INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-485/V1/30102026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de doxecitina/doxribtimina (Kygevvi®) para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con deficiencia de timidina quinasa 2 (TK2d) confirmada genéticamente con una edad de inicio de los síntomas igual o anterior a los 12 años

Fecha de publicación: 30 de octubre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 3
3.- Discusión 3
4.- Conclusión 8
5.- Grupo de expertos 9
6.- Referencias 10

1.- Introducción

El Síndrome de depleción y deleción del ADN mitocondrial (MDDS, *por sus siglas en inglés*) abarca trastornos clínica y genéticamente heterogéneos, asociados a la reducción del número de copias de ADN mitocondrial (ADNmt) en los tejidos, lo que conlleva una síntesis insuficiente de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM) y, en última instancia, una reducción de la producción de energía celular. Este defecto en el mantenimiento del ADNmt conduce a alteraciones de la fosforilación oxidativa y al desarrollo de enfermedad mitocondrial, especialmente en tejidos con elevadas demandas energéticas como el músculo esquelético (1,2).

La prevalencia estimada del síndrome de depleción del ADN mitocondrial (MDDS), forma miopática, es <1 en 1.000.000 (3). Asimismo, una revisión bibliográfica reciente estimó una prevalencia de deficiencia de timidina quinasa 2 (TK2d) de 1,64 casos por millón de habitantes (4). Según los datos disponibles, la mayoría de los pacientes presentan inicio de los síntomas en edades pediátricas, el 84 % de los pacientes descritos por Wang et al. (5) iniciaron la enfermedad entre los 0 y los 4 años y el 84,4 % de los pacientes incluidos en la cohorte de Garone et al. (6) presentaron síntomas antes de los 12 años de edad.

El MDDS se clasifica en subtipos según el órgano principal afectado y la presentación clínica, cada uno vinculado a defectos genéticos específicos que afectan al mantenimiento del ADNmt. Habitualmente se clasifica como miopático, encefalomiopático, hepatocerebral o neurogastrointestinal. La forma miopática está causada por mutaciones en el gen nuclear TK2 y suele manifestarse antes de los 12 años con debilidad muscular proximal progresiva y retraso o pérdida de los hitos del desarrollo motor grueso (2). La afectación muscular constituye la manifestación principal de la

enfermedad, aunque pueden observarse manifestaciones extramusculares de gravedad variable dependiendo de la edad de inicio (1).

El gen TK2 codifica la timidina quinasa 2 (TK2), una proteína de la matriz mitocondrial que fosforila los nucleósidos de pirimidina timidina y desoxicitidina para generar desoxitimidina monofosfato (dTMP) y desoxicitidina monofosfato (dCMP), los cuales, a su vez, se convierten en desoxirribonucleósido trifosfatos (dNTP), necesarios para la síntesis del ADN mitocondrial (ADNmt). Las mutaciones en TK2 alteran las vías mitocondriales de recuperación de nucleósidos/nucleótidos, necesarias para la síntesis de desoxirribonucleósido trifosfato (dNTP) (2).

La deficiencia de TK2 se diagnostica basándose en una historia clínica detallada, un examen físico y pruebas de laboratorio y genéticas (1). Entre los hallazgos de laboratorio más frecuentes se encuentran la elevación de creatina quinasa (CK), lactato y transaminasas. La biopsia muscular puede revelar fibras rojo-rasgadas (*ragged-red fibers*), fibras deficientes en citocromo c oxidasa y disminución del contenido de ADNmt, mientras que la electromiografía suele mostrar hallazgos compatibles con miopatía. La confirmación diagnóstica se establece mediante la identificación de variantes patogénicas bialélicas en el gen TK2 (1,7,8).

