



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Kygevvi

Parere favorevole per il trattamento della carenza di timidina chinasi 2

Autore: Consiglia Riccardi
Revisore: Gloria Ravegnini

Febbraio 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha espresso parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanza eccezionali per il medicinale Kygevvi (doxecitina/doxribtimina) indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da deficit di timidina chinasi 2 (TK2d) con esordio dei sintomi entro i 12 anni di età.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Kygevvi è una combinazione di due nucleosidi pirimidinici (doxecitina e doxribtimina) che, una volta incorporati nel DNA mitocondriale del muscolo scheletrico, contribuiscono al ripristino del numero di copie della timidina chinasi 2 (TK2), determinando un miglioramento della funzionalità muscolare nei pazienti affetti da deficit di TK2 (TK2d). L'incremento della disponibilità di nucleosidi attivi è, infatti, volto a compensare la ridotta attività enzimatica dell'enzima, con il potenziale di rallentare la progressione della malattia e ridurre la perdita di traguardi motori, favorendone in alcuni casi il recupero [12]. Il farmaco sarà disponibile sotto forma di polvere per soluzione orale.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è stata raccomandata in circostanze eccezionali, poiché, a causa della rarità della TK2d, non è stato possibile per il richiedente fornire dati completi sull'efficacia e la sicurezza del medicinale nelle normali condizioni d'uso. Kygevvi, riconosciuto come farmaco orfano, è stato, inoltre, sviluppato con il supporto del programma PRIME (*PRiority MEDicines*) dell'EMA, riservato a terapie innovative con potenziale rilevanza nel rispondere a bisogni clinici insoddisfatti.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La TK2d è una malattia mitocondriale genetica ultra-rara e potenzialmente letale, caratterizzata da progressiva e severa debolezza muscolare. È causata da mutazioni del gene *TK2*, responsabile della codifica dell'enzima TK2, essenziale per la sintesi e il mantenimento del DNA mitocondriale; il conseguente deficit enzimatico compromette la funzionalità mitocondriale e riduce la capacità delle cellule muscolari di produrre energia a sufficienza, determinando una miopatia progressiva con perdita delle funzioni motorie, difficoltà respiratorie e riduzione dell'aspettativa di vita. L'esordio clinico si manifesta tipicamente nella prima infanzia: lo sviluppo motorio iniziale può essere normale, ma la progressiva debolezza muscolare conduce alla perdita di capacità motorie quali stare in piedi, camminare, alimentarsi e parlare. L'indebolimento dei muscoli respiratori rende frequentemente necessario il ricorso alla ventilazione meccanica e l'insufficienza respiratoria rappresenta la principale causa di morte, spesso in età pediatrica. In alcuni casi si osserva anche un coinvolgimento dei muscoli oculari, con conseguente oftalmoplegia esterna progressiva e ptosi palpebrale. Inoltre, sebbene il coinvolgimento sia prevalentemente muscolare, possono anche verificarsi casi di epatomegalia, convulsioni e ipoacusia neurosensoriale. La prognosi è particolarmente severa nei pazienti con esordio entro i 12 anni, che presentano un elevato rischio di morte prematura, generalmente entro tre anni dall'inizio dei sintomi [3-4].

Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili si limitano esclusivamente a misure di supporto come la nutrizione tramite sondino nasogastrico, fisioterapia ed assistenza respiratoria tramite ventilazione meccanica; pertanto, se approvato, Kygevvi diventerebbe il primo e unico trattamento autorizzato nell'Unione Europea per questa malattia mitocondriale ultra-rara [2].

Dati di efficacia e sicurezza della nuova specialità medicinale

Il parere positivo del CHMP si basa sui dati aggregati di uno studio retrospettivo di revisione di cartelle cliniche e di uno studio clinico prospettico di fase 2 in aperto a braccio singolo, condotti in pazienti con TK2d geneticamente confermata e con età di insorgenza dei sintomi ≤12 anni trattati

con doxexitina e doxribtimina. Questi studi hanno indagato l'impatto del trattamento su esiti funzionali rilevanti, come il mantenimento delle tappe motorie, il bisogno di supporto ventilatorio e nutrizionale, e sulla sopravvivenza, confrontata con un gruppo di controllo esterno.

In particolare, l'84% dei pazienti trattati ha recuperato una o più tappe motorie, suggerendo un miglioramento della funzione motoria indotto dal farmaco e un potenziale impatto favorevole sulla storia naturale della malattia.

Il profilo di sicurezza osservato nei due studi è risultato favorevole, con eventi avversi prevalentemente di natura gastrointestinale, tra cui diarrea, vomito e dolore addominale, generalmente di intensità lieve o moderata [5].

L'EMA ha richiesto la conduzione di uno studio aggiuntivo volto a confermarne il profilo di sicurezza ed efficacia.

Bibliografia

1. [EMA. Kygevvvi – EPAR - Summary of opinion](#)
2. [EMA. News – First treatment for rare thymidine kinase 2 deficiency](#)
3. Berardo, Andres et al. Advances in Thymidine Kinase 2 Deficiency: Clinical Aspects, Translational Progress, and Emerging Therapies." Journal of neuromuscular diseases vol. 9,2 (2022): 225-235. doi:10.3233/JND-210786
4. [National Institute of Health – TK2-related mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form](#)
5. [ClinicalTrials.gov. – NCT03701568](#)