Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®)

UCB Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 2
Abbildungsverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen 6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete 14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 16
2.4 Referenzliste für Modul 2 17

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Grundbausteine der DNA 9
Abbildung 2-2: Die Rolle von TK2 für die Umwandlung von Nukleosiden zu Nukleotiden . 10
Abbildung 2-3: Zytosolischer Nukleosid-Salvage-Pathway 12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
dA	Desoxyadenosin
dADP	Desoxyadenosindiphosphat
dAMP	Desoxyadenosinmonophosphat
dATP	Desoxyadenosintriphosphat
dC	Desoxycytidin
dCDP	Desoxycytidindiphosphat
dCK	Desoxycytidinkinase
dCMP	Desoxycytidinmonophosphat
dCTP	Desoxycytidintriphosphat
dG	Desoxyguanosin
dGDP	Desoxyguanosindiphosphat
dGK	Desoxyguanosinkinase
dGMP	Desoxyguanosinmonophosphat
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
dT	Desoxythymidin
dTDP	Desoxythymidindiphosphat
dTMP	Desoxythymidinmonophosphat
dTTP	Desoxythymidintriphosphat
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Infor-mationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.

Abkürzung	**Bedeutung**
FDA	Food and Drug Administration
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Euro-päischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
MD	mitochondriale Erkrankungen
mtDNA	mitochondriale Desoxyribonukleinsäure (mitochondrial deoxyribonucleic acid)
nDNA	nukleäre Desoxyribonukleinsäure (nuclear deoxyribonucleic acid)
NDPKs	Nukleosiddiphosphatkinasen
NMPKs	Nukleosidmonophosphatkinasen
OD	Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)
PRIME	Priority Medicines
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
TK1	Thymidinkinase 1
TK2	Thymidinkinase-2-Gen
TK2	Thymidinkinase 2
TK2d	Thymidinkinase-2-Defizienz
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheits-technologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

– Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)

– Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	**Doxecitin und Doxribtimin**
Handelsname:	KYGEVVI®
ATC-Code:	A16AX29

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
20169385	EU/1/25/2013	2 g Doxecitin und 2 g Doxribtimin je Beutel	30 Beutel

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) ist die erste medikamentöse Therapie, die für die Behandlung der Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) zugelassen ist, und erhält neben dem Status „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug, OD)“ (1-3) von den Zulassungsbehörden Food and Drug Administration (FDA) als „Breakthrough Therapy“ bzw. von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) durch das „Priority Medicines (PRIME) Verfahren“ eine besondere Aufmerksamkeit (4, 5).

Bei Doxecitin und Doxribtimin handelt es sich um eine Nukleosid-Therapie, die zu gleichen Anteilen aus den Wirkstoffen Doxecitin und Doxribtimin besteht. Doxecitin und Doxribtimin ist angezeigt zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres (6). TK2d ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche genetische, autosomal-rezessive vererbte mitochondriale Erkrankung (7, 8).

Die Rolle der Mitochondrien für die Energiegewinnung

Die Mitochondrien sind Zellorganellen, deren Hauptfunktion die Bereitstellung von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) ist. Sie werden daher auch als „Kraftwerke“ der Zellen bezeichnet. Mitochondrien haben in ihrem Inneren eine eigene mitochondriale Desoxyribonukleinsäure (mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA), die unabhängig von der nukleären DNA (nDNA) im Zellkern ist. Für die Energieerzeugung sind Mitochondrien sowohl auf Gene der eigenen mtDNA als auch der nDNA angewiesen (9-11). So können sowohl Mutationen in der mtDNA als auch in der nDNA zu einer klinisch heterogenen Gruppe von Erkrankungen führen, die als mitochondriale Erkrankungen (mitochondrial diseases, MD) bezeichnet werden (12, 13). Die bei MD bestehenden Mutationen in der nDNA oder mtDNA können mit Störungen der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung im Rahmen der Zellatmung einhergehen, die in der Folge zu einem Mangel an Energie führen und dazu beitragen, dass Muskeln und Organe nicht mehr richtig funktionieren (7, 13-15). MD sind oft multisystemisch, wobei Organe mit dem höchsten Energiebedarf, wie z. B. die Skelettmuskulatur oder das Nervensystem, am häufigsten betroffen sind (13, 16, 17).

Die Rolle der Thymidinkinase 2 innerhalb der mtDNA-Synthese

Die Replikation (Vervielfältigung), Erhaltung und Reparatur der mtDNA erfolgt über einen komplexen Prozess, an dem eine Vielzahl von Enzymen beteiligt ist. In diesem Prozess werden Nukleoside durch Phosphorylierung in Nukleotide umgewandelt. Nukleotide sind die kleinsten Bausteine der mtDNA. Die Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen und ausreichenden Menge der verschiedenen Nukleotide ist für die Bildung einer intakten mtDNA und für die Bereitstellung von Energie essenziell (7, 13, 15). Das Enzym Thymidinkinase 2 (TK2) ist für die Phosphorylierung der Nukleoside Desoxycytidin (dC) und Desoxythymidin (dT) in den Mitochondrien erforderlich und damit für den weiteren Aufbau der mtDNA notwendig (14, 18).

