
26. Maron BJ (2018): Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 379(7):655–68.
27. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, Farzaneh-Far R, Olivotto I (2016): Occurrence of Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States. *American Journal of Cardiology*; 117(10):1651–4.
28. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO (1996): Sudden Death in Young Competitive Athletes: Clinical, Demographic, and Pathological Profiles. *JAMA*; 276(3):199–204.
29. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC (1986): Causes of sudden death in competitive athletes. *JACC*; 7(1):204–14.
30. Braunwald E, Ebert PA (1962): Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs*. *The American Journal of Cardiology*; 10(4):489–95.
31. Taddei S, Nqoba T, and Tan R-S (2024): β -blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications. *Current Medical Research and Opinion*; 40(sup1):15–23.
32. Spirito P, Seidman Christine E, McKenna William J, Maron Barry J (1997): The Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*; 336(11):775–85.
33. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH (2021): Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*; 78(25):2505–17.
34. 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.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (2025): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-274 Wirkstoff Aficamten.
36. Smarz K, Tysarowski M, Zaborska B, Pilichowska-Paszkiel E, Sikora-Frac M, Budaj A, et al. Chronotropic Incompetence Limits Aerobic Exercise Capacity in Patients Taking Beta-Blockers: Real-Life Observation of Consecutive Patients. *Healthcare* [Internet]. 2021; 9(2).
37. Garcia-Pavia P, Bilen O, Burroughs M, Costabel JP, de Barros Correia E, Dybro AM, et al. (2025): Aficamten vs Metoprolol for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy:

- MAPLE-HCM Rationale, Study Design, and Baseline Characteristics. JACC: Heart Failure; 13(2):346–57.
38. Palandri C, Santini L, Argirò A, Margara F, Doste R, Bueno-Orovio A, et al. (2022): Pharmacological Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: From Bench to Bedside. *Drugs*; 82(8):889–912.
39. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. (2005): Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*; 45(8):1251–8.
40. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e. V. (2023): ESC Pocket Guidelines Version 2023 –Kardiomyopathien – Leitlinien für das Management von Kardiomyopathien. [Zugriff: 30.08.2024]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/33_2023_pocket_leitlinien_kardiomyopathien.pdf.
41. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 26.02.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Masri A, Olivotto I (2022): Cardiac Myosin Inhibitors as a Novel Treatment Option for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Addressing the Core of the Matter. *J Am Heart Assoc*; 11(9):e024656.
43. 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.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (2024): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)). [Zugriff: 23.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10197/2024-02-01_AM-RL-XII_Mavacamten_D-962_TrG.pdf.
45. Nguyen A, Schaff HV, Hang D, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, et al. (2019): Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A propensity score-matched cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 157(1):306–15 e3.
46. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. (2010): Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*; 55(8):823–34.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): Wie funktioniert ein implantierbarer Defibrillator (ICD)? [Zugriff: 20.05.2025]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/wie-funktioniert-ein-implantierbarer-defibrillator-icd.html>.
48. Primo J, Geelen P, Brugada J, Filho AL, Mont L, Wellens F, et al. (1998): Hypertrophic Cardiomyopathy: Role of the Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Journal of the American College of Cardiology*; 31(5):1081–5.
49. Magnusson P, Mörner S, Gadler F, Karlsson J (2016): Health-related quality of life in hypertrophic cardiomyopathy patients with implantable defibrillators. *Health and Quality of Life Outcomes*; 14(1):62.
50. Cytokinetics (Ireland) Limited (2026): MYQORZO Filmtabletten Fachinformation. Stand: 04/2026 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

51. Zaiser E, Sehnert AJ, Duenas A, Saberi S, Brookes E, Reaney M (2020): Patient experiences with hypertrophic cardiomyopathy: a conceptual model of symptoms and impacts on quality of life. *J Patient Rep Outcomes*; 4(1):102.
52. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ (2001): Impact of Atrial Fibrillation on the Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*; 104(21):2517–24.
53. Hutt E, Desai MY (2024): Medical Treatment Strategies for Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*; 212:S33–S41.
54. PUREN Pharma GmbH & Co. KG (2019): Propranolol PUREN 10 mg Filmtabletten [Zugriff: 03.09.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/searchresult.xhtml>.
55. Cohen LS, Braunwald E (1967): Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation*; 35(5):847–51.
56. Flamm MD, Harrison DC, Hancock EW (1968): Muscular subaortic stenosis. Prevention of outflow obstruction with propranolol. *Circulation*; 38(5):846–58.
57. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED (1970): Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J*; 32(6):804–11.
58. Stenson RE, Flamm MD, Jr., Harrison DC, Hancock EW (1973): Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol*; 31(6):763–73.
59. Owens AT, Desai M, Wheeler MT, Rodonski A, Merali S, Sehnert AJ, et al. (2024): Mavacamten for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Rationale for Clinically Guided Dose Titration to Optimize Individual Response. *J Am Heart Assoc*; 13(17):e033767.
60. Fifer MA (2007): Most Fully Informed Patients Choose Septal Ablation Over Septal Myectomy. *Circulation*; 116(2):207–16.
61. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, Minutello RM, Wong SC, Bergman G, et al. (2016): Hospital Volume Outcomes After Septal Myectomy and Alcohol Septal Ablation for Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003–2011. *JAMA Cardiology*; 1(3):324–32.
62. DeVries JH, Irs A, Hillege HL (2023): The European Medicines Agency assessment of mavacamten as treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy in adult patients. *European Heart Journal*; 44(37):3492–4.
63. 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.
64. Xu D, Divanji P, Griffith A, Sukhun R, Cheplo K, Li J, et al. (2024): Pharmacokinetics, disposition, and biotransformation of the cardiac myosin inhibitor aficamten in humans. *Pharmacology Research & Perspectives*; 12(5):e70006.
65. Maron MS, Masri A, Nassif ME, Barriales-Villa R, Arad M, Cardim N, et al. (2024): Aficamten for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 390(20):1849–61.
66. Garcia-Pavia P, Maron MS, Masri A, Merkely B, Nassif ME, Peña-Peña ML, et al. (2025): Aficamten or Metoprolol Monotherapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*; 0(0)
67. 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.

68. Masri A, Choudhury L, Barriaes-Villa R, Elliott P, Maron MS, Nassif ME, et al. (2024): Standard-of-Care Medication Withdrawal in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Receiving Aficamten in FOREST-HCM. *Journal of the American College of Cardiology*; 84(19):1839–49.
69. Husser D, Ueberham L, Jacob J, Heuer D, Riedel-Heller S, Walker J, et al. (2018): Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany-An analysis of over 5 million patients. *PLoS One*; 13(5):e0196612.
70. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht zum 30.09.2025 (Quartalszahlen) Stand: 19. Dezember 2025. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>.
71. Schultze M, Zema C, Carroll R, Hurst M, Borchert J, Zhong Y, et al. (2022): Population estimates of obstructive and non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy in the UK and Germany. *European Heart Journal*; 43(Supplement_2)
72. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Mavacamten (CAMZYOS®) – Modul 3 A Behandlung der symptomatischen obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II–III) bei Erwachsenen; Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6868/2023_07_27_Modul3A_Mavacamten.pdf.
73. Neubauer S, Kreis K, Klora M, Zeidler J (2017): Access, use, and challenges of claims data analyses in Germany. *The European Journal of Health Economics*; 18(5):533–6.
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): Mavacamten (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [Zugriff: 04.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6871/2023-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Mavacamten_D-962.pdf.
75. Lu DY, Pozios I, Haileselassie B, Ventoulis I, Liu H, Sorensen LL, et al. (2018): Clinical Outcomes in Patients With Nonobstructive, Labile, and Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*; 7(5)
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)) [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6453/2024-02-01_AM-RL-XII_Mavacamten_D-962_BAnz.pdf.
77. Butzner M, Maron M, Sarocco P, Rowin E, Teng CC, Tan H, et al. (2021): Clinical Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy Over Time in the United States (A Population-Based Claims Analysis). *Am J Cardiol*; 159:107–12.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behand-lungsmodus	Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behand-lungsdauer je Behand-lung in Tagen (ggf. Spanne)	Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Aficamten (MYQORZO®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	Kontinuierlich: 1 × täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Mavacamten (CAMZYOS®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	Kontinuierlich: 1 × täglich	365	1	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-7 stellt den Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Patient pro Jahr dar. Die Darstellung erfolgt für das zu bewertende Arzneimittel Aficamten (MYQORZO®) sowie für die zVT, bestehend aus Mavacamten (CAMZYOS®).