La presentación clínica de la TK2d varía en función de la edad de inicio de los síntomas. Actualmente se considera que la enfermedad constituye un espectro clínico continuo cuya gravedad y velocidad de progresión se correlacionan estrechamente con la edad de inicio. La edad de inicio es el principal factor pronóstico descrito en la historia natural de la enfermedad (5,6). En pacientes con inicio de los síntomas antes de los 2 años de edad, el cuadro clínico suele incluir hipotonía, debilidad muscular rápidamente progresiva, pérdida de habilidades motoras previamente adquiridas, deterioro respiratorio, dismotilidad gastrointestinal y retraso del crecimiento (2). Hasta un tercio de estos pacientes presenta afectación extramuscular, incluyendo encefalopatía, convulsiones, deterioro cognitivo, pérdida auditiva neurosensorial o cardiomiopatía. La evolución suele ser rápida y la insuficiencia respiratoria constituye la principal causa de morbimortalidad (1,5,6). En pacientes con inicio de los síntomas después del primer o segundo año de vida y antes de los 12 años, la manifestación predominante es la debilidad muscular proximal progresiva, con afectación de la marcha y otras funciones motoras gruesas. Son también frecuentes la disfagia, la debilidad facial con ptosis (caída del párpado superior) y la enfermedad pulmonar restrictiva (8). Aunque menos habituales que en las formas infantiles precoces, pueden observarse manifestaciones extramusculares como pérdida auditiva, alteraciones cardiacas, fracturas óseas recurrentes o afectación neurológica. Más de la mitad de los pacientes desarrollan dependencia de ventilación mecánica invasiva o no invasiva durante la evolución de la enfermedad (1,5,6).

En todos los grupos de edad, los síntomas son predominantemente neuromusculares y la debilidad muscular proximal constituye uno de los primeros signos clínicos de la enfermedad. La progresión es variable, aunque todos los pacientes experimentan un deterioro funcional progresivo asociado a la pérdida de fuerza muscular. Más del 80 % de los pacientes desarrollan síntomas antes de los 12 años de edad (5,6). Los datos de una de las mayores cohortes de historia natural de pacientes no tratados muestran que la carga de la enfermedad se concentra fundamentalmente en el deterioro funcional progresivo, la pérdida de capacidades motoras previamente adquiridas, la necesidad de soporte ventilatorio y nutricional y una supervivencia reducida, especialmente en los pacientes con inicio de los síntomas a los 12 años o antes. En comparación, las manifestaciones neurológicas y otras manifestaciones extramusculares se observan con menor frecuencia y contribuyen en menor medida a la carga global de la enfermedad (9).

La carga de enfermedad está determinada principalmente por la pérdida progresiva de función motora, la insuficiencia respiratoria, la necesidad de soporte ventilatorio y nutricional y el aumento del riesgo de muerte prematura, especialmente en pacientes con inicio de los síntomas ≤12 años (9). La enfermedad se asocia a una elevada morbimortalidad, especialmente en los pacientes con inicio precoz, en los que la insuficiencia respiratoria progresiva constituye la principal causa de fallecimiento (5,6).

El manejo de la enfermedad se basa en fisioterapia y rehabilitación para preservar la función motora y prevenir contracturas, soporte respiratorio mediante fisioterapia respiratoria y ventilación mecánica no invasiva o invasiva en pacientes con insuficiencia respiratoria, así como soporte nutricional para la disfagia, incluyendo el uso de sonda

nasogástrica o gastrostomía cuando exista riesgo de aspiración o desnutrición. También se recomienda el tratamiento sintomático de complicaciones asociadas, como infecciones respiratorias, pérdida auditiva o crisis epilépticas (5,7).

Actualmente, el único tratamiento específico de la enfermedad, y objeto de este informe, consiste en la administración de la combinación de desoxinucleósidos doxecitina/doxribtimina (Kygevvi®), cuyo principal mecanismo de acción es la incorporación de los nucleósidos desoxicitidina (dC) y desoxitimidina (dT) en el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial del músculo esquelético para restaurar el número de copias del ADN mitocondrial y mejorar la función del músculo esquelético en pacientes con TK2d. Esta terapia representa la primera opción farmacológica dirigida al mecanismo fisiopatológico de la enfermedad y ha sustituido al manejo exclusivamente sintomático previo (1,9).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) Nº 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 26/03/2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de Kygevvi® para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con deficiencia de timidina quinasa 2 (TK2d) confirmada genéticamente con una edad de inicio de los síntomas igual o anterior a los 12, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Kygevvi®, publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (8,10).

Este medicamento se ha autorizado en base al Artículo 8.3 de la Directiva 2001/83/CE y se ha considerado medicamento huérfano en base a los criterios del Reglamento (CE) 141/2000. Además, se ha autorizado bajo circunstancias excepcionales y fue admitido en el programa de medicamentos prioritarios (PRIME) de la EMA durante su desarrollo.

3.- Discusión

Los datos de doxecitina/doxribtimina se fundamentan en los estudios MT-1621-101 (estudio 101) y MT-1621-102 (TK0102; estudio 102) (8,11).

