



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kygeevi (doxecitine and doxribtimine)

we wskazaniu:

Deficyt kinazy tymidynowej 2

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania
zgody na refundację

Nr: OTAD.414.1.2026

Data ukończenia: 7 maj 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Problem zdrowotny	6
3. Wytyczne kliniczne.....	8
4. Opinie ekspertów klinicznych.....	10
5. Alternatywne technologie medyczne	12
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	13
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
6.2. Opis badań włączonych do analizy	14
6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	16
6.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	23
6.5. Podsumowanie.....	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	25
8. Kluczowe informacje.....	26
9. Źródła	28
10. Załączniki	29
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji	29

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 05.02.2026, znak PLD.45340.121.2026.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 05.02.2026) Minister Zdrowia 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

 Kygevvi (doxecitine and doxribitmine) proszek do sporządzania roztworu doustnego w saszetce, 2 g + 2 g;

we wskazaniu: deficyt kinazy tymidynowej 2.

Produkt leczniczy Kygevvi nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

MZ przekazało informacji na temat ceny wnioskowanego opakowania leku (16 438,5\$). Do tej pory lek nie był przez MZ sprowadzany.

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Kygevvi

Nazwa produktu	Kygevvi		
Zawartość opakowania	30 saszetek		
Skład jakościowy i ilościowy	2 g doksecytyny i 2 g doksrybtyminy		
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu doustnego		
Wskazania	<u>Wnioskowane</u> Leczenie deficytu kinazy tymidynowej 2 <u>Zarejestrowane (EMA)</u> Produkt leczniczy KYGEVVI jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i dorosłych pacjentów z genetycznie potwierdzonym niedoborem kinazy tymidynowej 2 (TK2d), u których objawy wystąpiły w wieku 12 lat lub wcześniej.		
Dawkowanie	Dawkowanie produktu leczniczego KYGEVVI ustala się na podstawie masy ciała pacjenta; ponowna ocena masy ciała powinna zostać przeprowadzona przez lekarza przepisującego. Dawkowanie i sposób podawania produktu leczniczego KYGEVVI 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 doksrybtyminy. Produkt leczniczy KYGEVVI należy przyjmować codziennie w 3 równych dawkach podczas posiłku.		
	Tabela 2. Rekomendowane dawkowanie		
	Dawka początkowa	130 mg/kg mc./dobę doksecytyny i 130 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy	
	Dzień 14 – dawka pośrednia	260 mg/kg mc./dobę doksecytyny i 260 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy	
	Dzień 28 – dawka podtrzymująca	400 mg/kg mc./dobę doksecytyny i 400 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy	
Podmiot odpowiedzialny	UCB Pharma S.A.		
Status leku sierocego	TAK		
Inne informacje	<u>Mechanizm działania</u> Podstawowy mechanizm działania doksecytyny i doksrybtyminy 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 fosforylacji cytozolowej, takie jak kinaza tymidynowa 1 i kinaza deoksycytydynowa, w celu zwiększenia stężenia prekursorów mitochondrialnego DNA, trifosforanu deoksycytydyny i trifosforanu deoksytymidyny w mitochondriach. <u>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</u> 30.01.2026 r. [EMA/CHMP/384297/2025].		

Wyjątkowe okoliczności	Pozwolenie na dopuszczenie tego produktu leczniczego do obrotu wydano w „wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie tej choroby nie udało się dotychczas uzyskać pełnej informacji na temat tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków będzie co roku dokonywać przeglądu wszelkich nowych informacji, które mogą stać się dostępne, a charakterystyka produktu leczniczego będzie aktualizowana jeśli będzie to konieczne.
-------------------------------	---

Źródło: ChPL Kygevi

2. Problem zdrowotny

Informacje ogólne

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.

TK2D jest spowodowany mutacjami w genie TK2, który odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie mitochondriów. Mitochondria to niewielkie struktury wewnątrz komórek, pełniące rolę „elektrowni” — wytwarzają energię niezbędną do funkcjonowania organizmu. Jest to choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, co oznacza, że aby zachorować, osoba musi odziedziczyć wariant wywołujący chorobę genu TK2 od obojga rodziców.

Klasyfikacja

TK2D klasyfikuje się na trzy główne postacie w zależności od wieku, w którym pojawiają się pierwsze objawy:

- ☐ TK2D o początku niemowlęcym (infantile-onset) – przed ukończeniem 1. roku życia
- ☐ TK2D o początku dziecięcym (childhood-onset) – między 1. a 12. rokiem życia
- ☐ TK2D o początku późnym (late-onset) – po ukończeniu 12. roku życia

Obraz kliniczny

TK2D o początku niemowlęcym (infantile-onset TK2D)

Ta postać TK2D jest najcięższa i zaczyna się przed ukończeniem 1. roku życia. Wczesny wzrost i rozwój u niemowląt poniżej 1. roku życia są zazwyczaj prawidłowe. Pierwsze objawy mogą obejmować:

- ☐ obniżone napięcie mięśniowe (hipotonia)
- ☐ osłabienie mięśni kończyn górnych i dolnych
- ☐ trudności z karmieniem
- ☐ problemy z oddychaniem

U części niemowląt z TK2D rozwija się również encefalopatia (zaburzenie funkcji mózgu), która może powodować:

- ☐ opóźnienie rozwoju psychoruchowego
- ☐ trudności poznawcze (np. w uczeniu się)
- ☐ niedosłuch
- ☐ napady drgawkowe

Objawy szybko nasilają się z czasem. Większość dzieci z tą postacią choroby nigdy nie uczy się chodzić albo traci zdolność chodzenia wkrótce po jej nabyciu. Mięśnie oddechowe stopniowo słabną i u większości dzieci konieczne jest wspomaganie oddychania respiratorem. Dzieci z TK2D o początku niemowlęcym zwykle przeżywają tylko kilka lat, głównie z powodu niewydolności oddechowej.

TK2D o początku dziecięcym (childhood-onset TK2D)

Ta postać TK2D ujawnia się między 1. a 12. rokiem życia i postępuje wolniej niż postać niemowlęca. Pierwsze objawy zazwyczaj obejmują:

- ☐ osłabienie mięśni kończyn górnych i dolnych,
- ☐ osłabienie mięśni twarzy, które może prowadzić do niedowładu/porażenia mięśni mimicznych oraz opadania powiek (ptozy),

- ❓ trudności w poruszaniu gałkami ocznymi, określane jako postępująca zewnętrzna oftalmoplegia (progressive external ophthalmoparesis, PEO).

Choroba postępuje stopniowo, jednak większość dzieci wymaga wózka inwalidzkiego około 10. roku życia. Z czasem dochodzi do osłabienia mięśni oddechowych i wiele dzieci potrzebuje wspomagania oddychania respiratorem. Rokowanie jest zróżnicowane, ale część pacjentów dożywa jedynie wieku nastoletniego, głównie z powodu niewydolności oddechowej.

TK2D o początku późnym (late-onset TK2D)

Ta postać TK2D rozwija się po 12. roku życia i zwykle postępuje wolniej niż pozostałe formy. Pierwsze objawy mogą obejmować:

- ❓ osłabienie mięśni kończyn, zwłaszcza w obrębie barków, ramion, bioder i ud (osłabienie proksymalne),
- ❓ osłabienie mięśni obręczy barkowej, które może powodować odstawanie łopatki (łopatka skrzydlata),
- ❓ osłabienie mięśni twarzy prowadzące do opadania powiek (ptozy),
- ❓ trudności w poruszaniu gałkami ocznymi (postępująca zewnętrzna oftalmoplegia, PEO),
- ❓ trudności w połykaniu i mówieniu.

Objawy nasilają się stopniowo, jednak większość osób nie traci całkowicie zdolności chodzenia. Z czasem wiele osób wymaga sprzętu wspomagającego poruszanie się (np. laski, balkonika, wózka na dłuższe dystanse). Dochodzi także do osłabienia mięśni oddechowych i u wielu chorych konieczne jest wspomaganie oddychania respiratorem. Większość osób z TK2D o początku późnym żyje około 20–30 lat od wystąpienia pierwszych objawów, a najczęstszą przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa.

Etiologia i patogeneza

Kinaza tymidynowa 2 (TK2) to enzym macierzy mitochondrialnej, który fosforyluje deoksycytydynam (dC) i deoksytymidynam (dT) do dCMP i dTMP, a następnie pochodne te są przekształcane do trifosforanów deoksyrybonukleozydów (dNTP) niezbędnych do syntezy mitochondrialnego DNA (mtDNA) w komórkach ulegających podziałom. Mutacje w genie TK2 zmniejszają fosforylację dT (a w niektórych tkankach także dC), co upośledza replikację, utrzymanie i naprawę mtDNA oraz wtórnie prowadzi do spadku wytwarzania ATP.

Niedobór TK2 (TK2d), opisany po raz pierwszy w 2001 r., jest autosomalnie recesywną chorobą mitochondrialną zaliczaną do zespołów wyczerpania i delecji mtDNA (MDDS), w których dochodzi do istotnego zmniejszenia liczby kopii mtDNA w tkankach (często <30% wartości dla osób w tym samym wieku) i w konsekwencji do niedostatecznej syntezy kompleksów łańcucha oddechowego. Zaburzenie to jest tylko częściowo kompensowane przez cytosolowe szlaki wytwarzania dNTP (m.in. z udziałem TK1 i dCK). W TK2d szczególnie zajęte są mięśnie szkieletowe, a mimo opisanego ponad 50 różnych mutacji TK2, zależność między genotypem a jest na ogół słaba.