Die Behandlung der symptomatischen HOCM erfordert die tägliche Einnahme von Medikamenten als Dauertherapie. Die nachfolgende Betrachtung berücksichtigt daher keine initialen Induktionsschemata und legt für die Erhaltungstherapie rechnerisch eine Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) zugrunde.

Zu bewertendes Arzneimittel

Behandlungsmodus von Aficamten (MYQORZO®)

Laut Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Aficamten (MYQORZO®) kontinuierlich einmal pro Tag. Hieraus resultieren 365 Behandlungstage pro Jahr [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Behandlungsmodus von Mavacamten (CAMZYOS®)

Laut Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Mavacamten (CAMZYOS®) kontinuierlich einmal pro Tag. Hieraus resultieren 365 Behandlungstage pro Jahr [2].

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aficamten (MYQORZO®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	365	5 mg – 20 mg (1 FTA à 5 mg – 1 FTA à 20 mg)	1.825 mg – 7.300 mg (365 FTA à 5 mg – 365 FTA à 20 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Mavacamten (CAMZYOS®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	365	2,5 mg – 15 mg (1 HKP à 2,5 mg – 1 HKP à 15 mg)	912,5 mg – 5.475 mg (365 HKP à 2,5 mg – 365 HKP à 15 mg)
FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Im Allgemeinen ergibt sich der jeweilige Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zVT aus der Multiplikation der Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr und der Dosisempfehlung pro Behandlungstag gemäß Fachinformation. Der Verbrauch pro Gabe bzw. der Jahresverbrauch pro Patient wird jeweils in mg angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel

Jahresverbrauch von Aficamten (MYQORZO®)

Die empfohlene Erhaltungsdosis für Aficamten (MYQORZO®) beträgt laut Fachinformation 5 mg bis 20 mg, verabreicht einmal pro Tag [1]. Dies entspricht einer Filmtablette à 5 mg bis einer Filmtablette à 20 mg Aficamten (MYQORZO®) pro Gabe.

Unter Berücksichtigung von 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 1.825 mg (365 Filmtabletten à 5 mg Aficamten (MYQORZO®)) bis 7.300 mg (365 Filmtabletten à 20 mg Aficamten (MYQORZO®)) pro Patient.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Jahresverbrauch von Mavacamten (CAMZYOS®)

Die empfohlene Erhaltungsdosis für Mavacamten (CAMZYOS®) beträgt laut Fachinformation 2,5 mg bis 15 mg, verabreicht einmal pro Tag [2]. Dies entspricht einer Hartkapsel à 2,5 mg bis einer Hartkapsel à 15 mg Mavacamten (CAMZYOS®) pro Gabe.

Unter Berücksichtigung von 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 912,5 mg (365 Hartkapseln à 2,5 mg Mavacamten (CAMZYOS®)) bis 5.475 mg (365 Hartkapseln à 15 mg Mavacamten (CAMZYOS®)) pro Patient.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Aficamten (MYQORZO®)	MYQORZO 5 mg Filmdabletten 98 St 5 mg PZN: 20231397 AVP: 5.823,55 €	5.492,49 € [1,77 € ¹ ; 329,29 € ²]
	MYQORZO 20 mg Filmdabletten 98 St 20 mg PZN: 20231291 AVP: 5.823,55 €	5.492,49 € [1,77 € ¹ ; 329,29 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Mavacamten (CAMZYOS®)	CAMZYOS 2,5 mg Hartkapseln 98 St 2,5 mg PZN: 18030349 AVP: 6.001,88 €	5.660,63 € [1,77 € ¹ ; 339,48 € ²]
	CAMZYOS 15 mg Hartkapseln 98 St 15 mg PZN: 18030438 AVP: 6.001,88 €	5.660,63 € [1,77 € ¹ ; 339,48 € ²]
Stand Lauer-Taxe: 01.03.2026 AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück 1: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenabschlag) 2: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Kosten für Aficamten (MYQORZO®)

Die Preisinformationen des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf den Angaben des festgelegten Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) zur Markteinführung. Der ApU für eine Packung MYQORZO® mit 98 Filmdoublets à 5 mg beträgt 4.704,17 €. Nach Berechnung der Apotheken- und Großhandelszuschläge beträgt der Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. 19 % Mehrwertsteuer auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) für die Packung 5.823,55 €. Eine Packung MYQORZO® mit 98 Filmdoublets à 20 mg weist einen ApU von 4.704,17 € auf. Unter Berücksichtigung der Apotheken- und Großhandelszuschläge beträgt der AVP inkl. 19 % Mehrwertsteuer für diese Packung 5.823,55 €.

Zur Ermittlung der Kosten pro Packung aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Abschläge von dem AVP des zu bewertenden Arzneimittels abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel).

Somit ergeben sich die in Tabelle 3-9 angegebenen Kosten für die GKV in Höhe von 5.492,49 € (5.823,55 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag und 329,29 € Herstellerabschlag) für eine Packung MYQORZO® mit 98 Filmtabletten à 5 mg, bzw. in Höhe von 5.492,49 € (5.823,55 € abzüglich 1,77 € Apothekenabschlag und 329,29 € Herstellerabschlag) für eine Packung MYQORZO® mit 98 Filmtabletten à 20 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kosten für Mavacamten (CAMZYOS®)

Die Informationen zu den angegebenen Preisen und den jeweiligen zu berücksichtigenden gesetzlichen Abschlägen in Tabelle 3-9 für Mavacamten (CAMZYOS®) wurden der Lauer-Taxe zum 01.03.2026 entnommen.

In Tabelle 3-9 wurde für den Wirkstoff der Apothekenverkaufspreis abzüglich der gesetzlich zu berücksichtigenden Abschläge angegeben. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel),

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden ausschließlich Originalpackungen mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße einbezogen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind. Voraussetzung für die Einbeziehung ist zudem, dass das Präparat laut Fachinformation im Anwendungsgebiet zugelassen ist. Packungen, die nicht in Vertrieb sind oder (re-)importiert werden, wurden nicht einbezogen.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten der einzelnen Präparate erfolgte auf Basis der Kosten pro Packung, die für die GKV die wirtschaftlichste Wirkstärkenkombination darstellt. Alle nachstehenden Kostenkalkulationen wurden mit den in Tabelle 3-9 dargelegten Preisangaben durchgeführt.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-10 die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-8 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-9 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch in Einheiten (Filmtabletten, Hartkapseln) dividiert durch die Anzahl an jeweiligen Einheiten pro Packung. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wurde jeweils die

Packung, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert, herangezogen.