El estudio MT-1621-101, es un estudio retrospectivo y no intervencionista de revisión de historias clínicas, en el que los pacientes tratados (n = 38) recibieron formulaciones de doxecitina/doxribtimina (dC/dT) no comercial y/o monofosfato de desoxicitidina y monofosfato de desoxitimidina (dCMP/dTMP) no comercial.

Los pacientes fueron reclutados a partir de historias clínicas de centros de 3 países (Estados Unidos, España e Israel) y debían tener mutación genética confirmada del gen TK2, disponibilidad de registros médicos desde el momento de inicio de los síntomas y uso de nucleósidos/nucleótidos de pirimidina (dC/dT y/o dCMP/dTMP). Como grupo de control externo (n = 69), se utilizaron datos de pacientes no tratados (UPD, por sus siglas en inglés) en los que hubiera disponibilidad de datos de pacientes a nivel individual, presencia de mutaciones genéticas en el gen TK2 y disponibilidad de documentos de dominio público. Se identificaron tres publicaciones clave en la primera búsqueda que conformaron el 101-UPD, dos estudios de historia natural de pacientes con TK2d de Garone et al. (2018) (6) y Wang et al. (2018) (5), y una serie de casos (n = 18) de Domínguez-González et al. (2019) (12). El objetivo principal de este estudio era describir de forma retrospectiva la seguridad, tolerabilidad y eficacia de los núcleos(t)idos de pirimidina en pacientes con deficiencia de TK2.

El estudio MT-1621-102, es un ensayo clínico (EC) de fase 2, prospectivo, abierto, de un solo brazo y de seguimiento, que incluye 47 pacientes que ya habían sido tratados con dC/dT no GMP o dCMP/dTMP no comercial (35 pacientes procedentes del estudio 101 y 12 pacientes no incluidos en el estudio 101), con un seguimiento de hasta 5 años (fecha de corte 15 marzo de 2024).

El objetivo principal del estudio fue caracterizar la seguridad y tolerabilidad de doxecitina/doxribtimina. Los objetivos secundarios fueron demostrar la eficacia mantenida de doxecitina/doxribtimina y evaluar su farmacocinética en estado estacionario. Con respecto al análisis estadístico, para la variable principal (supervivencia) se calcularon modelos de

regresión de Cox, estimaciones de Kaplan Meier, y el uso complementario del RMST (*Restricted Mean Survival Time*). Para reducir los sesgos del uso de controles históricos, se aplican estrategias como el *matching* por edad de inicio, la estratificación por subgrupos clínicos y diversos análisis de sensibilidad. Para las variables secundarias, se utilizan análisis descriptivos y longitudinales sin control formal de multiplicidad, lo que limita el peso inferencial de los resultados.

En conjunto, MT-1621-101 y TK0102 comprenden 39 participantes, 21 con una edad de inicio de los síntomas de TK2d ≤ 2 años, y 18 con una edad de inicio de los síntomas de > 2 a ≤12 años. Un total de 26 participantes (67 %) eran varones; la mediana de la edad de inicio de los síntomas fue de 1,89 años y la mediana de duración del tratamiento fue de 91,4 meses (todos tratados >5 años).

En el estudio 101, la variable principal (supervivencia) mostró que, tras iniciar tratamiento, ningún paciente falleció, sin embargo, en la cohorte histórica no tratada (MUPD), fallecieron 40 pacientes (58 %). Los Hazard Ratio (HR) frente a los pacientes no tratados variaron de 0,105 (IC95%: 0,022-0,301) y 0,177 (IC95%: 0,048-0,470) para pacientes con inicio de síntomas ≤ 12 años.

En cuanto a los hitos en el desarrollo (capacidad para mantener la cabeza erguida, sentarse, ponerse de pie, caminar, subir las escaleras o correr) en el periodo posterior al tratamiento, se recuperaron 19 hitos motores en 9 de los 15 pacientes con edad de inicio de los síntomas de la TK2d ≤ 2 años, 15 hitos motores en 6 de los 14 pacientes con edad de inicio de los síntomas de la TK2d > 2 y ≤ 12 años, y 2 hitos motores en 2 de los 9 pacientes con edad de inicio de los síntomas de la TK2d > 12 años. Ningún paciente perdió un hito motor mientras recibía el tratamiento. Los datos del período previo al tratamiento sugieren que el grupo con la edad más temprana de inicio de los síntomas de la TK2d (≤ 2 años) fue el más afectado, lo que se reflejó en una pérdida de hitos motores o en no haberlos alcanzado nunca con mayor frecuencia numérica que en los otros dos grupos de edad.