Diagnostyka

TK2d rozpoznaje się na podstawie szczegółowego wywiadu, badania klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych i genetycznych. Badania wspierające rozpoznanie mogą wykazywać podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, zwiększone stężenie mleczanu i aminotransferaz, a także nieprawidłowości w biopsji mięśnia szkieletowego lub w elektromiografii. Złotym standardem diagnostyki jest badanie genetyczne. Może ono ujawnić różne patogenne warianty w genie TK2, potwierdzając rozpoznanie TK2d.

Epidemiologia

Szacuje się, że częstość występowania MDDS 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).

Leczenie

Do niedawna postępowanie w TK2d było ograniczone głównie do leczenia objawowego: wspomaganie oddychania, żywienie dojelitowe oraz rehabilitacja i zaopatrzenie w sprzęt ułatwiający poruszanie się. Obecnie dostępny jest lek Kygevv (doxycitine/doxibitine) wskazany w leczeniu pacjentów pediatrycznych i dorosłych z genetycznie potwierdzonym TK2d, u których początek objawów wystąpił ≤12 r.ż. Opieka nadal wymaga podejścia wielodyscyplinarnego i obejmuje monitorowanie oraz leczenie powikłań oddechowych, wsparcie żywieniowe i systematyczną fizjoterapię. [EPAR Kygevv, <https://rare-diseases.org/rare-diseases/thymidine-kinase-2-deficiency/>]

3. Wytyczne kliniczne

W dniu 28.4.2026 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej roku przeszukano następujące źródła:

- ❑ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- ❑ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- ❑ GIN (Guidelines International Network) - www.g-i-n.net/
- ❑ <https://www.tripdatabase.com>
- ❑ PubMed - www.pubmed.gov (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: thymidine kinase 2 deficiency, guideline, recommendation, consensus.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych 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.

Poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych informacji z odnalezionych dokumentów.

Opieka nad pacjentem

- ❑ Zaleca się koordynowaną opiekę wielodyscyplinarną (neurolog/neuromięśniowy specjalista + pulmonolog + fizjoterapeuta/rehabilitacja + dietetyk oraz inni specjaliści zależnie od objawów), najlepiej w ośrodku z doświadczeniem w chorobach mitochondrialnych;
- ❑ W ramach rutynowej praktyki należy przeprowadzać okresowe przeglądy narządowe. Choroby mitochondrialne często są wieloukładowe i wymagają zaplanowanego monitorowania

Diagnostyka i potwierdzenie rozpoznania

- ❑ W diagnostyce chorób mitochondrialnych rekomenduje się panel podstawowych badań laboratoryjnych (m.in. morfologia, CK, aminotransferazy/albumina, mleczan i pirogronian, aminokwasy, acylokarnityny, moczowe kwasy organiczne);
- ❑ Dla TK2-related disease (TK2d) kluczowe jest potwierdzenie molekularne: rozpoznanie ustala się przez identyfikację biallelicznych patogennych wariantów TK2; w zależności od wieku/podejrzenia mogą pomagać dane z mięśnia;

Monitorowanie pacjenta

- ❑ Zalecane jest planowe monitorowanie wielonarządowe u pacjentów z pierwotnymi chorobami mitochondrialnymi, obejmujące m.in. ocenę słuchu, układu krążenia (EKG/echo ± Holter), endokrynologii (wybrane parametry biochemiczne i hormonalne), gastroenterologii/żywienia, neurologii (rozwój/poznanie), okulistyki, pulmonologii (PFT ± polisomnografia) oraz funkcji nerek.

Postępowanie objawowe i zapobieganie powikłaniom w TK2D

Układ oddechowy

- ❑ Zaleca się stałą ocenę i prowadzenie przez pulmonologa: fizjoterapia klatki piersiowej, profilaktyka i leczenie infekcji, monitorowanie niewydolności oddechowej oraz w razie potrzeby wdrożenie wentylacji nieinwazyjnej/inwazyjnej;

Żywienie, połykanie i ryzyko aspiracji

- ❑ Przy trudnościach karmienia/połykania rekomenduje się agresywne postępowanie żywieniowe (np. sonda/PEG, gdy ryzyko aspiracji jest wysokie) oraz współpracę z gastroenterologią i logopedią/terapią połykania.

- ❑ W chorobach mitochondrialnych należy prowadzić uważną obserwację w kierunku wystąpienia objawów dysfagii i dysmotoryki przewodu pokarmowego.

Rehabilitacja

- ❑ Zaleca się fizjoterapię w celu utrzymania funkcji mięśni oraz opiekę specjalisty rehabilitacji przy trudnościach w chodzeniu, doborze ortez i sprzętu pomocniczego; działania te mają też zmniejszać ryzyko przykurczów i wtórnych powikłań.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 2 opinie, od:

- ❑ Prof. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultant Krajowa w dz. Pediatrii Metabolicznej
- ❑ dr hab. n. med. Dariusz Rokicki - Kierownik Poradni Chorób Metabolicznych, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące Kygevvi i jego finansowania

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska	dr hab. n. med. Dariusz Rokicki
Własne stanowisko w sprawie stosowania Kygevvi w ocenianym wskazaniu	<i>Nie mam własnych doświadczeń ze stosowaniem Kygevvi.</i>	<i>Lek powinien być dostępny</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Dotychczas możliwe wyłącznie leczenie objawowe, mające na celu zwiększenie napięcia i siły mięśniowej. W przypadku ciężkich postaci niemowlęcych, przebiegających z wczesną niewydolnością oddechową – różne metody wsparcia oddechowego</i>	<i>Brak problemów, bo brak leczenia</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Generalnie w chorobach mitochondrialnych, a więc także w deficycie TK2, do tej pory nie jest znane leczenie przyczynowe. Wszystkie opcje postępowania terapeutycznego polegają na leczeniu objawowym, które przy szybko postępującym przebiegu choroby, jest zwykle nieskuteczne. Trudną sytuację pacjentów z chorobami mitochondrialnymi, które najczęściej mają wielonarządową manifestację kliniczną poprawiłoby stworzenie ośrodków referencyjnych dedykowanych tej grupie wrodzonych wad metabolizmu.</i>	<i>Poprawa dostępu. Problemem może być późna rozpoznawalność choroby</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie identyfikuję takowych.</i>	<i>Brak</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie identyfikuję takowych.</i>	<i>Chorzy najmłodsi, z postacią ciężką, pod warunkiem wczesnego wdrożenia leczenia</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie identyfikuję takowych.</i>	<i>Brak takich danych, ale zaawansowana, nieleczona dotychczas postać choroby może „nie odpowiadać” na</i>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska	dr hab. n. med. Dariusz Rokicki
		leczenie – brak widomej poprawy, choć i tu nie wykluczona stabilizacja
Jaki jest średni czas stosowania Kygevi we wskazaniu uwzględnionym na początku formularza?	Kygevi stosuje się we wskazaniu deficyt kinazy tymidyny typu 2 tj. w chorobie mitochondrialnej spowodowaną deplecją lub licznymi delecjami mtDNA, Choroba ta jest genetycznie uwarunkowana, wrodzona i trwa do końca życia, dlatego leczenie, które jest skuteczne, powinno być dożywotne.	Long-life
Jaki jest schemat dawkowania ocenianego Kygevi w praktyce klinicznej w wskazaniu uwzględnionym na początku formularza?	Zgodnie z ChPLem.	Dawka zależnie od masy ciała, doustnie, wzrastająco do dawki maksymalnej 400 mg/kg mc./dobę doksecytyny + 400 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy

5. Alternatywne technologie medyczne

Opinie ekspertów klinicznych

- ☐ Prof. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska – „Leczenie objawowe”
- ☐ dr hab. n. med. Dariusz Rokicki – „brak”;

Komentarz Agencji

Aktualnie nie istnieją alternatywne względem Kygevi, aktywne sposoby leczenia TK2D. Dotychczasowe postępowanie z pacjentami ma wyłącznie charakter objawowy i obejmuje m.in: wspomaganie oddechowe, wspomaganie aparatu ruchu, wspomaganie żywieniowe, rehabilitację ruchową.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających eflornitynę w leczeniu podtrzymującym nawrotowego neuroblastoma w remisji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.4.2026 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: TK2D

Interwencja: Kygevv

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Kygevv w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 10.1 do niniejszego opracowania.

6.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono:

❑ Badania rejestracyjne: Dominguez-Gonzalez 2025 i TK0102;