Tabelle 3-10: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ²	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro ³
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aficamten (MYQORZO®)	MYQORZO 5 mg Filmtabletten 98 St 5 mg PZN: 20231397 AVP: 5.823,55 €	5.492,49 €	365 FTA à 5 mg (3,72 Packungen)	20.456,72 €
	MYQORZO 20 mg Filmtabletten 98 St 20 mg PZN: 20231291 AVP: 5.823,55 €	5.492,49 €	365 FTA à 20 mg (3,72 Packungen)	20.456,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Mavacamten (CAMZYOS®)	CAMZYOS 2,5 mg Hartkapseln 98 St 2,5 mg PZN: 18030349 AVP: 6.001,88 €	5.660,63 €	365 HKP à 2,5 mg (3,72 Packungen)	21.082,96 €
	CAMZYOS 15 mg Hartkapseln 98 St 15 mg PZN: 18030438 AVP: 6.001,88 €	5.660,63 €	365 HKP à 15 mg (3,72 Packungen)	21.082,96 €
Stand Lauer-Taxe: 01.03.2026 1: Vgl. Tabelle 3-9 2: Vgl. Tabelle 3-8 3: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen. AVP: Apothekenverkaufspreis; FTA: Filmtabletten; HKP: Hartkapseln; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aficamten (MYQORZO®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Mavacamten (CAMZYOS®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	CYP2C19-Genotypisierung	Einmalig	1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.
- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel Aficamten (MYQORZO®)

Gemäß der Fachinformation von Aficamten (MYQORZO®) sollte vor dem Behandlungsbeginn, die LVEF mittels Echokardiographie bestimmt werden, da bei einem Wert < 55 % die Behandlung nicht empfohlen wird [1].

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie Mavacamten (CAMZYOS®)

Gemäß der Fachinformation von Mavacamten (CAMZYOS®) sollte vor dem Behandlungsbeginn, die LVEF mittels Echokardiographie bestimmt werden, da bei einem Wert < 55 % die Behandlung nicht empfohlen wird [2]. Diese Leistung fällt ebenfalls bei dem zu bewertenden Arzneimittel Aficamten (MYQORZO®) an, sodass die Kosten hierfür nicht separat dargestellt werden.

Darüber hinaus sind Patienten für Cytochrom P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) zu genotypisieren, um die notwendige Dosis von Mavacamten (CAMZYOS®) zu bestimmen.

Die Kosten hierfür basieren auf dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), der die folgende Gebührenordnungsposition (GOP) ausweist:

- GOP 32869: Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2C19-Metabolisierungsstatus vor der Gabe von Mavacamten bei symptomatischer hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (NYHA-Klasse II-III)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GOP 32869	82,00 €
Stand EBM: 2. Quartal 2026 EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-12 listet die Kosten für jede zu berücksichtigende zusätzlich notwendige GKV-Leistung auf. Kosten für ambulante Leistungen wurden basierend auf den Gebührenordnungspositionen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für das 2. Quartal 2026 erfasst [3].

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aficamten (MYQORZO®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Mavacamten (CAMZYOS®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	CYP2C19-Genotypisierung	82,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Aficamten (MYQORZO®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	20.456,72 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	20.456,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Mavacamten (CAMZYOS®)	Erwachsene Patienten mit symptomatischer HOCM (NYHA-Funktionsklasse II–III)	21.082,96 €	82,00 €	Nicht zutreffend	21.164,96 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HOCM: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association					

Der Tabelle 3-14 sind abschließend die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Aficamten (MYQORZO®) und für die zVT Mavacamten (CAMZYOS®) zu entnehmen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Es ist nicht anzunehmen, dass in der Versorgungsrealität alle Patienten in der Zielpopulation von Aficamten auch mit diesem Wirkstoff behandelt werden, da Mavacamten als ein weiteres Arzneimittel mit dem gleichen Anwendungsgebiet seit dem Jahr 2023 in der EU zugelassen

und in Deutschland auf dem Markt ist [2]. Daten zu den genauen Versorgungsanteilen von Aficamten bzw. Mavacamten in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor.

Kontraktindikationen

Entsprechend der Fachinformation ist Aficamten bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Aficamten, sowie gegenüber der unter Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgelisteten weiteren Bestandteile kontraindiziert [1]. Im Vergleich zu Mavacamten liegt für Aficamten keine Kontraindikation bei Schwangeren vor. Des Weiteren ist eine zeitgleiche Einnahme von Fluconazol für einen längeren Zeitraum als drei Tage oder von Rifampicin kontraindiziert [1].

Patientenpräferenzen

Es liegen zurzeit keine Daten bezüglich der Patientenpräferenz zu Aficamten vor. Mit Mavacamten ist bereits seit 2023 im Anwendungsgebiet von Aficamten ein Arzneimittel zugelassen. Zu diesem Zeitpunkt können jedoch noch keine Aussagen über die Versorgungsanteile von Aficamten und Mavacamten getroffen werden.

Ambulanter und stationärer Bereich

Es handelt sich bei HOCM um eine chronisch-progrediente Erkrankung, die im Wesentlichen im ambulanten Bereich betreut wird. Folglich wird Aficamten fast ausschließlich im ambulanten Bereich eingesetzt werden. Der Versorgungsbereich hat somit keinen Einfluss auf die Versorgungsanteile von Aficamten.

Mit Aficamten steht Patienten mit HOCM nun eine weitere wirksame und sichere Behandlungsoption zur Verfügung. Genaue Versorgungsanteile lassen sich jedoch nicht prognostizieren.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Relevante Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten sind nicht zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch wurden jeweils den Fachinformationen von MYQORZO® und CAMZYOS® entnommen.

Für die Ermittlung der Kosten für die GKV pro Packung wurde jeweils der Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten am 01.03.2026 aus der Lauer-Taxe.

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Daten aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 ermittelt.

Informationen zu den Versorgungsanteilen in Abschnitt 3.3.6 basieren auf Markteinschätzungen durch Cytokinetics und der Fachinformation von Aficamten.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

1. Cytokinetics (Ireland) Limited (2026): MYQORZO Filmtabletten Fachinformation. Stand: 04/2026 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2023): CAMZYOS® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 26.02.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2026): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2026. [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Aficamten (MYQORZO®) [1]:

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Kardiomyopathie hat.

Vor Behandlungsbeginn ist eine Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4). Die Einleitung oder Auftitration von MYQORZO bei Patienten mit LVEF < 55 % wird nicht empfohlen. Die LVEF und der Gradient des linksventrikulären Ausflusstrakts (left ventricular outflow tract gradient, LVOT-G) unter Valsalva-Manöver sollten während der Titration regelmäßig bewertet werden, um einen angemessenen Zielwert für den LVOT-G unter Valsalva-Manöver zu erreichen und gleichzeitig eine LVEF von ≥ 50 % aufrechtzuerhalten.