En cuanto a la necesidad de soporte ventilatorio, el 50 % de pacientes necesitaban soporte ventilatorio antes del tratamiento. Tras el tratamiento, 2 pacientes suspendieron completamente la ventilación, 6 pacientes redujeron las horas de soporte, 2 pacientes iniciaron ventilación tras el tratamiento y un paciente empeoró de BiPAP a ventilación mecánica completa. En cuanto a la capacidad vital forzada (FVC *por sus siglas en inglés*), es decir, cantidad máxima de aire que el paciente puede expulsar tras una inspiración profunda, la FVC media basal fue de 1,45 L y en la última visita de 1,67 L, produciéndose un cambio medio de + 0,27 L, especialmente en el grupo de ≤ 2 años que fue de + 0,31 L, y el grupo de 2 a 12 años con un cambio medio de + 0,42 L. Por último, con respecto a la necesidad de sonda nasogástrica o gastrostomía, 8 pacientes (21 %) utilizaban sonda antes del tratamiento, 3 pacientes pudieron retirarla, y 1 paciente necesitó una sonda temporal que posteriormente se retiró.

En cuanto a los resultados del estudio 102, se mantuvieron las 4 variables principales del estudio 101 (Supervivencia, hitos motores, estado ventilatorio/respiratorio y estado nutricional) y se añadieron otras variables como pruebas de marcha (10 m y 100 m), impresión global del clínico (CGI-I), impresión global del paciente (PGI-I), calidad de vida (PROMIS) y biomarcadores (CK, lactato, GDF-15 y FGF-21).

Durante el periodo de seguimiento (hasta aproximadamente 5 años), se registró un único fallecimiento entre los pacientes incluidos en el estudio, tras varios años de tratamiento, lo que refleja una alta supervivencia observada en esta cohorte. Una elevada proporción de pacientes (84 %) mantuvieron o recuperaron habilidades motoras, lo que es consistente con los resultados observados de manera global.

Para pacientes con inicio de síntomas de TK2d ≤ 12 años, se observaron mejoras numéricas a lo largo del tiempo en diversas escalas funcionales a los 48 meses. Para la 6MWT (6-Minutes Walking Test) el cambio mediano fue de + 58,0 m (rango: -121,00 a 232,00), la CHOP INTEND (Children`s hospital of philadelphia infant test of neuromuscular disorders) el cambio mediano fue de + 8,0 puntos (rango: -5 a 41), NSAA (North Star Ambulatory Assessment) el cambio mediano fue de + 2,0 puntos (rango: -15 a 14) y HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) el cambio mediano fue de

+ 2,0 puntos (rango: -14, 49). Por el contrario, no se observaron cambios relevantes para RULM (Revised Upper Limb Module) y se observó un empeoramiento para la Egen Klassification (EK) de 1,0 (rango: -8 a 7) para EK 1 y de 1,0 (rango: -12 a 9) para EK2. En conjunto, estos resultados sugieren una tendencia a la estabilización o ligera mejoría funcional, con variabilidad interindividual.

Con respecto a la función respiratoria y al soporte ventilatorio, al inicio del estudio, 22 pacientes (47 %) requirieron soporte ventilatorio, de los cuales 19 (86 %) requirieron soporte no invasivo (p. ej., BiPAP, CPAP) y 3 (14 %) soporte invasivo. El 40 % de los pacientes con inicio de los síntomas de TK2d con ≤ 2 años requirieron soporte ventilatorio, el 50 % para los de > 2 a ≤ 12 años y el 78 % para los pacientes con inicio de los síntomas > 12 años. Uno de los pacientes que recibía soporte no invasivo al inicio del estudio pasó a recibir soporte invasivo (edad de inicio de los síntomas de TK2d ≤ 2 años) y otro paciente suspendió el soporte ventilatorio durante el estudio (edad de inicio de los síntomas de TK2d > 2 a ≤ 12 años). Cuatro pacientes (18 %) disminuyeron las horas diarias de soporte ventilatorio, de los cuales 3 lo disminuyeron en al menos 4 horas (todos con una edad de inicio de los síntomas de TK2d > 2 a ≤ 12 años), mientras que 5 pacientes (23 %) aumentaron las horas de soporte ventilatorio, de los cuales 1 lo hizo en al menos 4 horas (2 pacientes en los grupos de menor y mayor edad de inicio de los síntomas de TK2d, y 1 en el grupo de edad de inicio de los síntomas de TK2d > 2 años a ≤ 12 años). De los 25 pacientes (53 %) que no recibían soporte ventilatorio al inicio del estudio, 3 (12 %) lo iniciaron durante el mismo, 1 con soporte invasivo (edad de inicio de los síntomas de TK2d ≤ 2 años) y 2 con soporte no invasivo (ambos con edad de inicio de los síntomas de TK2d > 2 a ≤ 12 años). Uno de los pacientes que inició el soporte ventilatorio durante el estudio posteriormente lo suspendió. El cambio medio de FVC en litros fue de 0,29 y el porcentaje fue de -9,38. En conjunto, los resultados muestran una evolución heterogénea en la función respiratoria.