❑ Badanie retrospektywne: Domínguez-González 2019

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących ocenianej technologii medycznej.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>(Dominguez-Gonzalez 2025 (NCT03701568, MT-1621-101)</i> <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne obejmujące przegląd dokumentacji medycznej <u>Cel badania:</u> Ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii nukleozydami (lub nukleotydami) pirymidynowymi u pacjentów (dzieci i dorosłych) z TK2D. <u>Interwencja:</u> Nukleozydy lub nukleotydy pirymidynowe <u>Liczebność pacjentów:</u> Populacja całkowita: ❑ Leczeni – 38 ❑ Kontrola – 69; Populacja z objawami ≤12 r.ż.: ❑ Leczeni – 29 ❑ Kontrola – 56	Dokumentacja medyczna dorosłych i dzieci z niedoborem kinazy tymidynowej 2 (TK2d), leczonych deoksycytydyną (dC) i deoksytymidyną (dT) oraz/lub ich formami monofosforanowymi (dCMP i dTMP), została zebrana z ośmiu ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych, Hiszpanii i Izraelu w okresie od 30 października 2018 r. do 28 marca 2019 r. Pacjentów kwalifikowano do badania na podstawie ich udziału w programach udostępniających terapię (compassionate use, investigator-sponsored IND). Leczenie nie było prowadzone w ramach badania MT-1621-101. dC/dT oraz/lub dCMP/dTMP podawano doustnie pod nadzorem lekarzy. Terapię rozpoczynano od niskiej dawki, którą następnie stopniowo zwiększano aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej wynoszącej 800 mg/kg/dobę (tj. dC 400 mg/kg/dobę oraz dT 400 mg/kg/dobę lub alternatywnie dCMP 400 mg/kg/dobę oraz dTMP 400 mg/kg/dobę). Kryteria włączenia obejmowały genetyczne potwierdzenie patogennych wariantów genu TK2, dostępność dokumentacji medycznej od momentu wystąpienia objawów TK2d, stosowanie terapii pirymidynowymi nukleozydami i/lub nukleotydami w leczeniu TK2d oraz ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa podczas ostatniej wizyty przeprowadzonej między 1 czerwca a 15 grudnia 2018 r. Pacjentów z innymi chorobami genetycznymi lub wielogenowymi wykluczono z badania. W celu oceny potencjalnego wpływu terapii na przeżycie, dane pacjentów leczonych porównano z danymi z odrębnej, nieleczonej grupy kontrolnej zidentyfikowanej na podstawie przeglądu literatury. Na podstawie publikacji źródłowych, obejmujących m.in. dwa badania dotyczące dzieci i dorosłych z TK2d, jedną dużą serię przypadków pacjentów z późnym początkiem choroby oraz sześć dodatkowych opisów przypadków. Dane pacjentów leczonych porównano z danymi pochodzącymi z odrębnej, nieleczonej grupy kontrolnej, zidentyfikowanej na podstawie piśmiennictwa. Przeprowadzono kompleksowe wyszukiwanie literatury oraz konsultacje z ekspertami w dziedzinie TK2d, co umożliwiło identyfikację publikacji źródłowych, obejmujących dwa badania dotyczące dzieci i dorosłych z TK2d, jedną dużą serię przypadków pacjentów z późnym początkiem choroby oraz sześć dodatkowych opisów przypadków. Dane pochodzące z różnych źródeł zostały wzajemnie porównane w celu wyeliminowania duplikatów i uzyskania unikalnych danych pacjentów. W takich przypadkach dla danego chorego wykorzystywano najbardziej kompletny dostępny opis.	Ocena porównawcza: ❑ Przeżycie: czas od diagnozy i od rozpoczęcia leczenia do śmierci Ocena tylko w grupie leczonej ❑ Ocena kamieni milowych rozwoju ruchowego*; ❑ Ocena funkcji oddechowych* ❑ Ocena wsparcia żywieniowego* ❑ Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane uznane za powiązane z leczeniem (TEAE)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Kryteria kwalifikacji do włączenia do grupy kontrolnej obejmowały dostępność danych na poziomie indywidualnego pacjenta oraz genetyczne potwierdzenie obecności patogennych wariantów genu TK2. Pacjenci zidentyfikowani w literaturze, którzy następnie uczestniczyli w badaniu MT1621101, zostali wykluczeni z grupy kontrolnej. Pacjentów, którzy nie uczestniczyli w badaniu MT1621101, lecz otrzymywali leczenie pirymidynowymi nukleozydami i/lub nukleotydami, cenzurowano w momencie rozpoczęcia terapii. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie w populacji badanej.	
<i>Dominguez-Gonzalez 2019</i> <u>Źródło finansowania:</u> Granty: Spanish Carlos III Health Institute, Muscular Dystrophy Association, Arturo Estopinan TK2 Research Fund, Generalitat de Catalunya PERIS program, European Regional Development Fund.	Opis stosowania w ramach programów „compassionate use” dC + dT, dCMP+dTMP u pacjentów z TK2D. 10 Hiszpanii, USA, Chile, Gwatemali i Włoch. <u>Cel badania</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dC + dT, dCMP+dTMP u pacjentów z TK2D. <u>Interwencja:</u> Nukleozydy lub nukleotydy pirymidynowe <u>Liczebność pacjentów:</u> 16 pacjentów	Przeanalizowano wyniki 16 pacjentów z genetycznie potwierdzonym niedoborem TK2 (P1–P16), którzy otrzymywali leczenie przez co najmniej 1 rok przed 1 września 2017 r. Dwanaście przypadków pochodziło z Hiszpanii, a jeden z Włoch; natomiast trzech pacjentów pozostawało pod obserwacją w USA (po jednym przypadku z USA, Chile i Gwatemali). <u>Opis zastosowanych interwencji</u> U 6 pacjentów leczenie rozpoczęło od doustnego podawania dCMP + dTMP w proporcji masowej 1:1 aż do 2015 r., kiedy badania na hodowlach komórkowych i na myszach wykazały, że deoksynukleotydy są prekursorami deoksynukleozydów. Średni czas leczenia nukleotydami wynosił 21,4 miesiąca (zakres: 11–47 miesięcy). Po 2015 r. u wszystkich pacjentów – z wyjątkiem jednego (P11), który zdecydował się nie przechodzić na nukleozydy – terapię zmieniono na doustne dC + dT w proporcji 1:1 (m/m). Czas leczenia nukleozydami wynosił od 6 do 36 miesięcy, ze średnią 15,5 miesiąca na dzień 31 sierpnia 2017 r. Wszyscy spośród 16 pacjentów kontynuują leczenie. Dawki stosowane u pacjentów ustalano na podstawie dawkowania używanego w badaniach przedklinicznych na myszach z mutacją Tk2 H126N. Dawki stopniowo zwiększano do 400 mg/kg mc./dobę w zależności od tolerancji. Dawki różniły się między pacjentami i były korygowane w zależności od częstości wypróżnień, która – jak obserwowano – zwiększała się proporcjonalnie do dawki. Obecnie wszyscy pacjenci otrzymują dawki podtrzymujące w zakresie 300–400 mg/kg mc./dobę każdego z podawanych nukleozydów lub nukleotydów.	Przeżycie Ocena kamieni milowych rozwoju ruchowego; Ocena funkcji oddechowych; Ocena wsparcia żywieniowego; Poziom: Kinazy keratynowej (CK) oraz Serum growth differentiation factor 15 (GDF-15) Bezpieczeństwo
*Skuteczność leczenia w odniesieniu do kamieni milowych rozwoju ruchowego oraz zapotrzebowania na wsparcie żywieniowe i oddechowe oceniano w obrębie grupy leczonej poprzez porównanie stanu pacjentów przed rozpoczęciem terapii i po jej wdrożeniu. Za wartość wyjściową (baseline) uznawano dane z ostatniej wizyty przed leczeniem, przeprowadzonej w okresie do 180 dni przed rozpoczęciem terapii; w przypadku braku takich danych jako wartość wyjściową przyjmowano wyniki z pierwszej wizyty po rozpoczęciu leczenia. Kamienie milowe rozwoju ruchowego oceniano poprzez ocenę: liczby osiągniętych zdolności motorycznych utraconych po wystąpieniu objawów TK2d i liczby zdolności odzyskanych przed i po rozpoczęciu leczenia pirymidynowymi nukleozydami i/lub nukleotydami. Oceniane umiejętności (kamienie milowe) obejmowały: utrzymanie głowy w pionie (bez podparcia), siedzenie w pozycji wyprostowanej (bez podparcia), stanie (z asekuracją i bez), chodzenie (z asekuracją i bez), wchodzenie po schodach (z asekuracją i bez) oraz bieganie. Wpływ leczenia na wsparcie oddechowe i żywieniowe oceniano poprzez: ☐ porównanie liczby pacjentów wymagających wsparcia wentylacyjnego i/lub żywieniowego przed leczeniem oraz w trakcie leczenia; ☐ analizę zmian liczby godzin stosowanego wsparcia wentylacyjnego przed i po leczeniu; ☐ określenie, czy wsparcie wentylacyjne było nieinwazyjne (dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [BiPAP] lub ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [CPAP]) czy inwazyjne (tracheotomia lub inne metody inwazyjne); ☐ rejestrację liczby pacjentów, u których zakończono stosowanie wsparcia wentylacyjnego i/lub żywieniowego; ☐ ocenę przyczyn zakończenia wsparcia żywieniowego. Ze względu na heterogeniczność oraz względnie ograniczoną liczbę danych dotyczących kamieni milowych rozwoju ruchowego oraz wsparcia oddechowego i żywieniowego uznano, że przeprowadzanie analiz statystycznych porównujących okres przedleczeniowy i poleczeniowy nie jest zasadne.			

6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Skuteczność

Badanie rejestracyjne MT-1621-10 Dominguez-Gonzalez 2025

ChPL Kygevvi

Dane z dwóch badań klinicznych (MT-1621-101 i TK0102) zostały połączone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doksecytyny i doksrybityminy u pacjentów z genetycznie potwierdzonym TK2d.

Badanie MT-1621-101, retrospektywne badanie oparte na analizie dokumentacji medycznej, obejmowało dane 38 leczonych uczestników badania (dzieci i dorosłych) z rozpoznaniem TK2d, którzy byli leczeni nukleozydami/nukleotydami pirymidynowymi. TK0102 to jednoramienne badanie kliniczne prowadzone metodą otwartej próby z udziałem uczestników z TK2d uprzednio leczonych nukleozydami/nukleotydami pirymidynowymi. W badaniu TK0102 wzięło udział łącznie 47 uczestników, w tym 35 uczestników pochodziło z badania MT-1621-101. Po włączeniu do badania TK0102 uczestnicy rozpoczęli leczenie doksecytiną i doksrybityminą (lub przeszli na takie leczenie).

