



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 62/2026 z dnia 11 maja 2026 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Kygevvi (doxecitine and doxribtimine) we wskazaniu:
deficyt kinazy tymidynowej 2

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Kygevvi (doxecitine and doxribtimine) proszek do sporządzania roztworu doustnego w saszetce, 2 g + 2 g; we wskazaniu: deficyt kinazy tymidynowej 2.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 05.02.2026, znak PLD.45340.121.2026.1.AD 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 doxribtimine) 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. Cena wnioskowanego opakowania leku to 16 438,5 \$. Do tej pory lek nie był sprowadzany przez Ministerstwo Zdrowia.

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. 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.

Dawkowanie produktu leczniczego KYGEVVI ustala się na podstawie masy ciała pacjenta i 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.

Szacuje się, że częstość występowania choroby 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).

Aktualnie nie istnieją alternatywne względem Kygevvii, aktywne sposoby leczenia TK2D. 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 Kygevvii (doxecitine/doxribtimine) 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.

Pozwolenie na dopuszczenie tego produktu leczniczego do obrotu (30.01.2026 r. [EMA/CHMP/384297/2025]) wydano w „wyjątkowych okolicznościach”.

Dowody naukowe

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.

W badaniach rejestracyjnych (Domínguez-González 2025) 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. 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 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.

Problem ekonomiczny

Oceniany produkt leczniczy nie był wcześniej sprowadzany do Polski w ramach importu docelowego. Prognozowane wydatki na finansowanie Kygevi 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).

Główne argumenty decyzji:

- *Brak długoterminowych danych z badań klinicznych;*
- *Terapia poza aktualnymi rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi;*
- *Wysoki koszt terapii;*

Uwaga Rady

Rada sugeruje złożenie wniosku refundacyjnego dla tego preparatu.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 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.), z uwzględnieniem opracowania: nr OTAD.414.1.2026 „Kygeevi (doxectine and doxribtimine) we wskazaniu: deficyt kinazy tymidynowej 2”; data ukończenia: 7 maja 2026 r.