Dosierung

Der Dosisbereich liegt zwischen 5 mg und 20 mg (entweder 5 mg, 10 mg, 15 mg oder 20 mg). Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg zum Einnehmen einmal täglich. Bei Patienten mit LVOT-G ≥ 100 mmHg sollte eine Anfangsdosis von 10 mg in Betracht gezogen werden. Die Dosis sollte alle 2 bis 8 Wochen um 5 mg erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis oder die maximale Dosis von 20 mg erreicht ist. Die Erhaltungsdosis wird auf Basis der LVEF und des LVOT-G des Patienten individuell festgelegt. Empfehlungen für die Dosierung auf der Grundlage der LVEF- und LVOT-G-Kriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 Dosisanpassung von Aficamten

LVEF	LVOT-G unter Valsalva-Manöver	Dosisanpassung
$\geq 55 \%$	≥ 30 mmHg	Erhöhung der Dosis um 5 mg (bis zur Maximaldosis von 20 mg einmal täglich)
$\geq 55 \%$	< 30 mmHg	Beibehalten der Dosis
$< 55 \%$ und $\geq 50 \%$	Alle	Beibehalten der Dosis
$< 50 \%$ und $\geq 40 \%$	Alle	Verringerung der Dosis um 5 mg ¹ Unterbrechung der Behandlung für 7 Tage bei 5-mg-Dosis
$< 40 \%$	Alle	Unterbrechung der Behandlung für mindestens 7 Tage.
¹ Dosisreduktion wie folgt: von 20 mg auf 15 mg; von 15 mg auf 10 mg; von 10 mg auf 5 mg		

Eine echokardiographische Beurteilung sollte 2 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn, Dosisanpassung oder Behandlungsunterbrechung durchgeführt werden. Nach einer Behandlungsunterbrechung bei einer LVEF $< 40 \%$ ist die Behandlung mit einer um 5 mg reduzierten Dosis fortzusetzen, wenn die LVEF $\geq 55 \%$ beträgt. Bei LVEF $< 50 \%$ bei einer Dosis von 5 mg ist die Behandlung für 7 Tage zu unterbrechen, und die Behandlung kann mit 5 mg wieder aufgenommen werden, wenn die LVEF $\geq 55 \%$ beträgt (siehe Tabelle 1).

Nachdem die Erhaltungsdosis festgelegt wurde, sind LVEF und LVOT-G unter Valsalva-Manöver alle 6 Monate oder alle 3 Monate bei Patienten mit LVEF $\geq 50 \%$ bis $< 55 \%$ zu beurteilen. Bei Patienten mit interkurrenter Erkrankung (z. B. schwere Infektion oder COVID-19), neuer Arrhythmie (z. B. neues oder unkontrolliertes Vorhofflimmern oder andere unkontrollierte Tachyarrhythmie) oder anderen Erkrankungen, die die systolische Funktion beeinträchtigen könnten, ist eine Überwachung der LVEF zu erwägen und die Dosis bei Bedarf gemäß Tabelle 1 anzupassen. Dosiserhöhungen werden nicht empfohlen, bis eine interkurrente Erkrankung oder eine neue Arrhythmie abgeklungen ist oder sich stabilisiert hat.

Das Absetzen von Aficamten kann zum Wiederauftreten von HCM-Symptomen führen. Eine allmähliche Dosisreduktion kann die Häufigkeit des Wiederauftretens der Symptome nach dem Absetzen der Behandlung verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassung bei Begleitmedikation

Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP2C9-Inhibitoren, die gleichzeitig moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitoren (z. B. mehr als eine Einzeldosis Fluconazol) oder starke Induktoren (z. B. Rifampicin) sind, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Aficamten mit starken CYP2C9-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Aficamten auf 5 mg reduziert und die LVEF und der LVOT-G alle 4 bis

8 Wochen beurteilt werden, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg einmal täglich bei Patienten, die eine stabile Behandlung mit einem schwachen CYP2C9-Inhibitor erhalten, der auch ein moderater bis starker CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitor (z. B. Voriconazol, Fluvoxamin) ist. Die Erhaltungsdosis von Aficamten sollte 15 mg nicht überschreiten.

Bei Patienten, die mit der Einnahme eines schwachen CYP2C9-Inhibitors beginnen, der auch ein moderater bis starker CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitor ist, sollte die Dosis von MYQORZO auf 5 mg reduziert werden, wenn die Patienten derzeit 15 mg oder 20 mg erhalten. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, wenn die Patienten derzeit MYQORZO in einer Dosis von 5 mg oder 10 mg erhalten. Die Erhaltungsdosis von Aficamten sollte 15 mg nicht überschreiten. Die LVEF und der LVOT-G sollten alle 4 bis 8 Wochen beurteilt werden, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die beabsichtigen, einen moderaten bis starken CYP2C9- oder CYP3A-Induktor (z. B. Carbamazepin) abzusetzen, ist die Dosis gemäß Tabelle 2 zu reduzieren (von 20 mg auf 10 mg; von 15 mg auf 5 mg; von 10 mg auf 5 mg) (siehe auch Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die derzeit 5 mg erhalten, die 5-mg-Dosis beibehalten. Die LVEF und der LVOT-G sollten nach Absetzen des Induktors beurteilt werden. Die Beurteilung der LVEF und des LVOT-G und eine Dosistitration gemäß Tabelle 1 wird empfohlen.

Tabelle 2: Anpassung der Aficamten-Dosis bei Begleitmedikation

Begleitmedikation	Beginn der Aficamten-Therapie unter einer stabilen Behandlung mit einem Arzneimittel	Beginn eines Arzneimittels unter einer stabilen Aficamten-Behandlung	Absetzen eines Arzneimittels unter einer stabilen Aficamten-Behandlung
Inhibitoren			
Jeder starke CYP2C9-Inhibitor (z. B. Sulfaphenazol)	Die gleichzeitige Verabreichung ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von Aficamten auf 5 mg zu reduzieren und die LVEF und der LVOT-G werden alle 4 bis 8 Wochen beurteilt, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.5)		
Jeder moderate CYP2C9- und moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitor	Die gleichzeitige Anwendung von mehr als einer Einzeldosis Fluconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Adagrasib ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).		

Begleitmedikation	Beginn der Aficamten-Therapie unter einer stabilen Behandlung mit einem Arzneimittel	Beginn eines Arzneimittels unter einer stabilen Aficamten-Behandlung	Absetzen eines Arzneimittels unter einer stabilen Aficamten-Behandlung
(z. B. Fluconazol, Adagrasib)			
Jeder schwache CYP2C9- und moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitor (z. B. Fluvoxamin, Voriconazol)	Beginnen Sie Aficamten in der empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg einmal täglich.	Reduzieren Sie die Dosis von Aficamten von 20 mg auf 5 mg und von 15 mg auf 5 mg. Vermeiden bei Einnahme von 10 mg oder 5 mg Aficamten (siehe Abschnitt 4.5).	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Die Erhaltungsdosis von Aficamten sollte 15 mg nicht überschreiten. Die LVEF und der LVOT-G sollten alle 4 bis 8 Wochen beurteilt werden, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.5).		
	Beurteilung der LVEF und des LVOT-G und Dosistitration/Überwachung gemäß Tabelle 1.		
Inhibitoren			
Moderater CYP2C9- und starker CYP3A-Induktor (z. B. Rifampicin)	Die gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).		