En cuanto al soporte nutricional, al inicio del estudio, 10 pacientes (21 %) tenían sondas de alimentación (nasogástrica/gastrostomía). La distribución por edad de inicio era del 25 % (n = 5) para ≤ 2 años, 17 % (n = 3) para > 2 a ≤ 12 años y 22 % (n = 2) para > 12 años. Tras el inicio del estudio, a ningún paciente se le retiró la sonda de alimentación, pero a 3 pacientes (8,1 %) se les requirió la inserción de sondas; 1 (6,7 %) en el grupo de edad ≤ 2 años y 2 (13 %) en el grupo de edad al inicio de los síntomas de TK2d > 2 a ≤ 12 años. No se observaron diferencias en el porcentaje de ingesta diaria de alimentos durante el estudio en comparación con el inicio del estudio. Estos resultados indican ausencia de mejoría clara en el estado nutricional.

En cuanto a los resultados de los estudios combinados 101 + 102, el análisis mediante modelos de Cox mostró una reducción sustancial del riesgo de muerte en pacientes tratados frente a no tratados, con un HR de 0,059 (IC 95 %: 0,019 a 0,187) a 0,062 (IC 95 %: 0,019 a 0,200) desde el inicio de los síntomas, y un HR de 0,031 (IC 95 %: 0,007 a 0,112) a 0,053 (IC 95 %: 0,014 a 0,141) desde el inicio de tratamiento. En el subgrupo de > 2 a ≤ 12 años fue de 0,082 (IC95%: 0,017-0,247) a 0,331 (IC95%: <0,0001-3,295). Los análisis de regresión logística mostraron una reducción del riesgo de muerte de aproximadamente el 96 % (OR: 0,039 a 0,053) en pacientes tratados. El análisis de RMST indicó que, a 30 años desde el inicio de la enfermedad, lo pacientes tratados tienen 30,0 años de supervivencia media y los no tratados ≤ 15,4 años. Estos resultados muestran una mejora relevante en la supervivencia de los pacientes tratados.

En cuanto a los datos de los hitos motores muestran un cambio relevante, antes del inicio del tratamiento, la pérdida neta de hitos es de -2,2 (DE 3,5), y tras el tratamiento se produce una ganancia neta de 2,3 (DE 2,75). Este efecto fue más marcado en pacientes con inicio ≤ 2 años, con una pérdida de 1,8 antes del tratamiento, y una ganancia de 3,4 tras el tratamiento. En la población integrada de los estudios 101 y 102 con inicio de síntomas ≤ 12 años, el 83,9% de los pacientes recuperó al menos un hito motor tras el inicio del tratamiento, incluidos pacientes que habían perdido previamente uno o más hitos motores.

Con respecto al soporte ventilatorio, en el subgrupo de ≤ 12 años, el 46 % requerían ventilación antes del tratamiento. Tras el tratamiento, 4 pacientes iniciaron ventilación adicional y 5 pacientes suspendieron el soporte ventilatorio. Con respecto a las horas de ventilación, la mediana antes del tratamiento era 10 horas/día (rango: 8 a 24) y la mediana tras

tratamiento fue de 10horas/día (rango: 0 a 24). Estos resultados muestran una evolución heterogénea sin cambios consistentes en la intensidad.