Łącznie w badaniach MT-1621-101 i TK0102 uczestniczyło 39 uczestników, u których objawy TK2d pojawiły się w wieku ≤ 12 lat, a łącznie 26 pacjentów (67%) stanowili mężczyźni. Mediana wieku wystąpienia objawów TK2d wyniosła 1,89 roku (Q1, Q3 = 1,2; 2,7), a mediana czasu trwania leczenia wyniosła 91,4 miesiąca (Q1, Q3 = 80,2; 117,8; wszyscy leczeni > 5 lat).

Kamienie milowe rozwoju motorycznego

Utrata i odzyskanie kamieni milowych rozwoju motorycznego przed leczeniem i po leczeniu w leczonej podgrupie populacji badań MT-1621-101 + TK0102, u których objawy TK2d wystąpiły w wieku ≤ 12 lat, podsumowano w poniższej tabeli

Tabela 5. Utracone i odzyskane ważne etapy rozwoju ruchowego, wiek wystąpienia objawów TK2d ≤ 12 lat, dostępna do oceny populacja badania MT-1621-101 + TK0102

	UTRACONE		ODZYSKANE	
	Przed rozpoczęciem leczenia (a)	Po rozpoczęciu leczenia (b)	Przed rozpoczęciem leczenia (c)	Po rozpoczęciu leczenia (d)
≥ 1 umiejętność	32/39 (82,1%)	10/38 (26,3%)	1/32 (3,1%)	26/31 (83,9%)
Umiejętność w zakresie ważnych etapów rozwoju motorycznego				
Trzymanie głowy prosto, bez pomocy	16/39 (41,0%)	1/38 (2,6%)	0/16	15/17 (88,2%)
Siedzenie prosto, bez pomocy	13/38 (34,2%)	1/36 (2,8%)	0/13	10/14 (71,4%)
Stanie, z pomocą	13/36 (36,1%)	3/31 (9,7%)	0/13	8/15 (53,3%)
Stanie, bez pomocy	14/34 (41,2%)	4/29 (13,8%)	0/14	7/15 (46,7%)
Chodzenie, z pomocą	15/36 (41,7%)	3/30 (10,0%)	0/15	9/16 (56,3%)
Chodzenie, bez pomocy	15/34 (44,1%)	1/27 (3,7%)	0/15	6/16 (37,5%)
Wchodzenie po schodach, z pomocą	18/31 (58,1%)	2/26 (7,7%)	0/18	9/19 (47,4%)
Wchodzenie po schodach, bez pomocy	16/19 (84,2%)	0/20	0/16	6/16 (37,5%)
Bieganie	17/21 (81,0%)	2/20 (10,0%)	1/17 (5,9%)	7/17 (41,2%)

(a) W podsumowaniu okresu przed leczeniem mianownik oznacza liczbę uczestników, którzy pierwotnie osiągnęli ważny etap rozwoju motorycznego w okresie poprzedzającym leczenie.

(b) W podsumowaniu po leczeniu mianownik oznacza liczbę uczestników, którzy początkowo osiągnęli ważny etap rozwoju motorycznego przed leczeniem i nie utracili go przed leczeniem lub osiągnęli ważny etap rozwoju motorycznego po leczeniu.

(c) Mianownik przedstawia liczbę uczestników, którzy początkowo osiągnęli ważny etap rozwoju motorycznego i utracili go w okresie poprzedzającym leczenie.

(d) Mianownik przedstawia liczbę uczestników, którzy utracili ważny etap rozwoju motorycznego przed leczeniem i nie odzyskali go przed leczeniem lub utracili ważny etap rozwoju motorycznego po leczeniu.

Wspomaganie wentylacji i wsparcie karmienia

W populacji leczonej w badaniach MT-1621-101 + TK0102, u której objawy TK2d wystąpiły w wieku ≤ 12 lat, przed rozpoczęciem leczenia u 18 z 39 uczestników (46%) konieczne było rozpoczęcie wspomaganej wentylacji, i u żadnego z uczestników nie odstawiono tego wsparcia. Po rozpoczęciu wentylację wspomaganą rozpoczęło u zaledwie 5 z 21 (24%) uczestników, podczas gdy u 5 z 23 (22%) odstawiono wspomaganą wentylację.

Jeśli chodzi o wsparcie żywieniowe, przed rozpoczęciem leczenia 12 z 39 uczestników (31%) miało założoną sondę pokarmową. Po rozpoczęciu leczenia 4 z 28 uczestników (14%) rozpoczęło korzystanie ze wsparcia karmienia, z czego 2 osoby następnie zaprzęstały stosowania wsparcia po rozpoczęciu leczenia.

Dominguez-Gonzalez 2025

Populacja

W całej populacji badanej mediana wieku wystąpienia objawów TK2d wynosiła około 2 lata, przy szerokim zakresie wieku początku objawów (mediana [zakres]: pacjenci leczeni 2,46 [0,47–60,30] roku; pacjenci nieleczeni 2,00 [0,00–72,00] roku). Większość pacjentów miała początek objawów w wieku ≤ 12 lat, niezależnie od grupy leczenia (leczeni: 76,3%; nieleczeni: 81,2%). Po dalszym stratyfikowaniu największy odsetek pacjentów należał do podgrupy z początkiem objawów w wieku ≤ 2 lat (leczeni: 39,5%; nieleczeni: 58,0%), a następnie do podgrupy z początkiem objawów w wieku >2 do ≤ 12 lat (leczeni: 36,8%; nieleczeni: 23,2%). Odsetek mężczyzn był nieznacznie większy niż kobiet (leczeni: 55,3%; nieleczeni: 56,5%).

Wśród pacjentów leczonych większość stanowiły osoby rasy białej (94,7%), niebędące etnicznie Latynosami (78,9%) oraz mieszkające w Unii Europejskiej (UE; 60,5%); analogiczne dane dla pacjentów nieleczonych nie były dostępne. Większość pacjentów leczonych w populacji ogólnej rozpoczęła terapię w dzieciństwie (<18 lat: 60,5%, 23/38). Sześciu pacjentów początkowo otrzymywało pirymidynowe monofosforany nukleotydów; spośród nich 5 przeszło następnie na pirymidynowe nukleozydy. Najczęstszy czas opóźnienia między początkiem objawów a rozpoczęciem leczenia wynosił >10 lat (34,2% pacjentów), następnie >1 do ≤ 5 lat (28,9%) oraz >5 do ≤ 10 lat (18,4%). Mediana (zakres) czasu leczenia wynosiła 1,6 (0,3–7,1) roku; 50% pacjentów (19/38) otrzymywało leczenie przez >1 do ≤ 5 lat.

Ekspozycja na leczenie w całej populacji leczonej wyniosła 74,3 osobolat (PY).

W podgrupie pacjentów, u których objawy TK2d wystąpiły w wieku ≤ 12 lat, mediana wieku wystąpienia objawów wynosiła 1–2 lata (leczeni: 2,0 roku [zakres: 0,5–11,7]; nieleczeni: 1,3 roku [0,0–12,0]). U większości pacjentów w tej podgrupie początek objawów wystąpił w wieku ≤ 2 lat (leczeni: 51,7%; nieleczeni: 71,4%). Większość pacjentów z początkiem objawów w wieku ≤ 12 lat rozpoczęła leczenie w dzieciństwie lub okresie adolescencji (<18 lat: 79,3%, 23/29). Najczęściej obserwowany czas opóźnienia między początkiem objawów a rozpoczęciem leczenia wynosił >1 do ≤ 5 lat (u 37,9% pacjentów), następnie >10 lat (20,7%) oraz >5 do ≤ 10 lat (17,2%).

Około połowa pacjentów otrzymywała leczenie przez >1 do ≤ 5 lat (48,3%, 14/29); łączna ekspozycja na leczenie wyniosła 69,0 osobolat (PY).

Przeżycie

W całej analizowanej populacji, mediana (zakres) wieku w chwili „ostatniej potwierdzonej obserwacji przy życiu” wynosiła 12,4 (1,6–74,9) roku w grupie leczonej oraz 19,0 (2,5–74,0) roku w grupie nieleczonej. Nie odnotowano zgonów w całej grupie leczonej (0/38); natomiast w grupie nieleczonej zmarło 58,0% pacjentów (40/69). Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu zgonowi (NNT), wynosiła 1,725.

Szacowana redukcja ryzyka zgonu związana z leczeniem wynosiła 85–93% (HR 0,067–0,147) dla czasu do zgonu liczonego od początku objawów TK2d oraz 75–91% (HR 0,091–0,251) dla czasu do zgonu liczonego od rozpoczęcia leczenia.

