



**Rekomendacja nr 67/2026**

**z dnia 21 maja 2026 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację  
produktu leczniczego Kygevvi (doksecytyna + doksrybtymina)  
we wskazaniu: deficyt kinazy tymidynowej 2**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Kygevvi (doksecytyna + doksrybtymina) we wskazaniu: deficyt kinazy tymidynowej 2.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu Kygevvi (doksecytyna + doksrybtymina), proszek do sporządzania roztworu doustnego, we wskazaniu: deficyt kinazy tymidynowej 2.

Kygevvi został zarejestrowany w ramach procedury centralnej 26 marca 2026 r. we wskazaniu węższym niż oceniane, tj. w leczeniu dzieci i dorosłych pacjentów z genetycznie potwierdzonym niedoborem kinazy tymidynowej 2 (TK2d), u których objawy wystąpiły w wieku 12 lat lub wcześniej.

Odnalezione wytyczne dotyczące standardów i zasad postępowania w chorobach mitochondrialnych zalecają koordynowaną opiekę wielodyscyplinarną nad pacjentem; planowe monitorowanie wielonarządowe; postępowanie objawowe i zapobieganie powikłaniom w TK2d (m.in: wspomaganie oddechowe, wspomaganie aparatu ruchu, wspomaganie żywieniowe i rehabilitację ruchową), które to procedury stanowią dotychczasowe postępowanie z pacjentami.

W analizie klinicznej uwzględniono badania rejestracyjne: Domínguez-Gonzalez 2025 (wieloośrodkowe badanie retrospektywne obejmujące przegląd dokumentacji medycznej) i badanie TK0102 (jednoramienne badanie kliniczne prowadzone metodą otwartej próby z udziałem uczestników z TK2d uprzednio leczonych nukleozydami/nukleotydami pirymidynowymi). Ponadto włączono retrospektywne badanie Domínguez-González 2019.

W badaniach rejestracyjnych (Domínguez-González 2025 wraz z programem kontynuacji TK0102) analiza retrospektywna dokumentacji oraz dalsza obserwacja w otwartym badaniu kontynuacyjnym wskazywały, że leczenie pirymidynowymi nukleozydami/nukleotydami wiąże się z korzystniejszym przebiegiem choroby u pacjentów z TK2d w porównaniu z danymi populacji nieleczonych pozyskanej z piśmiennictwa.

Obserwowano poprawę w zakresie stabilizacji lub odwracania niekorzystnej trajektorii klinicznej mierzonej utratą i odzyskiwaniem funkcji ruchowych. Równolegle u części pacjentów widoczna była stabilizacja albo zmniejszenie zapotrzebowania na wsparcie oddechowe oraz możliwość ograniczenia wsparcia żywieniowego, co sugerowało korzystny wpływ terapii na funkcje opuszkowe i oddechowe. Profil bezpieczeństwa w tych analizach był zasadniczo akceptowalny, a dominujące działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego, zwykle możliwe do opanowania modyfikacją dawki i bez konieczności trwałego odstawienia leczenia, przy jednoczesnym monitorowaniu parametrów wątrobowych.

Szacowany koszt netto, wg danych przekazanych przez MZ, wynosi ok. 59 841,07 PLN za opakowanie Kygevvi (doxycitine and doxribtimine) 2g + 2g, 30 saşetek. Natomiast prognozowane wydatki

na finansowanie Kygevvu w ramach importu docelowego wynoszą w horyzoncie 2 lat dla 1 pacjenta od 2,8 mln PLN do 11,22 mln PLN (w zależności od masy ciała chorego).

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, w tym: niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, ograniczenia w zakresie dostępnych dowodów nt. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii, szacowane obciążenie budżetu płatnika publicznego, a także negatywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne.

Prezes Agencji przychylił się do dodatkowej uwagi Rady Przejrzystości wskazującej, iż produkt leczniczy Kygevvu powinien być oceniany w ramach oceny wniosku refundacyjnego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Kygevvu (doksecytyna + doksrybtymina) we wskazaniu: deficyt kinazy tymidynowej 2, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253).

### **Problem zdrowotny**

Niedobór kinazy tymidynowej 2 (TK2d, ang. thymidine kinase 2 deficiency), znany również jako „zespół wyczerpania mitochondrialnego DNA, postać miopatyczna” lub „zespół wyczerpania mitochondrialnego DNA typu 2”, jest rzadką chorobą genetyczną, która wpływa głównie na mięśnie. Objawy mogą obejmować osłabienie mięśni o różnym nasileniu, jednak ciężkość, wiek początku oraz tempo postępu choroby są różne u każdego pacjenta. Najczęściej występuje narastające z czasem osłabienie mięśni kończyn górnych i dolnych. Do innych częstych objawów należą trudności z oddychaniem, osłabienie mięśni gałkoruchowych oraz problemy z żuciem i połykaniem. U niektórych osób objawy mogą być ciężkie już we wczesnym dzieciństwie, podczas gdy u innych choroba postępuje wolniej.