Begleitmedikation	Beginn der Aficamten-Therapie unter einer stabilen Behandlung mit einem Arzneimittel	Beginn eines Arzneimittels unter einer stabilen Aficamten-Behandlung	Absetzen eines Arzneimittels unter einer stabilen Aficamten-Behandlung
Jeglicher moderate bis starke CYP2C9- oder CYP3A-Induktor (z. B. Carbamazepin)	Beginnen Sie Aficamten in der empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg einmal täglich.	Keine Dosisanpassung erforderlich.	Reduzieren Sie die Dosis von Aficamten von 20 mg auf 10 mg, von 15 mg auf 5 mg und von 10 mg auf 5 mg. Bei Patienten, die derzeit 5 mg Aficamten erhalten, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).
	Beurteilung der LVEF und des LVOT-G und Dosistitration/Überwachung gemäß Tabelle 1.		

Versäumte Dosen

Wenn eine Einnahme versäumt wurde, ist sie so bald wie möglich am selben Tag nachzuholen. Die nächste geplante Dosis sollte am nächsten Tag zur üblichen Zeit eingenommen werden. Es dürfen nicht zwei Dosen am selben Tag eingenommen werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60 bis 89 ml/min) bis mittelschwerer (eGFR 30 bis 59 ml/min) Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Anpassung der empfohlenen Standarddosis und des Titrationsplans erforderlich. Für Patienten mit schwerer (eGFR < 30 ml/min) Nierenfunktionsbeeinträchtigung kann keine Dosisempfehlung ausgesprochen werden, da Aficamten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Beeinträchtigung der Leber ist keine Anpassung der empfohlenen Standarddosis und des Titrationsplans erforderlich. Für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Klasse C) kann keine Dosisempfehlung ausgesprochen werden, da Aficamten bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aficamten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Behandlung wird einmal täglich mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen. Die Tablette wird im Ganzen mit Wasser geschluckt und darf nicht geteilt, zerdrückt oder zerkaut werden, da diese Methoden nicht untersucht wurden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Moderate CYP2C9-Inhibitoren, die gleichzeitig moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitoren sind: z. B. Adagrasib oder mehr als eine Einzeldosis Fluconazol (siehe Abschnitt 4.5).
- Starke CYP3A4-Induktoren, die gleichzeitig moderate CYP2C9-Induktoren sind: Rifampicin und Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systolische Dysfunktion definiert als LVEF < 50 %

Aficamten verringert die kardiale Kontraktilität und die LVEF. Herzversagen aufgrund einer systolischen Dysfunktion kann bei Patienten auftreten, die kardiale Myosininhibitoren erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, bei denen eine schwere interkurrente Erkrankung (z. B. schwerwiegende Infektion) oder Arrhythmie (z. B. neues oder unkontrolliertes Vorhofflimmern) auftritt, kann ein höheres Risiko für die Entwicklung einer systolischen Dysfunktion und Herzversagen bestehen. Eine zusätzliche Überwachung sollte bei asymptomatischer LVEF-Reduktion mit interkurrenten Erkrankungen und Arrhythmien in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Der klinische Status und die LVEF des Patienten sollen vor und regelmäßig während der Behandlung beurteilt werden und die Dosis ist entsprechend anzupassen. Neue oder sich verschlechternde Arrhythmien, Dyspnoe, Brustkorbschmerz, Ermüdung/Fatigue, Beinödem oder Erhöhungen des N-terminalen pro-B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) können Anzeichen und Symptome eines Herzversagens sein und Anlass für eine Beurteilung der Herzfunktion geben.

Herzversagen oder Verlust des Ansprechens auf Aficamten durch Wechselwirkungen

Aficamten wird durch CYP2C9-, CYP2D6- und CYP3A-Enzyme metabolisiert. Die Einleitung einer Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln, die mehrere P450-Wege der Aficamten-Elimination hemmen (z. B. Fluconazol, Voriconazol, Fluvoxamin), und starker CYP2C9-Inhibitoren kann zu erhöhten Blutkonzentrationen von Aficamten führen und das Risiko von Herzversagen aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Das Absetzen von moderaten bis starken CYP3A-Induktoren und moderaten bis starken CYP2C9-Induktoren kann zu erhöhten Blutkonzentrationen von Aficamten führen und das Risiko von Herzversagen aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen. Umgekehrt kann die Einnahme bestimmter Arzneimittel, die P450s induzieren (z. B. Rifampicin, moderate bis starke CYP3A- oder CYP2C9-Induktoren), zu verringerten Blutkonzentrationen von Aficamten und einem potenziellen Wirksamkeitsverlust führen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Die Patienten sollten auf das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hingewiesen werden und ihren Arzt vor und während der Behandlung mit MYQORZO über alle gleichzeitig verabreichten Arzneimittel informieren.

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Aficamten bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor und tierexperimentelle Studien geben nicht hinreichend Aufschluss über das mütterliche oder embryofetale Risiko beim Menschen. Eine Schädigung des Fötus kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Wiederauftreten von HCM-Symptomen bei Absetzen

Das Absetzen von Aficamten kann zum Wiederauftreten von HCM-Symptomen führen. In der SEQUOIA-HCM-Studie wurden in der Aficamten-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe kardiovaskuläre Nebenwirkungen berichtet, die während der Auswaschphase einsetzten [n = 23 (16,2 %) vs. n = 9 (6,5 %)]. In 3 Fällen kam es beim Absetzen von Aficamten zu schwerwiegenden Ereignissen einer Verschlechterung der HCM. Eine sorgfältige Überwachung während des Absetzens wird empfohlen. Eine allmähliche Dosisreduktion kann die Häufigkeit des Wiederauftretens der Symptome nach dem Absetzen der Behandlung verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung***Natrium***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Wenn eine Behandlung mit negativ inotroper Wirkung, wie z. B. Nicht-Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker oder Disopyramid, eingeleitet wird oder wenn die Dosis eines Arzneimittels mit negativ inotroper Wirkung bei einem Patienten, der Aficamten erhält, erhöht wird, soll eine engmaschige medizinische Überwachung und Überwachung der LVEF erfolgen, bis stabile Dosen und ein klinisches Ansprechen erreicht sind (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Aficamten

Aficamten wird hauptsächlich durch CYP2C9, in geringerem Maße durch CYP2D6 und CYP3A und mit minimaler Beteiligung durch CYP2C19 metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung bestimmter Arzneimittel, die mehrere P450-Eliminationswege von Aficamten hemmen, starke CYP2C9-Inhibitoren und moderate bis starke CYP2C9- oder CYP3A-Induktoren, kann die Exposition gegenüber Aficamten beeinflussen (siehe Tabelle 3).

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Die gleichzeitige Anwendung von Aficamten mit mehr als einer Einzeldosis Fluconazol und Adagrasib ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Fluconazol (400 mg einmal täglich), ein moderater CYP2C9-, starker CYP2C19- und moderater CYP3A-Inhibitor, vergrößerte die AUC von Aficamten um 278 %. Es wird erwartet, dass Adagrasib, ein moderater CYP2C9-, starker CYP3A4-Inhibitor und moderater CYP2D6-Inhibitor, zu vergleichbaren oder stärker erhöhten Aficamten-Expositionen führt wie Fluconazol.