U pacjentów, u których objawy TK2d wystąpiły w wieku ≤ 12 lat, mediana (zakres) wieku w chwili „ostatniej potwierdzonej obserwacji przy życiu” wynosiła 8,4 (1,6–35,9) roku w grupie leczonej oraz 16,0 (2,5–53,0) roku w grupie nieleczonej. Nie odnotowano zgonów w grupie leczonej, natomiast w grupie nieleczonej zmarło 58,9% pacjentów (33/56). Szacowana redukcja ryzyka zgonu związana z leczeniem wynosiła 67–89% (HR 0,111–0,333) dla czasu do zgonu liczonego od początku objawów oraz 75–91% (HR 0,091–0,251) dla czasu do zgonu liczonego od rozpoczęcia leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Podsumowanie wyników dotyczących śmiertelności pacjentów w zależności od wieku początku objawów i statusu leczenia [Dominguez-Gonzalez 2025]

Wynik dotyczący śmiertelności	Pacjenci leczeni (n = 38) Populacja ogólna	Pacjenci nieleczeni (n = 69) Populacja ogólna	Pacjenci leczeni (n = 29) Początek objawów w wieku ≤12 lat	Pacjenci nieleczeni (n = 56) Początek objawów w wieku ≤12 lat
Zgłoszony zgon, n (%)	0	40 (58,0)	0	33 (58,9)
Wiek w chwili zgonu, lata				
n	0	40	0	33
Średnia (SD)	Nie dotyczy	13,21 (20; 98)	Nie dotyczy	4,15 (3; 30)
Mediana (zakres)	Nie dotyczy	3,50 (1,5; 70,0)	Nie dotyczy	3,00 (1,5; 16,0)
Q1, Q3	Nie dotyczy	2,00; 9,25	Nie dotyczy	1,91; 4,75
Brak zgłoszonego zgonu, n (%)	38 (100,0)	29 (42,0)	29 (100,0)	23 (41,1)
Wiek przy ostatniej potwierdzonej obserwacji przy życiu, lata				
n	38	29	29	23
Średnia (SD)	21,98 (21,06)	25,27 (19,67)	12,30 (9,87)	17,61 (13,00)
Mediana (zakres)	12,42 (1,6; 74,9)	19,00 (2,5; 74,0)	8,36 (1,6; 35,9)	16,00 (2,5; 53,0)
Q1, Q3	6,98; 31,93	9,00; 39,00	5,29; 14,78	8,00; 24,00

Kamienie milowe funkcji motorycznych

W całej leczzonej populacji 71,1% pacjentów (27/38) utraciło ≥1 kamień milowy, a 28,9% (11/38) utraciło ≥4 kamienie milowe przed rozpoczęciem leczenia. Ponad jedna czwarta pacjentów utraciła zdolność samodzielnego utrzymania głowy w pionie oraz samodzielnego siedzenia (w obu przypadkach 26,3%, 10/38). Niemal jedna trzecia utraciła zdolność stania bez asekuracji (29,4%, 10/34) lub chodzenia bez asekuracji (32,4%, 11/34), a ponad połowa utraciła zdolność biegania (69,2%, 18/26) i/lub wchodzenia po schodach bez pomocy (59,1%, 13/22). Tylko u jednego uczestnika doszło do odzyskania utraconego kamienia milowego bez leczenia (zdolność biegania). Wśród pacjentów, u których początek objawów wystąpił w wieku ≤12 lat, większość (75,9%, 22/29) utraciła ≥1 kamień milowy, tylko jeden pacjent odzyskał utracony kamień milowy przed rozpoczęciem leczenia.

Po rozpoczęciu leczenia w populacji ogólnej żaden z leczonych pacjentów nie utracił wcześniej osiągniętych kamieni milowych, a większość (65,4%, 17/26) odzyskała ≥1 kamień milowy utracony przed leczeniem. Najczęściej odzyskiwano zdolność samodzielnego utrzymania głowy w pionie (90,0%, 9/10), samodzielnego siedzenia (70,0%, 7/10) oraz stania z asekuracją (44,4%, 4/9). 1 Pacjenci leczeni z początkiem objawów w wieku ≤12 lat nie utracili żadnych kamieni milowych po rozpoczęciu leczenia, a 71,4% (15/21) odzyskało ≥1 kamień milowy utracony przed leczeniem.

Wspomaganie oddychania i żywienia

W populacji ogólnej połowa pacjentów (50,0%, 19/38) stosowała wspomaganie wentylacji przed rozpoczęciem leczenia, najczęściej w postaci wentylacji nieinwazyjnej (78,9%, 15/19). Dwoch pacjentów (10,5%) korzystających ze wspomagania wentylacji przed leczeniem zakończyło jego stosowanie po rozpoczęciu terapii.

Wśród pacjentów, którzy nie stosowali wspomagania wentylacji przed leczeniem, 2 osoby (10,5%) zaczęły je stosować po rozpoczęciu terapii (w obu przypadkach była to wentylacja nieinwazyjna). Łącznie po rozpoczęciu leczenia, 21 pacjentów (55,3%) stosowało wspomaganie wentylacji; w tej grupie u 5 pacjentów (23,8%) zapotrzebowanie na wsparcie zmniejszyło się o ≥4 godziny w porównaniu z okresem sprzed leczenia. U żadnego z leczonych pacjentów, którzy stosowali wspomaganie wentylacji w momencie rozpoczęcia terapii, nie było konieczności zwiększenia liczby godzin wspomagania wentylacji.

Łącznie 8 pacjentów (21,1%) z populacji ogólnej korzystało z dojelitowego dostępu żywieniowego (sondy) w chwili rozpoczęcia leczenia; u 3 z nich (37,5%) sondę usunięto po rozpoczęciu terapii z powodu poprawy dysfagii. Tylko u 1 pacjenta (3,4%) założono sondę po rozpoczęciu leczenia w celu umożliwienia uzupełniającego przyjmowania pokarmów drogą doustną.

Wśród leczonych pacjentów, u których objawy wystąpiły w wieku ≤12 lat, niemal połowa (48,3%, 14/29) korzystała ze wspomagania wentylacji przed rozpoczęciem leczenia. Spośród nich 71,4% (10/14) stosowało wentylację nieinwazyjną, a 2 osoby (14,3%) odstawiły wspomaganie wentylacji po rozpoczęciu terapii. Żaden pacjent, który nie korzystał ze wspomagania wentylacji przed leczeniem, nie zaczął go stosować w trakcie leczenia. Wśród 14 pacjentów (48,3%), którzy stosowali wspomaganie wentylacji po rozpoczęciu terapii, u 5 pacjentów (35,7%)

zapotrzebowanie na wsparcie wentylacyjne zmniejszyło się o ≥ 4 godziny w porównaniu z okresem sprzed leczenia. U żadnego z leczonych pacjentów, którzy korzystali ze wspomaganie wentylacji w momencie rozpoczęcia terapii, nie było konieczności zwiększenia liczby godzin wspomaganie wentylacji. 1

Przed rozpoczęciem leczenia 6 pacjentów (20,7%) z początkiem objawów w wieku ≤ 12 lat korzystało z sondy do żywienia dojelitowego; u 3 z nich (50,0%) sondę usunięto po rozpoczęciu terapii z powodu poprawy dysfagii. Tylko u 1 pacjenta (4,5%) założono sondę po rozpoczęciu leczenia w celu umożliwienia uzupełniającego przyjmowania pokarmów drogą doustną.

Badanie *Dominguez-Gonzalez 2019*

Populacja

Pięciu pacjentów (P1–P5) miało ciężką miopatię o wczesnym początku, zdefiniowaną jako: (1) początek objawów przed ukończeniem 24. miesiąca życia oraz (2) niemożność chodzenia, konieczność stosowania wentylacji mechanicznej (MV) lub oba te kryteria, występujące w ciągu 1 roku od początku objawów. Czterech z tych pięciu pacjentów wymagało wentylacji mechanicznej oraz żywienia dojelitowego. Dwóch z tych pacjentów nigdy nie było w stanie chodzić, natomiast pozostała trójka utraciła zdolność chodzenia przed rozpoczęciem leczenia. Wszyscy mieli niedowagę przed wdrożeniem terapii. Nie stwierdzano u nich encefalopatii ani zajęcia układuowego innego niż miopatia. Tę grupę porównano z dopasowaną historyczną grupą kontrolną obejmującą 44 opisanych pacjentów z TK2, którzy spełniali te same kryteria.

Pozostałych 11 pacjentów wykazywało wolniejszą progresję choroby. Trzech (27,3%) utraciło zdolność chodzenia w przebiegu choroby, natomiast ośmiu (72,7%) chodziło jeszcze w momencie rozpoczęcia leczenia. Wszyscy mieli dysfagię; pacjenci P12 i P14 wymagali żywienia dojelitowego. U większości pacjentów (60%) stwierdzano znaczną utratę masy ciała. Spośród 11 pacjentów 5 (45,5%) wymagało wentylacji mechanicznej (MV) średnio przez 11 godzin na dobę. W 4 przypadkach o późnym początku (P13–P16; początek objawów ≥ 12 lat) objawy oddechowe dominowały nad osłabieniem mięśni kończyn, a u dwóch osób (P14 i P15) konieczne było stosowanie MV w nocy, przy jedynie minimalnym osłabieniu mięśni kończyn.

Przeżycie i funkcje motoryczne u pacjentów z ciężką miopatią o wczesnym początku

W porównaniu z opublikowaną kohortą kontrolną pacjenci z ciężką miopatią o wczesnym początku leczenia w naszym badaniu wykazywali istotnie lepsze przeżycie po wystąpieniu objawów [$p = 0,0078$]. W historycznej grupie kontrolnej przeżycie co najmniej 2 lat od początku objawów dotyczyło 27,3% pacjentów (95%CI: 0,17; 0,45). W grupie leczonej przeżyli wszyscy pacjenci ($n = 5$).

Czas obserwacji po początku objawów wyniósł:

☐ zakres = 2,1–6,3 roku,

☐ średnia $\pm$ SD = 3,93 $\pm$ 1,66].

Wszyscy leczeni pacjenci z wczesnym początkiem choroby uzyskali klinicznie istotną poprawę funkcji motorycznych.

Ocena funkcji motorycznych

60minutowy test marszu (6MWT)

MWT wykonano u 8 pacjentów zdolnych do samodzielnego chodzenia przed rozpoczęciem leczenia oraz u 1 pacjenta (P11), który odzyskał zdolność chodzenia po 1 roku terapii. Dystans w 6MWT zwiększył się u wszystkich pacjentów z dostępną oceną wyjściową, z wyjątkiem 1 osoby (P7 – brak wyniku wyjściowego) [87,5% (7/8)].