La evaluación de la seguridad se basa en la población integrada de seguridad (ISS) procedente de los estudios MT-1621-101, TK0102 y MT-1621-107 (este último se limitó a eventos adversos (EA) y EA graves). El total de pacientes evaluados fue 67 (población ISS), 50 pacientes de los estudios 101 y 102 (población ISE), y el subgrupo con inicio ≤ 12 años (población diana) de 39. La exposición al fármaco fue prolongada, con una mediana de 5,5 años y con dosis elevadas de hasta 800 mg/kg/día.

El 94 % de los pacientes al menos tuvo un EA, de los cuales el 71 % se consideraron relacionados con el tratamiento. No se produjeron EA que condujeran a la interrupción de la administración del fármaco, y en 5 participantes (16 %) se aplicó una reducción de dosis. Entre los EA de especial interés, los más frecuentes fueron la diarrea no infecciosa (85 %), los trastornos hepáticos relacionados con el fármaco (43 %), vómitos (33 %) y el dolor abdominal (incluido el dolor abdominal en la parte superior) (31 %). El 42 % de pacientes presentaron al menos un EA grave, en 4 de ellos (13 %), se consideró que existía una relación causal. Ningún EA grave motivó la interrupción del fármaco del estudio ni una reducción de la dosis.

En el grupo TK2d, compuesto por participantes con una edad de inicio de los síntomas ≤ 12 años, el 59 % de los pacientes presentaron al menos un EA grave emergente del tratamiento. Los EA graves más frecuentes fueron neumonía (13 %) e insuficiencia aguda respiratoria (13 %), que se asociaron principalmente a la enfermedad y no se consideraron asociados con el fármaco en la mayoría de los casos. De los 67 participantes (población ISS), 3 participantes (4,5 %) presentaron un EA grave mortal. En el estudio 107 se produjeron 3 fallecimientos más de 5 meses después de la interrupción del tratamiento. Se consideró que ninguna de las 6 muertes estaba relacionada con el fármaco del estudio.

Se llevo a cabo reducción de dosis en el 24 % de los pacientes de la población total (ISS), siendo la causa más frecuente la diarrea, de grado 1 o 2. En el caso de la población concreta de TK2d ≤ 12 años (n = 50), se produjo una reducción de dosis en el 20 % de los pacientes, y discontinuaron el tratamiento un 4 %.

En conjunto, la evidencia disponible indica que doxecitina/doxribtimina ejerce un efecto clínicamente relevante sobre la evolución de la deficiencia de TK2 en pacientes con inicio de los síntomas ≤ 12 años, aunque esta evidencia esté condicionada por algunas limitaciones metodológicas importantes. Los ensayos clínicos carecen de un grupo control y se basan fundamentalmente en comparaciones con cohortes históricas externas procedentes de estudios de historia natural. Además, la mayor parte de la evidencia procede de estudios abiertos, uno de ellos retrospectivo, con un número limitado de pacientes y con recopilación prospectiva de datos únicamente en el estudio MT-1621-102. Aunque se emplearon diferentes estrategias analíticas para reducir el riesgo de sesgo, incluyendo emparejamiento por edad de inicio, estratificación clínica y análisis de sensibilidad, no puede excluirse completamente la influencia de factores de confusión inherentes al uso de controles históricos. No obstante, estas limitaciones deben interpretarse en el contexto de una enfermedad ultrarrara para la que la realización de ensayos aleatorizados convencionales presenta importantes dificultades metodológicas y éticas.

Los resultados muestran una modificación favorable de la evolución motora de la enfermedad, con recuperación o mantenimiento de hitos motores en una elevada proporción de pacientes, una ganancia neta de habilidades motoras tras el inicio del tratamiento y una tendencia general a la estabilización o mejoría en diversas escalas funcionales. Estos hallazgos constituyen la principal evidencia del beneficio clínico de doxecitina/doxribitimina, al reflejar de forma directa el efecto del tratamiento sobre manifestaciones relevantes de la enfermedad y la capacidad funcional de los pacientes. Asimismo, se observa un beneficio en la supervivencia, con ausencia de fallecimientos en la población tratada y una reducción sustancial del riesgo de muerte frente a las cohortes históricas no tratadas (HR entre 0,03 y 0,06), acompañada de un incremento marcado de la supervivencia media estimada a largo plazo. Este beneficio resulta especialmente relevante al tratarse de una variable objetiva y de máxima relevancia clínica en una enfermedad cuya historia natural se caracteriza por insuficiencia respiratoria progresiva, pérdida funcional y muerte prematura, si bien su

interpretación debe realizarse considerando las limitaciones derivadas del reducido tamaño muestral y del uso de controles históricos externos.