Die gleichzeitige Anwendung von Aficamten mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren und gleichzeitig moderate CYP2C9-Induktoren sind, wie Rifampicin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), kann zu verringerten Plasmakonzentrationen von Aficamten und so zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung führen (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Sulfaphenazol) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Aficamten und potentiell mitverabreichten Arzneimitteln sind in Tabelle 3 unten aufgeführt (Zunahme wird als „↑“ dargestellt, Abnahme als „↓“). Diese Wechselwirkungen basieren entweder auf Arzneimittelwechselwirkungsstudien oder sind physiologisch basierte vorhergesagte pharmakokinetische Wechselwirkungen aufgrund des erwarteten Ausmaßes der Wechselwirkung.

Tabelle 3: Wechselwirkungen zwischen Aficamten und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Mechanismus	Auswirkungen auf die Aficamten-Spiegel Mittlere prozentuale Veränderung der AUC	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Aficamten
Starker CYP3A4-Inhibitor Itraconazol 200 mg einmal täglich	26 % ↑	Diese Erhöhung wird nicht als klinisch relevant angesehen und erfordert keine Dosisanpassung von Aficamten.
Starker CYP2D6-Inhibitor Paroxetin 40 mg einmal täglich	27 % ↑	Diese Erhöhung wird nicht als klinisch relevant angesehen und erfordert keine Dosisanpassung von Aficamten.
Starker CYP2D6- und starker CYP2C19-Inhibitor Fluoxetin 40 mg einmal täglich	31 % ↑	Diese Erhöhung wird nicht als klinisch relevant angesehen und erfordert keine Dosisanpassung von Aficamten.
Starker CYP2C9-Inhibitor Sulfaphenazol	Wechselwirkung nicht untersucht. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung eines starken CYP2C9-Inhibitors die Aficamten-Exposition erhöht.	Die gleichzeitige Verabreichung sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von Aficamten auf 5 mg zu reduzieren und die LVEF und der LVOT-G werden alle 4 bis 8 Wochen beurteilt, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1). Man geht von einer Erhöhung der Halbwertszeit von Aficamten (~7 bis 10 Tage) bei Kombination mit einem starken CYP2C9-Inhibitor aus. 5 bis 7 Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Inhibitor würde dann ein neuer Aficamten-Steady-State erreicht werden.

Arzneimittel nach Mechanismus	Auswirkungen auf die Aficamten-Spiegel Mittlere prozentuale Veränderung der AUC	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Aficamten
Moderate CYP2C9-Inhibitoren, die auch moderate bis starke Inhibitoren von CYP2D6 oder CYP3A sind Fluconazol 400 mg einmal täglich z. B. Adagrasib	278 % ↑ Wechselwirkungen mit Adagrasib wurden nicht untersucht, aber es wird ein vergleichbarer Anstieg der Aficamten-Exposition erwartet, wie er durch Fluconazol verursacht wird	Die gleichzeitige Verabreichung mit Adagrasib und mehr als einer Einzeldosis Fluconazol ist kontraindiziert (Abschnitt 4.3) Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Fluconazol in einer Einzeldosis von 150 mg ist keine Dosisanpassung von Aficamten erforderlich. Bei einer Anwendung einmal wöchentlich sind die LVEF und der LVOT-G alle 4 bis 8 Wochen zu beurteilen, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein von Fluconazol ermittelt wurde.
Schwache CYP2C9-Inhibitoren, die auch moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitoren sind Fluvoxamin Voriconazol	Wechselwirkungen nicht untersucht. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Fluvoxamin und Voriconazol die Aficamten-Exposition erhöht.	Vorsicht, Aficamten-Dosis anpassen (Abschnitt 4.2). Beurteilung der LVEF und des LVOT-G alle 4 bis 8 Wochen, bis eine neue Erhaltungsdosis von Aficamten bei Vorhandensein des Inhibitors ermittelt wurde (Abschnitt 4.2, Tabelle 1). Die Halbwertszeit von Aficamten wird voraussichtlich erhöht sein (~1 Woche). 4 bis 6 Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Inhibitor würde dann ein neuer Aficamten-Steady-State erreicht werden.

Arzneimittel nach Mechanismus	Auswirkungen auf die Aficamten-Spiegel Mittlere prozentuale Veränderung der AUC	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Aficamten
Schwache CYP2C9-Inhibitoren, die auch schwache bis moderate CYP2D6- oder CYP3A-Inhibitoren sind Amiodaron	Amiodaron wurde in den klinischen Studien gleichzeitig verabreicht. Die Aficamten-Exposition kann steigen.	Amiodaron wurde in den klinischen Studien gleichzeitig verabreicht. Die meisten Patienten hatten eine Aficamten-Erhaltungsdosis von 5 und 10 mg. Eine Beurteilung der LVEF und des LVOT-G wird alle 4 bis 8 Wochen empfohlen, wenn die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron begonnen oder beendet wird. Amiodaron hat eine lange Halbwertszeit, daher können Wechselwirkungen nach Beendigung der Amiodaron-Behandlung noch Monate anhalten.
Starke CYP3A4-Induktoren, die auch moderate CYP2C9-Induktoren sind Rifampicin Johanniskraut	Wechselwirkungen nicht untersucht. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin und anderen starken CYP3A-Induktoren, die gleichzeitig moderate CYP2C9-Induktoren sind, die Aficamten-Exposition verringert, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung führt	Kontraindiziert (Abschnitt 4.3)

Arzneimittel nach Mechanismus	Auswirkungen auf die Aficamten-Spiegel Mittlere prozentuale Veränderung der AUC	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Aficamten
Moderate bis starke CYP3A4- und CYP2C9-Induktoren Carbamazepin 300 mg zweimal täglich z. B. Rifabutin, Efavirenz	51 % ↓ Wechselwirkungen nicht untersucht, aber vergleichbare Wirkungen sind zu erwarten.	Diese Abnahme der Aficamten-Exposition kann zu einer verringerten therapeutischen Wirkung führen. Die Aficamten-Erhaltungsdosis kann bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg einmal täglich erhöht werden.

Wirkung von Aficamten auf andere Arzneimittel

Es wird nicht erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Aficamten klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen mit sensitiven Substraten von CYP-Enzymen oder Arzneimitteltransportern verursacht.

Aficamten erhöhte die Dabigatran-Gesamtexposition um 26 %; daher ist Aficamten kein klinisch signifikanter P-Glykoprotein-Inhibitor.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Für die Anwendung von Aficamten bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Vor einer Anwendung während der Schwangerschaft muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und MYQORZO sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Aficamten aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Aficamten kann eine negative inotrope Wirkung auf das Herz des Fötus nicht ausgeschlossen werden. Wenn eine Frau während der Schwangerschaft mit Aficamten behandelt wird, wird eine regelmäßige fetale Echokardiographie (z. B. alle 2 Wochen) empfohlen. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen sind zu erwägen, sofern Anzeichen einer fetalen kardialen Dysfunktion beobachtet werden, wobei auch die Halbwertszeit von Aficamten in der Mutter (ca. 3,3 Tage, siehe Abschnitt 5.2) zu

berücksichtigen ist. Bei der Überwachung der Frau sollten auch Anpassungen des Herz-Kreislauf-Systems an die Schwangerschaft bedacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aficamten/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende

Informationen darüber, ob Aficamten/Metabolite beim Tier in die Milch übergehen und ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit MYQORZO verzichtet werden soll / die Behandlung mit MYQORZO zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Für Aficamten liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aficamten hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Anwendung von Aficamten kann Schwindelgefühl auftreten. Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Schwindelgefühl auftritt.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei Aficamten beobachtet wurden, sind Schwindelgefühl (4,2 %), systolische Dysfunktion, definiert als LVEF < 50 % (3,5 %), Palpitationen (7 %) und Hypertonie (7,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen basieren auf den Häufigkeiten von Nebenwirkungen jeglicher Ursache von 142 Patienten, die in der SEQUOIA-HCM-Studie (siehe Abschnitt 5.1) mit einer medianen Behandlungsdauer von 24,1 Wochen (Spanne 3,9 bis 29,4 Wochen) Aficamten erhielten.