U 6 pacjentów leczonych dłużej (18–36 miesięcy) obserwowano stopniową, długotrwałą poprawę. Średni przyrost dystansu po 6 miesiącach leczenia wyniósł 56 m (95%CI: –21,7; 113,7), a podczas ostatniej wizyty kontrolnej (po 12–36 miesiącach) 88,5 m (95%CI: –5,47; 171,5). Zaobserwowane przyrosty mogą mieć znaczenie kliniczne w świetle szacunków dla dystrofii mięśniowej Duchenne’a (DMD), gdzie średnia minimalna klinicznie istotna różnica (MCID) wynosi 28,5–31,7 m.

Największe poprawy dotyczyły pacjentów z niskim wyjściowym wynikiem 6MWT (<300 m; zakres 0–175 m). Po 6 miesiącach leczenia średni przyrost wyniósł: 146 m (95%CI: 133,3; 158,7), a po 12–36 miesiącach 171,9 m (95%CI: 84,5; 259,2). Natomiast pacjenci z wysokimi wyjściowymi dystansami 6MWT (≥ 300 m; zakres 386–530 m) wykazywali stabilny przebieg lub jedynie niewielką poprawę w trakcie terapii.

Dodatkowo 2 pacjentów z ciężką miopatią o wczesnym początku oraz 1 pacjent z początkiem choroby w dzieciństwie, którzy utracili zdolność chodzenia przed leczeniem, odzyskali samodzielne chodzenie w trakcie terapii. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach oceny motorycznej.

Klasyfikacja Egen (EK)

W grupie ciężkiej miopatii o wczesnym początku wynik EK był dostępny u 3 z 5 pacjentów. Średnia poprawa wyniku EK wyniosła: po 6 miesiącach leczenia 6 pkt (95%CI: -13,7; 25,7), po 12 miesiącach 17,3 pkt (95%CI: -3,8; 38,5) oraz po 18–36 miesiącach 23 pkt (95%CI: 7,9; 38,1)]. Wśród pacjentów z początkiem choroby >2. roku życia ocenę EK na początku i po 6 miesiącach leczenia uzyskano u 2 z 3 pacjentów niechodzących; odnotowano poprawę o 3 oraz 17 punktów. Zmiany te nie osiągnęły istotności statystycznej, jednak mogą mieć znaczenie kliniczne, biorąc pod uwagę szacunkową wartość 2,39 punktu jako zmianę odpowiadającą istotnym zmianom funkcjonalnym i globalnym u pacjentów ze SMA i DMD.

North Star Ambulatory Assessment

U jedynego pacjenta z grupy ciężkiej miopatii o wczesnym początku, który był w stanie wykonać NSAA, średni wynik poprawił się o 16 punktów po 12 miesiącach leczenia. W grupie 11 pacjentów z późniejszym początkiem choroby, ocenę NSAA wykonano u 5 pacjentów. W porównaniu z wartością wyjściową ich wyniki poprawiały się przy każdej kolejnej ocenie. Średnia poprawa wyniosła 1,6 pkt (95%CI: -0,6; 3,8) po 6 miesiącach oraz 6 pkt (95%CI: -2,1; 14,1) po 12–36 miesiącach leczenia. Poprawa ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

Zmiana średniego wyniku NSAA po 12–36 miesiącach może mieć znaczenie kliniczne po przekształceniu logitowym do skali 0–100: odpowiada to wzrostowi o 11,5 pkt, przy średniej wyjściowej 60,0 pkt i średniej po leczeniu = 74,5 pkt. Wartości te przekraczają szacowane minimalne istotne różnice [MID = 6,9–8,8 pkt] u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne'a (DMD).

Ocena funkcji oddechowych

Wentylacja mechaniczna

U 9 pacjentów konieczne było stosowanie wentylacji mechanicznej (MV) w punkcie wyjściowym. U jednego pacjenta (P3) udało się odstawić MV w ciągu 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Pozostali pacjenci wymagający nocnej MV pozostawali stabilni lub wykazywali częściową poprawę po 12 miesiącach terapii. U żadnego pacjenta nie zwiększono czasu MV. Nikt nie rozpoczął MV w trakcie leczenia. Nie odnotowano powikłań oddechowych, w tym zapaleń płuc.

FVC i MIP

Spośród 8 pacjentów, u których możliwa była ocena funkcji oddechowej, 7 miało niską wyjściową FVC (<80% wartości należnej). Po 6 miesiącach leczenia średnia zmiana FVC wyniosła +7,2% (95%CI: -3,2; 17,5). Po 12–36 miesiącach obserwowano niewielki spadek FVC, jednak średnio wartości pozostawały wyższe niż wyjściowo: +3,3% (95%CI: -0,4; 7,0). U 5 dorosłych pacjentów oceniono MIP. Po 6 miesiącach leczenia odnotowano średni wzrost +5,6% (95%CI: -18,3; 29,5), który utrzymywał się po 12–36 miesiącach. Żadna z powyższych zależności nie osiągnęła istotności statystycznej.

Ocena żywienia

Masa ciała/BMI i żywienie dojelitowe

W grupie pacjentów z ciężką postacią TK2d o wczesnym początku, BMI oraz percentyl masy ciała zwiększały się stopniowo wraz z wydłużaniem leczenia. Ostatecznie wartości znormalizowały się u 4 z 5 pacjentów (80,0%). Spośród 3 pacjentów wymagających żywienia dojelitowego w punkcie wyjściowym, 2 (P1 i P3) trwale odstawiło żywienie dojelitowe po 18 i 36 miesiącach leczenia.

W grupie późniejszego początku (n = 11) uzyskano dane o masie ciała u 10 pacjentów. Spośród 6 pacjentów z niedowagą na początku, 5 przybrało na masie (83,0%), a u 4 doszło do normalizacji po 6–36 miesiącach leczenia (67,0%). 2 pacjenci, którzy wymagali żywienia dojelitowego przed leczeniem, po 6 miesiącach terapii przeszli na wyłączne żywienie doustne.

Poziom Kinazy kreatynowej (CK)

U 4 z 16 pacjentów wartości wyjściowe CK były 5–10-krotnie powyżej normy; u wszystkich tych pacjentów doszło do normalizacji po 6 miesiącach leczenia (25,0%). Pozostałe 12 przypadków miało wyjściowo wartości CK prawidłowe lub umiarkowanie podwyższone (2–3-krotnie powyżej normy) i w trakcie leczenia nie obserwowano zmian.

Growth Differentiation Factor 15 (GDF15)

Wyjściowe stężenia GDF-15 w surowicy były podwyższone powyżej górnej granicy normy (550 pg/ml) u wszystkich 7 badanych pacjentów (100,0%). Najwyższe wartości obserwowano u pacjentów P2 i P5 z ciężką postacią o wczesnym początku, następnie u P12 z początkiem choroby w dzieciństwie; u pacjentów z późnym początkiem choroby stwierdzano bardziej umiarkowane wzrosty. W każdym przypadku stężenie GDF-15 zmniejszało się w okresie 4–33 miesięcy leczenia. Wartości prawidłowe uzyskano u 3 z 7 pacjentów (42,9%). U pozostałych 4 pacjentów stężenia GDF-15 obniżyły się 1,5–12-krotnie.

Bezpieczeństwo

Badanie rejestracyjne MT-1621-10 Dominguez-Gonzalez 2025

U większości uczestników badania zastosowano ostatecznie łączną dawkę dobową 800 mg/kg/dobę (400 mg/kg/dobę każdego składnika): w populacji ogólnej 68,4% (26/38), a w podgrupie z początkiem objawów ≤12 lat 75,9% (22/29).

Większość pacjentów leczonych miała ≥1 TEAE: w populacji ogólnej 94,7% (36/38) oraz w podgrupie z początkiem objawów ≤12 lat 93,1% (27/29). TEAE uznane za związane z leczeniem wystąpiły łącznie u 76,3% (29/38) pacjentów i najczęściej (tj. u >5% pacjentów) dotyczyły przewodu pokarmowego. Większość TEAE miała nasilenie łagodne: w populacji ogólnej 194/307 zdarzeń (63,2%), a w podgrupie z początkiem objawów ≤12 lat 166/256 zdarzeń (64,8%). Dwóch uczestników (5,3%) przerwało leczenie z powodu TEAE.

Najczęstszym TEAE była biegunka (populacja ogólna: 68,4%, 26/38; podgrupa ≤12 lat: 62,1%, 18/29), którą lekarz prowadzący sklasyfikował jako związaną z leczeniem. Zdarzenia te były łagodne lub umiarkowane i – jeśli było to potrzebne – postępowano poprzez zmniejszenie dawki oraz wydłużenie okresu leczenia mniejszą dawką przed ponownym zwiększeniem do dawki podtrzymującej. Drugim najczęściej zgłaszanym TEAE był wzrost aktywności kinazy kreatynowej (CK) we krwi (populacja ogólna: 23,7%, 9/38; podgrupa ≤12 lat: 27,6%, 8/29); lekarz uznał go za związany z leczeniem u 1 pacjenta. U pozostałych 8 pacjentów wzrost CK nie został uznany przez badacza za związany z leczeniem, a ogólnie poziomy CK w populacji leczonej po rozpoczęciu terapii obniżały się względem wartości wyjściowych.

Inne TEAE obejmowały: gorączkę (populacja ogólna: 15,8%, 6/38; podgrupa ≤12 lat: 20,7%, 6/29), którą we wszystkich przypadkach sklasyfikowano jako niezwiązaną z leczeniem; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (populacja ogólna: 15,8%, 6/38; podgrupa ≤12 lat: 17,2%, 5/29) – uznane za związane z leczeniem u 5 pacjentów; oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) (populacja ogólna: 13,2%, 5/38; podgrupa ≤12 lat: 13,8%, 4/29) – sklasyfikowane jako związane z leczeniem u 4 pacjentów. Podwyższone aktywności enzymów wątrobowych po leczeniu były u tych uczestników bezobjawowe i niepoważne. Większość wzrostów transaminaz (ALT: 5/6 [83,3%], AST: 4/5 [80,0%]) miała łagodne nasilenie, zazwyczaj ≤3× górna granica normy (ULN), była przemijająca, nie współwystępowała ze wzrostem bilirubiny całkowitej i nie ograniczała leczenia. Ogólnie nie obserwowano klinicznie istotnych zmian transaminaz ani bilirubiny w czasie po rozpoczęciu terapii pirymidynowymi nukleozydami/nukleotydami.