Szacuje się, że częstość występowania zespołów wyczerpania i delecji mtDNA w postaci miopatycznej wynosi <1 na 1 000 000. Dane z przeglądu piśmiennictwa wskazują, że częstość występowania TK2d może wynosić około 1,64 na 1 000 000 populacji. Badania obserwacyjne sugerują, że większość pacjentów z TK2d stanowią dzieci, a początek choroby najczęściej przypada na wczesne lata życia (zwykle przed 5. rokiem życia, a w wielu przypadkach przed 12. rokiem życia).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Dotychczasowe postępowanie z pacjentami ma wyłącznie charakter objawowy i obejmuje m.in.: wspomaganie oddechowe, wspomaganie aparatu ruchu, wspomaganie żywieniowe i rehabilitację ruchową.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Kygevvu (doksecytyna + doksrybtymina) jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i dorosłych pacjentów z genetycznie potwierdzonym niedoborem kinazy tymidynowej 2, u których objawy wystąpiły w wieku 12 lat lub wcześniej.

Podstawowy mechanizm działania doksecytyny i doksrybtyminy (kod ATC: A16AX29) polega na włączaniu nukleozydów deoksycytydyny (dC) i deoksytymidyny (dT) do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) mitochondriów mięśni szkieletowych w celu przywrócenia liczby kopii mitochondrialnego DNA i poprawy czynności mięśni szkieletowych u pacjentów z TK2d. Doksecytyna i doksrybtymina prawdopodobnie wykorzystują resztkową aktywność TK2, a także szlaki fosorylacji cytozolowej, takie jak kinaza tymidynowa 1 i kinaza deoksycytydynowa, w celu zwiększenia stężenia prekursorów mitochondrialnego DNA, trifosforanu deoksycytydyny i trifosforanu deoksytymidyny w mitochondriach.

EMA zarejestrowała produkt leczniczy Kygevvu we wnioskowanym wskazaniu 26 marca 2026 r. Kygevvu posiada status leku sierocego. Lek został zarejestrowany w trybie „wyjątkowych okoliczności”

(ang. marketing authorisation under exceptional circumstances) oraz w ramach przyspieszonej procedury PRIME (ang. priority medicine).

Wnioskowany produkt leczniczy nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zalecane dawkowanie ustala się na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta, do maksymalnej zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg/kg mc./dobę doksecytyny i 400 mg/kg mc./dobę doksrybityminy podawanej doustnie. Przygotowany roztwór doustny należy przyjmować 3 razy na dobę w równych dawkach podzielonych, w trakcie posiłku, w odstępach około  $6 \pm 2$  godzin.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

W analizie klinicznej uwzględniono badania rejestracyjne: Dominguez-Gonzalez 2025 (wieloośrodkowe badanie retrospektywne obejmujące przegląd dokumentacji medycznej) i badanie TK0102 (jednoramienne badanie kliniczne prowadzone metodą otwartej próby z udziałem uczestników z TK2d uprzednio leczonych nukleozydami/nukleotydami pirymidynowymi). Ponadto włączono retrospektywne badanie Domínguez-González 2019.

Szczegółowe podsumowanie przeprowadzonego wyszukiwania i wyniki włączonych badań przedstawiono w raporcie analitycznym.

#### *Skuteczność i bezpieczeństwo*

W badaniach rejestracyjnych (Domínguez-González 2025 wraz z programem kontynuacji TK0102) analiza retrospektywna dokumentacji oraz dalsza obserwacja w otwartym badaniu kontynuacyjnym wskazywały, że leczenie pirymidynowymi nukleozydami/nukleotydami wiąże się z korzystniejszym przebiegiem choroby u pacjentów z TK2d w porównaniu z danymi populacji nieleczonej pozyskanej z piśmiennictwa.

Obserwowano poprawę w zakresie stabilizacji lub odwracania niekorzystnej trajektorii klinicznej mierzonej utratą i odzyskiwaniem funkcji ruchowych. Równolegle u części pacjentów widoczna była stabilizacja albo zmniejszenie zapotrzebowania na wsparcie oddechowe oraz możliwość ograniczenia wsparcia żywieniowego, co sugerowało korzystny wpływ terapii na funkcje opuszkowe i oddechowe. Profil bezpieczeństwa w tych analizach był zasadniczo akceptowalny, a dominujące działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego, zwykle możliwe do opanowania modyfikacją dawki i bez konieczności trwałego odstawienia leczenia, przy jednoczesnym monitorowaniu parametrów wątrobowych.