Die in Tabelle 4 aufgeführten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit und Schwere dargestellt. Die einzelnen Häufigkeitskategorien für Nebenwirkungen sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, < $1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$); sehr selten (< $1/10\,000$).

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig
Herzerkrankungen	Systolische Dysfunktion ¹	Häufig
	Palpitationen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig

¹ Definiert als LVEF < 50 % mit oder ohne Symptome.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systolische Dysfunktion

In der SEQUOIA-HCM-Studie kam es während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums bei 3,5 % der Patienten in der Aficamten-Gruppe zu einer reversiblen dosisbezogenen Reduktion der LVEF auf < 50 % (Median 47 %; Spanne 34 % bis 49 %). Ein Patient in der Aficamten-Gruppe hatte eine asymptotische LVEF < 40 %. Eine Reduktion der LVEF auf < 50 % erforderte keine Unterbrechung der Behandlung und war nicht mit klinischem Herzversagen assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf den Blutdruck

In der SEQUOIA-HCM-Studie wurde die Nebenwirkung Hypertonie häufiger in der Aficamten-Gruppe berichtet als in der Placebo-Gruppe (7,7 % gegenüber 2,1 %). Die mittleren Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit der Aficamten-Behandlung betrugen 2,3 mmHg für den systolischen Blutdruck und 3,1 mmHg für den diastolischen Blutdruck. Die meisten Berichte über Hypertonie gab es bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Hypertonie, und alle berichteten Fälle waren nicht schwerwiegend und leicht bis mittelschwer. Es wird angenommen, dass Aficamten-assoziierte Blutdruckerhöhungen eine Folge der Linderung der LVOT-Obstruktion mit verbessertem Herzminutenvolumen sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Die höchste verabreichte Einzeldosis von Aficamten betrug 75 mg. Sie wurde einem gesunden Teilnehmer verabreicht und führte 1,5 Stunden nach der Dosisgabe zu einer LVEF von 35 %, die asymptotisch war. Vier (4) Stunden nach der Dosisgabe erholte sich die LVEF auf 52 %. Die Behandlung einer Überdosierung von Aficamten besteht im Absetzen von Aficamten sowie in medizinisch unterstützenden Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der hämodynamischen

Stabilität, einschließlich einer engmaschigen Überwachung der Vitalzeichen und der LVEF sowie der Kontrolle des klinischen Status des Patienten. Eine Überdosierung kann beim Menschen lebensbedrohlich sein und zu einer nicht behandelbaren Asystolie führen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.

Laut Annex IIb des EPAR handelt es sich bei MYQORZO® um Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation) [2]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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 EPAR von Aficamten (MYQORZO®) umfasst keinen Annex IV. Es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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 folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind in der Zusammenfassung des EU-Risk-management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht:

Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung für Aficamten

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
Herzinsuffizienz aufgrund systolischer Dysfunktion	- Abschnitte 4.5 und 4.8 der Fachinformation - Abschnitte 4.2. und 4.8 der Fachinformation, in denen in denen Empfehlungen zur echokardiographischen Überwachung der linksventrikulären Funktion und zur individuellen Dosistitration zur Aufrechterhaltung einer normalen LVEF sowie Empfehlungen zur Dosisanpassung (Reduktion oder Unterbrechung der Behandlung) auf der Grundlage der LVEF gegeben werden. Darüber hinaus Empfehlungen für regelmäßige Beurteilungen des klinischen Status und der LVEF während der Behandlung mit zusätzlicher Überwachung auf Symptome von Herzinsuffizienz, asymptomatische LVEF-Reduktion, interkurrenten Erkrankungen, neuen Arrhythmien oder anderen Zuständen, die die systolische Funktion beeinträchtigen können. - Abschnitt 4.2 der Fachinformation mit Hinweisen, dass das Absetzen von Arzneimitteln mit mäßiger bis starker CYP3A-Induktion und mäßiger bis starker CYP2C9-Induktion zu erhöhten Blutkonzentrationen von Aficamten führen und das Risiko einer Herzinsuffizienz aufgrund einer systolischen Dysfunktion erhöhen kann. Eine Dosisreduktion von Aficamten ist erforderlich für Patienten, die mit der Einnahme von Arzneimitteln beginnen möchten, die sowohl schwache CYP2C9-Hemmer als auch moderate bis starke CYP2D6- oder CYP3A-Hemmer sind, oder die Arzneimittel absetzen möchten, die moderate bis starke CYP2C9- oder CYP3A-Induktoren sind.	- Checkliste für Angehörige der Gesundheitsberufe - Patientenkarte

	• Abschnitt 4.3 der Fachinformation, in dem eine Kontraindikation für Fluconazol und Rifampicin gegeben wird. • Abschnitte 2, 3 und 4 der Packungsbeilage	
Embryofetale Toxizität	• Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3 mit Empfehlungen zur Anwendung während Schwangerschaften Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Wenn nach einer Nutzen-Risiko-Bewertung eine Frau während der Schwangerschaft mit Aficamten behandelt wird, wird eine sorgfältige Überwachung der Schwangeren und eine regelmäßige fetale Echokardiographie (z. B. alle 2 Wochen) empfohlen. Eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Aficamten sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine Herzfunktionsstörung bei der Mutter oder dem Fötus beobachtet wird. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage	• Checkliste für Angehörige der Gesundheitsberufe • Patientenkarte
Fehlende Informationen		
Langzeit Daten zur Sicherheit inklusive kardiovaskulärer Sicherheit	• Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 und 4.8 der Fachinformation, die auf das wichtige potenzielle Risiko für eine Herzinsuffizienz aufgrund systolischer Dysfunktion hinweisen • Abschnitte 2, 3 und 4 der Packungsbeilage	• Checkliste für Angehörige der Gesundheitsberufe • Patientenkarte
Quelle: EPAR MYQORZO® [2]		

Entsprechend der Auflagen des Annex IID des EPAR (Produktinformation) wurde in Deutschland der Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmittel, der Modalitäten zur Verteilung und aller sonstigen Aspekte des Programms, mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte abgestimmt.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, Fachkräfte aus dem Gesundheitswesen (Healthcare Professionals, HCPs) und Patienten über das wichtige potenzielle Risiko eines Herzversagens aufgrund einer systolischen Dysfunktion und einer embryofetalen Toxizität aufzuklären.