Los resultados relativos a la función respiratoria y al soporte ventilatorio son más heterogéneos. Aunque algunos pacientes redujeron o suspendieron la ventilación y se observaron mejoras en determinados parámetros respiratorios, otros requirieron un aumento del soporte o iniciaron ventilación durante el seguimiento. Del mismo modo, la evidencia disponible no demuestra una mejoría consistente en el estado nutricional, observándose una evolución variable y la necesidad de nuevas sondas de alimentación en algunos pacientes. Por tanto, el efecto del tratamiento sobre estas variables resulta menos concluyente que el observado en supervivencia y función motora.

Desde el punto de vista de la seguridad, la experiencia acumulada incluye una exposición prolongada, superior a cinco años de mediana, sin que se hayan identificado nuevas señales relevantes de toxicidad. El perfil de seguridad está dominado por EA gastrointestinales, principalmente diarrea, y por alteraciones hepáticas generalmente manejables mediante reducción de dosis. Aunque la frecuencia de acontecimientos adversos graves fue elevada, éstos se asociaron en gran medida a complicaciones propias de la enfermedad subyacente, especialmente neumonía e insuficiencia aguda respiratoria, y no motivaron la interrupción del tratamiento. Ninguno de los fallecimientos registrados fue considerado relacionado con doxecitina/doxribtimina. Sin embargo, existe incertidumbre debido al reducido tamaño de la base de datos de seguridad, de la limitada experiencia en determinados subgrupos de pacientes y de la ausencia de un comparador activo o placebo, por lo que será importante la información procedente de los estudios de seguimiento postautorización.

En conclusión, doxecitina/doxribtimina es la primera y única terapia específica disponible para la deficiencia de TK2 y la única dirigida al mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. Los resultados disponibles sugieren un beneficio clínicamente relevante en supervivencia y función motora, dos variables estrechamente relacionadas con la carga de enfermedad y la historia natural de esta patología ultrarrara. No obstante, la magnitud del efecto observado debe interpretarse considerando las limitaciones metodológicas derivadas de la ausencia de un grupo control y del uso de comparadores históricos externos. A pesar de estas incertidumbres, el conjunto de la evidencia apunta a una modificación favorable del curso de la enfermedad en pacientes con inicio de los síntomas ≤ 12 años. Si bien no puede descartarse un posible beneficio clínico en pacientes con inicio sintomático ligeramente posterior a esta edad, la restricción de la indicación refleja la población en la que se ha generado la evidencia disponible que sustenta la autorización. El perfil de seguridad observado es compatible con una administración a largo plazo y se considera aceptable en relación con la gravedad de la enfermedad y la ausencia previa de alternativas terapéuticas modificadoras de la misma.

4.- Conclusión

Doxecitina/doxribtimina ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con deficiencia de timidina quinasa 2 (TK2d) confirmada genéticamente con una edad de inicio de los síntomas igual o anterior a los 12.

La eficacia y seguridad de doxecitina/doxribtimina se fundamentan en los estudios MT-1621-101, retrospectivo y no intervencionista de revisión de historias clínicas, cuyo objetivo principal era describir de forma retrospectiva la seguridad, tolerabilidad y eficacia de los núcleos(t)idos de pirimidina en pacientes con deficiencia de TK2; y el estudio MT-1621-102, EC de fase 2, prospectivo, abierto, de un solo brazo y de seguimiento cuyo objetivo principal fue caracterizar la seguridad y tolerabilidad de doxecitina/doxribtimina.

Con respecto a la eficacia de doxecitina/doxribtimina, mejora de forma clínicamente relevante la supervivencia y favorece la preservación o recuperación de la función motora en pacientes con deficiencia de TK2 e inicio de síntomas ≤ 12 años, aunque con resultados en la evolución de la función respiratoria y del soporte nutricional más heterogéneos y no concluyentes. La evidencia de eficacia se sustenta principalmente en la mejora o estabilización de la función motora y de la capacidad funcional observada en los estudios 101 y 102, incluyendo la recuperación de al menos un hito motor en el 83,9 % de los pacientes. Adicionalmente, los análisis de supervivencia mostraron una reducción sustancial del riesgo de muerte frente a cohortes históricas no tratadas, con HR entre 0,059 (IC95%: 0,019-0,187) y 0,141 (IC95%: 0,038-0,370), apoyando un efecto beneficioso sobre la evolución de la enfermedad.