Dwóch uczestników z początkiem objawów TK2d >12 lat i wiekiem przy pierwszym leczeniu ≥18 lat przerwało leczenie z powodu TEAE (odpowiednio: zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych). Oba zdarzenia były niepoważne, miały stopień 1 i – zdaniem badacza – były związane z leczeniem. Lek odstawiono, a zdarzenia w obu przypadkach ustąpiły. Po ponownym włączeniu leczenia w zmniejszonej dawce u obu pacjentów ponownie doszło do wzrostu transaminaz po około 1 miesiącu, co skutkowało trwałym odstawieniem badanego leczenia. W obu przypadkach istniały czynniki zakłócające, w tym wywiad podwyższonych wartości ALT i AST. Nie zgłoszono przypadków polekowego uszkodzenia wątroby ani zdarzeń spełniających kryteria prawa Hy'ego.

Co najmniej jedno poważne TEAE odnotowano u 36,8% (14/38) pacjentów w populacji ogólnej oraz u 37,9% (11/29) pacjentów z początkiem objawów ≤12 lat. Spośród tych zdarzeń cztery zgłaszano u więcej niż jednego uczestnika badania, przy czym żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem. Nie stwierdzono również klinicznie istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, parametrach życiowych ani w badaniu przedmiotowym u pacjentów leczonych.

Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Podsumowanie TEAE występujących u ≥5% pacjentów leczonych [Dominguez-Gonzalez 2025]

Zdarzenie / kategoria	Wszyscy pacjenci leczeni (n = 38)	Pacjenci leczeni z początkiem objawów TK2d w wieku ≤12 lat (n = 29)
Ostatecznie zalecona dawka, mg/kg/dobę, a n (%)		
80	1 (2,6)	0
200	1 (2,6)	0
240	1 (2,6)	1 (3,4)
250	1 (2,6)	0
260	2 (5,3)	2 (6,9)
300	2 (5,3)	2 (6,9)
320	1 (2,6)	0
330	1 (2,6)	1 (3,4)
350	1 (2,6)	1 (3,4)
364	1 (2,6)	0
400	26 (68,4)	22 (75,9)
Pacjenci z ≥1 TEAE, n (%)	36 (94,7)	27 (93,1)
Pacjenci ze zdarzeniem TEAE, n (%)		
Biegunka	26 (68,4)	18 (62,1)
Zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi	9 (23,7)	8 (27,6)
Gorączka	6 (15,8)	6 (20,7)
Zwiększona aktywność ALT	6 (15,8)	5 (17,2)
Zwiększona aktywność AST	5 (13,2)	4 (13,8)
Dysfagia	5 (13,2)	3 (10,3)
Oslabienie mięśni	5 (13,2)	3 (10,3)
Kaszel	4 (10,5)	4 (13,8)
Objawy grypopodobne	4 (10,5)	4 (13,8)
Zapalenie płuc	4 (10,5)	3 (10,3)
Wymioty	4 (10,5)	4 (13,8)
Ból brzucha	3 (7,9)	3 (10,3)
Zwiększona luka anionowa	3 (7,9)	3 (10,3)
Zwiększone stężenie kwasu mlekowego we krwi	3 (7,9)	3 (10,3)
Dysfonia	3 (7,9)	2 (6,9)
Złamanie kości udowej	3 (7,9)	3 (10,3)
Choroba refluksowa przełyku	3 (7,9)	2 (6,9)
Hipowentylacja	3 (7,9)	1 (3,4)
Restrukcyjna choroba płuc	3 (7,9)	1 (3,4)
Skolioza	3 (7,9)	3 (10,3)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3 (7,9)	3 (10,3)
Nieprawidłowości w badaniu moczu	3 (7,9)	3 (10,3)
Zwiększona liczba bazofilów	2 (5,3)	2 (6,9)
Zwiększone stężenie mocznika we krwi	2 (5,3)	2 (6,9)
Zapalenie oskrzeli	2 (5,3)	2 (6,9)
Zmniejszone stężenie dwutlenku węgla	2 (5,3)	2 (6,9)
Przewlekła niewydolność oddechowa	2 (5,3)	2 (6,9)
Duszność	2 (5,3)	2 (6,9)
Grypa	2 (5,3)	2 (6,9)
Nieprawidłowa morfologia limfocytów	2 (5,3)	2 (6,9)
Kamica nerkowa	2 (5,3)	2 (6,9)
Osteoporoza	2 (5,3)	2 (6,9)
Zwiększona liczba płytek krwi	2 (5,3)	2 (6,9)

Nieprawidłowa morfologia płytek krwi	2 (5,3)	2 (6,9)
Wysypka	2 (5,3)	2 (6,9)
Zakażenie dróg oddechowych	2 (5,3)	2 (6,9)
Katar	2 (5,3)	2 (6,9)
Zwiększony ciężar właściwy moczu	2 (5,3)	2 (6,9)
Obecność ciał ketonowych w moczu	2 (5,3)	2 (6,9)
Ból głowy	2 (5,3)	1 (3,4)
Niedowład nerwu twarowego	2 (5,3)	0
Pacjenci z ≥ 1 poważnym TEAE, n (%)	14 (36,8)	11 (37,9)
Przewlekła niewydolność oddechowa (poważne TEAE)	2 (5,3)	2 (6,9)
Złamanie kości udowej (poważne TEAE)	2 (5,3)	2 (6,9)
Zapalenie płuc (poważne TEAE)	2 (5,3)	1 (3,4)
Restrukcyjna choroba płuc (poważne TEAE)	2 (5,3)	0

Dominguez-Gonzalez 2019

Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem u żadnego pacjenta. Badania laboratoryjne wykonywane w ramach monitorowania bezpieczeństwa oraz zapis EKG były prawidłowe we wszystkich przypadkach.

Jedynym działaniem niepożądanym uznanym za związane z lekiem była biegunka. Wystąpiła u 8 pacjentów (50,0%). Miała charakter zależny od dawki i w większości przypadków była przemijająca. Nie powodowała konieczności przerwania leczenia u żadnego pacjenta. W celu jej eliminacji modyfikowano dawki lub schemat podawania leku. Biegunka uniemożliwiła u 2 pacjentów (P12 i P13) osiągnięcie zalecanej dawki 400 mg/kg mc./dobę (12,5%). U jednego pacjenta wystąpił łagodny i przemijający ból brzucha.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjenta P14 stwierdzano podwyższone aktywności transaminaz (około 10× powyżej górnej granicy normy), przypisywane niedoborowi TK2. Po 1 roku leczenia dC + dT wartości te uległy normalizacji.

6.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Kygevvi (EMA)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych (MT-1621-101 i TK0102) z udziałem 50 pacjentów, którzy byli narażeni na działanie leku KYGEVVI przez okres wynoszący średnio 78,2 miesiąca (min. 4, maks. 157), przy medianie dawki podtrzymującej wynoszącej 387,2 mg/kg mc./dobę doksetycyny i 387,2 mg/kg mc./dobę doksrybtyminy (min. 170; maks. 400).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (86%), wymioty (28%), bóle brzucha (w tym bóle w nadbrzuszu) (26%).

Tabela 8. Wykaz działań niepożądanych

Klasa układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Biegunka, Wymioty, Ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak biegunka, wymioty i ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu) są działaniami niepożądanymi zgłaszanymi bardzo często podczas leczenia doksetycyną i doksrybtyminą. W zbiorczej populacji objętej badaniem dotyczącym bezpieczeństwa u 37 z 50 uczestników (74%) wystąpiła biegunka wkrótce po rozpoczęciu leczenia (<3 miesiące). Większość przypadków biegunki miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i na ogół ustępowała samoistnie lub po tymczasowym zmniejszeniu dawki. Spośród 133 przypadków biegunki, 12% (16/133) wymagało zmniejszenia dawki, a średni czas trwania redukcji dawki wyniósł 80 dni (Q1, Q3 = 33,0, 201,5). Żaden z 50 uczestników nie przerwał udziału w badaniu z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych w tym biegunki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do krajowego systemu zgłaszania.

6.5. Podsumowanie

Do niniejszego opracowania włączono:

- ❑ Badania rejestracyjne: Dominguez-Gonzalez 2025 i TK0102;
- ❑ Badanie retrospektywne: Domínguez-González 2019

Dominguez-Gonzalez 2025

W ramach badania przeanalizowano dokumentację medyczną dzieci i dorosłych z TK2d otrzymujących pirymidynowe nukleozydy lub nukleotydy (≤ 800 mg/kg mc./dobę deoksycytyny i deoksytymidyny lub ich monofosforanów) z ośrodków klinicznych na całym świecie. Zebrane dane obejmowały charakterystykę wyjściową, wywiad medyczny, wyniki związane z przebiegiem choroby oraz bezpieczeństwo leczenia. W celu oceny potencjalnej korzyści w zakresie przeżycia porównano pacjentów leczonych z nieleczoną grupą kontrolną pacjentów z TK2d wyodrębnioną na podstawie piśmiennictwa.

Wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne były porównywalne między pacjentami leczonymi ($n = 38$) i nieleczonymi ($n = 69$). Wśród pacjentów leczonych (55,3% mężczyzn; 44,7% kobiet) mediana wieku wystąpienia objawów TK2d wynosiła 2,46 roku. Nie odnotowano zgonów w grupie leczonej (0/38), natomiast w grupie nieleczonej zmarło 58% pacjentów (40/69).

Dla czasu do zgonu liczonego od początku objawów TK2d lub od rozpoczęcia leczenia pacjenci leczeni mieli mniejsze ryzyko zgonu niż pacjenci nieleczeni: redukcja ryzyka = 85–93%, HR = 0,067–0,147] oraz odpowiednio redukcja ryzyka = 75–91%, HR = 0,091–0,251.

Przed leczeniem 71,1% pacjentów (27/38) utraciło ≥ 1 kamień milowy rozwoju ruchowego, a 3,7% (1/27) odzyskało kamień milowy. W trakcie leczenia żaden pacjent nie utracił kamieni milowych, natomiast 65,4% (17/26) odzyskało ≥ 1 . U 28,6% leczonych pacjentów (6/21) odnotowano skrócenie czasu stosowania wsparcia wentylacyjnego, a u żadnego (0/21) czas ten nie uległ wydłużeniu. Spośród 8 pacjentów korzystających ze wsparcia żywieniowego w momencie rozpoczęcia leczenia, 3 zakończyło jego stosowanie.

Większość TEAE miała nasilenie łagodne (63,2%) i nie prowadziła do przerwania terapii. Żadne poważne TEAE występujące u więcej niż jednego pacjenta nie zostało uznane za związane z leczeniem. Wyniki u pacjentów z początkiem objawów TK2d w wieku ≤ 12 lat ($n = 29$) były zbliżone do obserwowanych w całej grupie

Domínguez-González 2019

W badaniu, w ramach programów „compassionate use” stosowano monofosforany deoksynukleozydów i deoksynukleozydy u 16 pacjentów z genetycznie potwierdzonym niedoborem TK2.

U 5 pacjentów z wczesnym początkiem i ciężkim przebiegiem choroby przeżycie oraz funkcje motoryczne były lepsze niż w historycznej grupie pacjentów nieleczonych. U 11 pacjentów z początkiem choroby w dzieciństwie lub w wieku dorosłym parametry kliniczne uległy stabilizacji lub poprawie.

Spośród 8 pacjentów niechodzących w punkcie wyjściowym 3 odzyskało zdolność chodzenia w trakcie terapii (37,5%). Spośród 5 pacjentów wymagających żywienia dojelitowego 4 odstawiło zgłębnik/sondę żywieniową (80,0%). Spośród 9 pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej 1 uzyskał możliwość samodzielnego oddychania (11,1%).

W skalach funkcji motorycznych obserwowano poprawę:

- ❑ w 6-minutowym teście marszu (6MWT) u 7 z 8 badanych (87,5%);
- ❑ w Egen Klassifikation (EK) u 2 z 3 badanych (66,7%);
- ❑ w North Star Ambulatory Assessment (NSAA) u wszystkich 5 ocenianych pacjentów.

Wyjściowo podwyższone stężenia GDF-15 w surowicy zmniejszyły się w trakcie leczenia u wszystkich 7 badanych pacjentów.

Działaniem niepożądanym obserwowanym u 8 z 16 pacjentów była biegunka zależna od dawki, niewymagająca odstawienia leczenia [odsetek = 50,0% (8/16)].

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ, oceniany produkt leczniczy nie był wcześniej sprowadzany do Polski w ramach importu docelowego.

W ramach uzupełnienia zlecenia, MZ przedstawiło Agencji informacji na temat ceny: 16 438,5\$. Uwzględniona w obliczeniach BIA cena wynosi:

- ☐ Kygevv (doxycitine and doxiribitine) 2g + 2g, 30 saszetek: 59 841,07 PLN (16 438,5\$ kurs NBP z 05.05.2026: 3,6403 PLN/\$), cena za 1 saszetkę 1 994,70 PLN.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie treści przedmiotowego zlecenia oraz opinii ekspertów klinicznych i wynosi: 1

Dawkowanie leku Kygevv jest uzależnione od masy ciała pacjenta. W ramach obliczeń uwzględniono 3 warianty masy ciała pacjenta: ~10, ~2- oraz ~40 kg. Dawkowanie leku przyjęto na podstawie ChPL Kygevv.

Obliczenia przeprowadzono dla 2 letniego horyzontu czasowego. W obliczeniach przyjęto, że rok ma 365 dni.

Tabela 9. Założenia dotyczące zużycia Kygevv

Masa pacjenta	Zalecana dawka dobową (saszetki)		
	Początkowa (do 14 dnia)	Pośrednia (do 28 dnia)	Podtrzymująca
9,0-10,4 kg	1	2	2
19,0-20,9kg	2	3	4
38,0-41,9kg	3	5	8

Szczegółowe wyniki oszacowań przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 10. Wyniki oszacowań wpływu na budżet finansowania Ł Kygevv w 2 rocznym horyzoncie czasowym.

Masa ciała pacjenta	1 rok [mln PLN]	2 rok [mln PLN]	Suma [mln PLN]
9,0-10,4 kg	1,35	1,46	2,80
19,0-20,9kg	2,70	2,91	5,61
38,0-41,9kg	5,39	5,82	11,22

Prognozowane wydatki na finansowanie Kygevv 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).

8. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 05.02.2026, znak PLD.45340.121.2026.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 05.02.2026) Minister Zdrowia 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 2025 r., poz. 907 z późn. zm) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- ❑ Kygevvi (doxycitine and doxiribtimine) proszek do sporządzania roztworu doustnego w saszetce, 2 g + 2 g;

we wskazaniu: deficyt kinazy tymidynowej 2.

Produkt leczniczy Kygevvi nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

MZ nie przekazało informacji na temat ceny wnioskowanego opakowania leku. Do tej pory lek nie był przez MZ sprowadzany

Wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych 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.

Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 2 opinie, od:

- ❑ Prof. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska - Konsultant Krajowa w dz. Pediatrii Metabolicznej
- ❑ dr hab. n. med. Dariusz Rokicki - Kierownik Poradni Chorób Metabolicznych, Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka".

Pan Profesor Dariusz Rokicki, wskazał, że lek powinien być dostępny, natomiast Pani Profesor Jolanta Sykut-Cegielska wskazała, że nie ma własnych doświadczeń ze stosowaniem tego leku. W obu opiniach wskazano, iż aktualnie nie są dostępne żadne inne aktywne metody terapii pacjentów z TK2D. Stosuje się jedynie terapie objawowe.

Wskazanie dowodów naukowych

Do niniejszego opracowania włączono:

- ❑ Badania rejestracyjne: Domínguez-Gonzalez 2025 i TK0102;
- ❑ Badanie retrospektywne: 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 nieleczonej pozyskanej z piśmiennictwa.

W szczególności obserwowano sygnał poprawy w zakresie przeżycia oraz 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 w danych historycznych 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 (m.in. GDF-15). 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.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ, oceniany produkt leczniczy nie był wcześniej sprowadzany do Polski w ramach importu docelowego.

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

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).

Uwagi dodatkowe

brak

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Dominguez-Gonzalez 2025	Cristina Dominguez-Gonzalez, Carl Chiang, Anny-Odile Colson; Pyrimidine Nucleos(t)ide Therapy in Patients With Thymidine Kinase 2 Deficiency A Multicenter Retrospective Chart Review Study; Neurology 2025;105:e213908. doi:10.1212/WNL.0000000000213908
Dominguez-Gonzalez 2019	Cristina Domínguez-González, Marcos Madruga-Garrido, Fabiola Mavillard; Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2–Deficient Myopathy; Ann Neurol. 2019 August ; 86(2): 293–303. doi:10.1002/ana.25506

Rekomendacje kliniczne

NHS 2026	https://mitochondrial-disease.nhs.uk/professional-area/care-guidelines/
Parikh 2015	Sumit Parikh, Amy Goldstein, Mary Kay Koenig; Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society; Genetics in Medicine Volume 17, Issue 9, September 2015, Pages 689-701
Parikh 2017	Sumit Parikh, Amy Goldstein, Amel Karaa; Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society; Genetics in Medicine Volume 19, Issue 12, December 2017, Pages 1380-1397
Wang 2018	Wang J, El-Hattab AW, Wong LJC. TK2-Related Mitochondrial DNA Maintenance Defect, Myopathic Form. 2012 Dec 6 [Updated 2018 Jul 26]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews

Pozostałe publikacje

ChPL Kygevv	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kygevv-epar-product-information_pl.pdf
-------------	---

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 09.04.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
7	((doxribtimin*[Title/Abstract]) AND (doxecitin*[Title/Abstract])) OR (Kygeevi[Title/Abstract])	5
6	(doxribtimin*[Title/Abstract]) AND (doxecitin*[Title/Abstract])	5
5	doxribtimin*[Title/Abstract]	5
4	doxecitin*[Title/Abstract]	5
2	"doxecitine and doxribtimine drug combination" [Supplementary Concept] - Schema: all	0
1	Kygeevi[Title/Abstract]	1

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase (data wyszukiwania: 09.04.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Kygeevi.af.	2
2	"doxecitin*".ab,hw,kf,ti.	4404
3	"doxribtimin*".ab,hw,kf,ti.	14308
4	2 and 3	308
5	1 or 4	308
6	Thymidine Kinase 2 Deficiency.ab,hw,kf,ti.	65
7	"Thymidin*".ab,hw,kf,ti.	49879
8	Kinase.ab,hw,kf,ti.	1362413
9	"Deficienc*".ab,hw,kf,ti.	913186
10	7 and 8 and 9	698
11	6 or 10	698
12	5 and 11	24