Es soll sichergestellt werden, dass alle HCPs, die Aficamten verschreiben, Zugang zu dem Informationspaket für medizinische Fachkräfte haben, das Folgendes enthält:

- Informationen darüber, wo die neueste Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu finden ist
- HCP-Checkliste
- Patientenkarte

Die Inhalte des HCP-Checkliste und der Patientenkarte sind in der EPAR Produktinformation zu Aficamten (MYQORZO®) enthalten [3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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 Information im obenliegenden Abschnitt wurden der Fachinformation und der EPAR Produktinformation von Aficamten (MYQORZO®) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. European Medicines Agency (2026): Assessment Report MYQORZO; International non-proprietary name: Aficamten; Procedure No. EMEA/H/C/006228/0000. [Zugriff: 26.03.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/myqorzo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. European Medicines Agency (2026): EPAR Product Information MYQORZO. [Zugriff: 07.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myqorzo-epar-product-information_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Regelmäßige Be- stimmung der LVEF und des LVOT-G nach Valsalva Manöver mittels Echokardiographie	Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung [...] Vor Behandlungsbeginn ist eine Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) mittels Echokardiographie vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4). [...] Die Dosis sollte alle 2 bis 8 Wochen um 5 mg erhöht werden, bis eine Erhaltungsdosis oder die maximale Dosis von 20 mg erreicht ist. Die Erhaltungsdosis wird auf Basis der LVEF und des LVOT-G des Patienten individuell festgelegt. [...] Eine echokardiographische Beurteilung sollte 2 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn, Dosisanpassung oder Behandlungsunterbrechung durchgeführt werden. [...] Nachdem die Erhaltungsdosis festgelegt wurde, sind LVEF und LVOT-G unter Valsalva-Manöver alle 6 Monate oder alle 3 Monate bei Patienten mit LVEF $\geq 50\%$ bis $< 55\%$ zu beurteilen. ..	Ja
LVOT-G: Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Aficamten ist April 2026 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-16, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-16 bei.

Die erforderlichen ärztlichen Leistungen sind bereits vollständig im aktuellen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die verwendete EBM-Version hat den Stand 2026/02 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Cytokinetics (Ireland) Limited (2026): MYQORZO Filmtabletten Fachinformation. Stand: 04/2026 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2026): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2026. [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-17: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	SEQUOIA-HCM	Clinicaltrials.gov NCT05186818 [1] EU-CTR 2021-003536-92 [2]	abgeschlossen	-	ja	Cytokinetics Inc., 2024 [3]	N = 282	n = 11
2	MAPLE-HCM	Clinicaltrials.gov NCT05767346 [4] CTIS 2023-504809-37-00 [5]	abgeschlossen	-	nein	Cytokinetics Inc., 2025 [6]	N = 175	n = 1
3	REDWOOD-HCM	Clinicaltrials.gov NCT04219826 [7] EU-CTR 2019-002785-12 [8]	abgeschlossen	-	nein	Cytokinetics Inc. 2019, [9]	N = 54 ^b	n = 0 ^b
4	CY6011 ^c	Clinicaltrials.gov NCT03767855 [10]	abgeschlossen	-	nein	N/A ^c	N = 114 ^c (geschätzt)	n = 0
5	CY6019 ^c	Clinicaltrials.gov NCT05924815 [11]	abgeschlossen	-	nein	N/A ^c	N = 44 ^c (geschätzt)	n = 0
Ergänzend dargestellt^d								
6	FOREST-HCM	Clinicaltrials.gov NCT04848506 [12]	laufend ^d	-	nein	Cytokinetics Inc. 2024, [14]	N ≥ 213 ^d	n ≤ 12 ^d

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
		<u>CTIS</u> 2023-508963-58-00 [13]						
Gesamt							N = 669 (enthält geschätzte Angaben zu den Studien CY6011 und CY6019)	n = 12
In Prozent (%)								≤ 1,8
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) ^b Die Studie REDWOOD umfasste 4 Kohorten, wovon die Kohorten 1–3 Patienten mit HOCM einschloss. Kohorte 4 hingegen schloss Patienten mit HNCM ein. Die hier dargestellten Patientenzahlen bilden die Anzahl der Prüfungsteilnehmer mit HOCM der Kohorten 1-3 ab. ^c Die Studien CY6011 und CY6019 wurden ausschließlich in Studienzentren in den USA durchgeführt, wie den Studienregistereinträgen zu entnehmen ist – folglich wurden keine Probanden an deutschen Prüfstellen rekrutiert. Ein SAS-Auszug erscheint daher nicht notwendig. Die geschätzte Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen wurde den Registereinträgen entnommen. ^d In die Langzeit-Verlängerungsstudie FOREST-HCM wurden ≥ 213 Patienten (Stand: 31.10.2023) mit HOCM eingeschlossen, die in den Studien REDWOOD-HCM, SEQUOIA-HCM oder MAPLE-HCM eingeschlossen waren. Daher werden diese nicht erneut zu der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen addiert. Die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen in den Studien REDWOOD-HCM, SEQUOIA-HCM und MAPLE-HCM sind in dem Eintrag zur jeweiligen Studie dargestellt. NCT: National Clinical Trial; CTIS: Clinical Trials Information System; LPI: Tag der Unterschrift des zuletzt eingeschlossenen Patienten auf der Einverständniserklärung (last patient in); LPFV: Tag der ersten randomisierten Dosis des zuletzt eingeschlossenen Patienten (last patient first visit)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Cytokinetics Inc. (2021): Aficamten vs Placebo in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (SEQUOIA-HCM). Stand: 27.02.2025 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05186818>.
2. Cytokinetics Inc. (2022): A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of CK-3773274 in Adults with Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. [Zugriff: 14.01.2026]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-003536-92/results>.
3. Cytokinetics Inc. (2024): SAS Auszug SEQUOIA-HCM - Patient Enrollment by Region, Country and Site.
4. Cytokinetics Inc. (2023): Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Aficamten Compared to Metoprolol Succinate in Adults With Symptomatic oHCM (MAPLE-HCM). [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05767346>.
5. Cytokinetics Inc. (2024): A trial to compare the efficacy and safety of aficamten (CK-3773274) compared with metoprolol succinate in adults with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular outflow obstruction. [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504809-37-00>.
6. Cytokinetics Inc. (2025): SAS Auszug MAPLE-HCM - Patient Enrollment by Region, Country and Site.
7. Cytokinetics Inc. (2020): Dose-finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK, and PD of CK-3773274 in Adults With HCM (REDWOOD-HCM). [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04219826>.
8. Cytokinetics Inc. (2019): A Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CK-3773274 in Adults with Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy. [Zugriff: 10.02.2026]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002785-12/results>.
9. Cytokinetics Inc. (2023): SAS Auszug REDWOOD-HCM - Patient Enrollment by Country and Site.
10. Cytokinetics Inc. (2018): A Single and Multiple Ascending Dose Study of CK-3773274 in Healthy Adult Subjects. [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03767855>.
11. Cytokinetics Inc. (2023): Study to Evaluate the Effect of Aficamten Administration on QT/QTc Interval. [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05924815>.
12. Cytokinetics Inc. (2021): Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Aficamten in Adults With HCM (FOREST-HCM). [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04848506>.
13. Cytokinetics Inc. (2020): A Follow-Up, Open Label, Research Evaluation of Sustained Treatment with Aficamten (CK-3773274) in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM). [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508963-58-00>.

14. Cytokinetics Inc. (2024): A FOLLOW-UP, OPEN LABEL, RESEARCH EVALUATION OF SUSTAINED TREATMENT OF AFICAMTEN (CK-3773274) IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY (HCM) - Clinical Study Report - Section 10.1.1 - Disposition of patients.