Con respecto a la seguridad, doxecitina/doxribtimina presenta un perfil de seguridad aceptable y manejable, siendo los EA más frecuentes diarrea y alteraciones hepáticas, sin identificarse nuevas señales relevantes de seguridad durante el seguimiento a largo plazo. La mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron de intensidad leve o moderada y pudieron controlarse mediante medidas de soporte, ajuste de dosis o interrupciones temporales del tratamiento.

En conclusión, doxecitina/doxribtimina es la única terapia dirigida a tratar TK2d en pacientes pediátricos y adultos con inicio de los síntomas antes de los 12 años, los resultados de los estudios mostraron una mejora clínica relevante tanto en supervivencia como en recuperación de hitos motores por lo que se considera la única opción terapéutica para este tipo de pacientes.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), la Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo (SEEIM), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (FEEMH) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Berardo A, Domínguez-González C, Engelstad K, Hirano M. Advances in Thymidine Kinase 2 Deficiency: Clinical Aspects, Translational Progress, and Emerging Therapies. J Neuromuscul Dis. 2022;9(2):225-35. doi:10.3233/JND-210786 PubMed PMID: 35094997; PubMed Central PMCID: PMC9028656.

2. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report. Kygevvi® (EU/3/17/1870) [Internet]. 2026. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kygevvi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf

3. Orphanet. Orphanet: TK2-related mitochondrial DNA maintenance defect, myopathic form [Internet]. Disponible en: https://www.orpha.net/en/disease/detail/254875?name=254875&mode=orpha

4. Ma Y, Lily Hines, Michael Agne, Chris Chinn. Prevalence estimation of thymidine kinase 2 deficiency, an ultra-rare autosomal recessive mitochondrial disease [Internet]. Disponible en: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2023/tk2d-prevalenceispor-eu-poster24oct23128145-pdf.pdf?sfvrsn=6f123ff9_0

5. Wang J, Kim E, Dai H, Stefans V, Vogel H, Al Jasmi F, et al. Clinical and molecular spectrum of thymidine kinase 2-related mtDNA maintenance defect. Mol Genet Metab. junio de 2018;124(2):124-30. doi:10.1016/j.ymgme.2018.04.012 PubMed PMID: 29735374.

6. Garone C, Taylor RW, Nascimento A, Poulton J, Fratter C, Domínguez-González C, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. J Med Genet. agosto de 2018;55(8):515-21. doi:10.1136/jmedgenet-2017-105012 PubMed PMID: 29602790; PubMed Central PMCID: PMC6073909.

7. de Barcelos IP, Emmanuele V, Hirano M. Advances in primary mitochondrial myopathies. Curr Opin Neurol. octubre de 2019;32(5):715-21. doi:10.1097/WCO.0000000000000743 PubMed PMID: 31408013; PubMed Central PMCID: PMC6938233.

8. EMA. EPAR Kygevvi® (Procedure No. EMEA/H/C/005119/0000) [Internet]. 2026. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kygevvi-epar-public-assessment-report_en.pdf

9. Domínguez-González C, Garone C, Nascimento A, Ma Y, Boudiaf N, Kim R, et al. Disease burden of untreated thymidine kinase 2 deficiency: insights from a large patient dataset. Brain Commun. 2026;8(3):fcag200. doi:10.1093/braincomms/fcag200 PubMed PMID: 42318511; PubMed Central PMCID: PMC13273418.

10. EMA. Ficha técnica: Kygevvi® [Internet]. 2026. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kygevvi-epar-product-information_es.pdf

11. Clinical Trial. An Open-Label Study of Continuation Treatment With Combination Pyrimidine Nucleosides in Patients With TK2 Deficiency (Continuation) [Internet]. 2026. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03845712

12. Domínguez-González C, Hernández-Laín A, Rivas E, Hernández-Voth A, Sayas Catalán J, Fernández-Torrón R, et al. Late-onset thymidine kinase 2 deficiency: a review of 18 cases. Orphanet J Rare Dis. 6 de mayo de 2019;14(1):100. doi:10.1186/s13023-019-1071-z PubMed PMID: 31060578; PubMed Central PMCID: PMC6501326.