W badaniu Domínguez-González 2019 (compassionate use) wyniki u pacjentów z ciężką postacią o wczesnym początku były lepsze niż raportowane w danych historycznych pacjentów nieleczonych, a u pacjentów z późniejszym początkiem choroby najczęściej obserwowano stabilizację lub poprawę parametrów klinicznych. Zgłaszano odzyskiwanie samodzielnego chodzenia u części chorych, możliwość rezygnacji z żywienia dojelitowego oraz poprawę lub stabilizację w zakresie oddychania, czemu towarzyszyła poprawa w testach/skalach funkcji motorycznych u ocenianych pacjentów oraz spadek podwyższonych wyjściowo biomarkerów. Najczęstszym działaniem niepożądanym pozostawała biegunka zależna od dawki, natomiast w dodatkowo opisanej grupie pacjentów sporadycznie obserwowano odwracalne podwyższenia enzymów wątrobowych, ustępujące po przerwaniu terapii i mogące nawracać po ponownym włączeniu leczenia.

#### *Ograniczenia*

Głównymi ograniczeniami uwzględnionych dowodów naukowych jest brak badań dostarczających wyników dotyczących względnej efektywności stosowania ocenianej interwencji w porównaniu do dotychczasowego postępowania z pacjentami. Ograniczenie to wynika ze specyfiki omawianej jednostki chorobowej oraz względów etycznych limitujących możliwość przeprowadzenia odpowiedniego badania o wysokiej wiarygodności. Analiza opiera się na badaniach retrospektywnych/jednoramiennych, prowadzonych metodą otwartej próby, z niewielką liczebnością pacjentów.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Szacowany koszt netto, wg danych przekazanych przez MZ, wynosi ok. 59 841,07 PLN za opakowanie Kygevvi (doxycytine and doxiribitine) 2g + 2g, 30 saşetek.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253)**

Nie dotyczy.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

Liczebność populacji docelowej na podstawie treści przedmiotowego zlecenia oraz opinii ekspertów klinicznych oszacowano na jednego pacjenta.

Dawkowanie leku Kygevvi jest uzależnione od masy ciała pacjenta. W ramach obliczeń uwzględniono 3 warianty masy ciała pacjenta: ~10 kg, ~20 kg- oraz ~40 kg. Dawkowanie leku przyjęto na podstawie ChPL Kygevvi. Obliczenia przeprowadzono dla 2 letniego horyzontu czasowego

Prognozowane wydatki na finansowanie Kygevvi w ramach importu docelowego wynoszą w horyzoncie 2 lat dla 1 pacjenta od 2,8 mln PLN do 11,22 mln PLN (w zależności od masy chorego).

#### **Ograniczenia**

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do liczby pacjentów, którzy mogą stosować oceniany produkt w Polsce oraz rozkładu masy ciała pacjentów (który definiuje przyjmowaną dawkę leku). Ponadto, nie jest pewny czas stosowania leku. Oszacowany koszt terapii nie uwzględnia podatku VAT (8%) ani marży hurtowej (10%) i aptecznej. Wobec tego obserwowany koszt rzeczywisty dla płatnika publicznego będzie proporcjonalnie wyższy.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leczenia bezpośrednio TK2d. Odnaleziono dokumenty dotyczące standardów i zasad postępowania w chorobach mitochondrialnych: Parikh 2015, Parikh 2017, Wang 2018, NHS 2026. W żadnym z dokumentów nie przedstawiono zaleceń dotyczących stosowania Kygevvi.

Wytyczne zalecają koordynowaną opiekę wielodyscyplinarną nad pacjentem; planowe monitorowanie wielonarządowe; postępowanie objawowe i zapobieganie powikłaniom w TK2d (m.in: wspomaganie oddechowe, wspomaganie aparatu ruchu, wspomaganie żywieniowe i rehabilitację ruchową).

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 5 lutego 2025 (znak pisma: PLD.45340.121.2026.1.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód

na refundację produktu leczniczego Kygevi (doxecitine and doxribtimine) proszek do sporządzania roztworu doustnego w saszetce, 2 g + 2 g; we wskazaniu: deficyt kinazy tymidynowej 2, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2026 z dnia 11 maja 2026 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Kygevi (doxecitine and doxribtimine) we wskazaniu: deficyt kinazy tymidynowej 2.

#### **Piśmiennictwo**

1. Raport nr OTAD.414.1.2026. Kygevi (doxecitine and doxribtimine) we wskazaniu: Deficyt kinazy tymidynowej 2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 7 maja 2026 r.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2026 z dnia 11 maja 2026 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Kygevi (doxecitine and doxribtimine) we wskazaniu: deficyt kinazy tymidynowej 2