Nukleotide als Bausteine der DNA

Ein Nukleotid ist sowohl ein Grundbaustein der nDNA als auch der mtDNA. Es besteht aus der Verbindung von drei Komponenten (Abbildung 2-1):

- Nukleinbase (eine der vier Nukleinbasen: Adenin oder Guanin (Purinbasen) sowie Cytosin oder Thymin (Pyrimidinbasen))
- Zuckermolekül Desoxyribose
- eine bis drei Phosphatgruppe(n)

Ist eine Nukleinbase mit der Desoxyribose gekoppelt, so bezeichnet man diese Verbindung als Desoxyribonukleosid (= „Nukleosid“). Das Desoxyribonukleotid (= „Nukleotid“) entsteht dadurch, dass an das Desoxynukleosid Phosphatgruppen angehängt werden. Diesen Prozess bezeichnet man als Phosphorylierung (11). Die Verknüpfung aus dem Zucker Desoxyribose mit einer der vier Nukleinbasen und einer bis drei Phosphatgruppe(n) führt zu den Desoxyribonukleotiden. Je nach Anzahl der Phosphatgruppen werden die Desoxyribonukleotide in Mono-, Di- und Triphosphate unterteilt.

Die Desoxyribonukleinsäure (deoxyribucleic acid, DNA) setzt sich aus vielen Nukleotiden (Nukleosidtriphosphaten) in Form einer Doppelhelix zusammen. Durch die Verknüpfung mehrerer Nukleotide zu einer Kette entsteht ein einzelner DNA-Strang (Abbildung 2-1). Zwei DNA-Stränge, die über die Basen miteinander verbunden sind, bilden die typische schraubenförmige Anordnung (19).

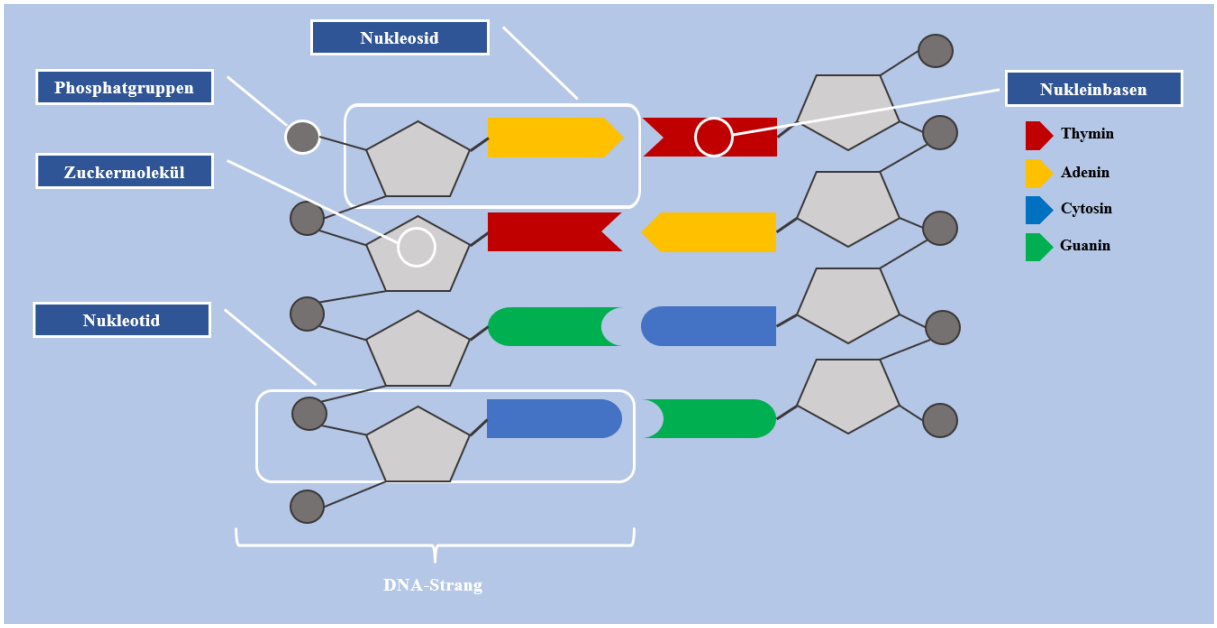

Abbildung 2-1: Grundbausteine der DNA
Quelle: modifiziert nach Encyclopedia Britannica (19)

Vom Nukleosid zum Nukleotid – Schlüsselenzym TK2

Wie oben beschrieben, entstehen die Nukleotide durch Phosphorylierung von Nukleosiden. Für diesen Umwandlungsprozess der Pyrimidin-Nukleoside **dC** und **dT** ist innerhalb der Mitochondrien das Enzym TK2 essenziell (Abbildung 2-2 a) (7, 20, 21):

Durch die Phosphorylierung mittels TK2 entstehen die Monophosphate **Desoxycytidinmonophosphat** (dCMP) und **Desoxythymidinmonophosphat** (dTMP). Diese werden anschließend durch andere Kinasen noch zwei weitere Male phosphoryliert und so zu den Nukleosidtriphosphaten **Desoxycytidintriphosphat** (dCTP) und **Desoxythymidin-triphosphat** (dTTP) umgewandelt (14, 22).

Ergänzend ist zu sagen, dass neben TK2 die mitochondriale Desoxyguanosinkinase (dGK) für die Phosphorylierung der Purin-Nukleoside Desoxyadenosin (dA) und Desoxyguanosin (dG) in die entsprechenden Nukleosidtriphosphate entscheidend ist (Abbildung 2-2 b) (7, 20). Da die Bildung dieser Nukleosidtriphosphate jedoch nicht für das Verständnis des Wirkmechanismus von Doxecitin und Doxribtimin relevant ist, ist dieser Teil in der Abbildung 2-2 b in hellgrau dargestellt.

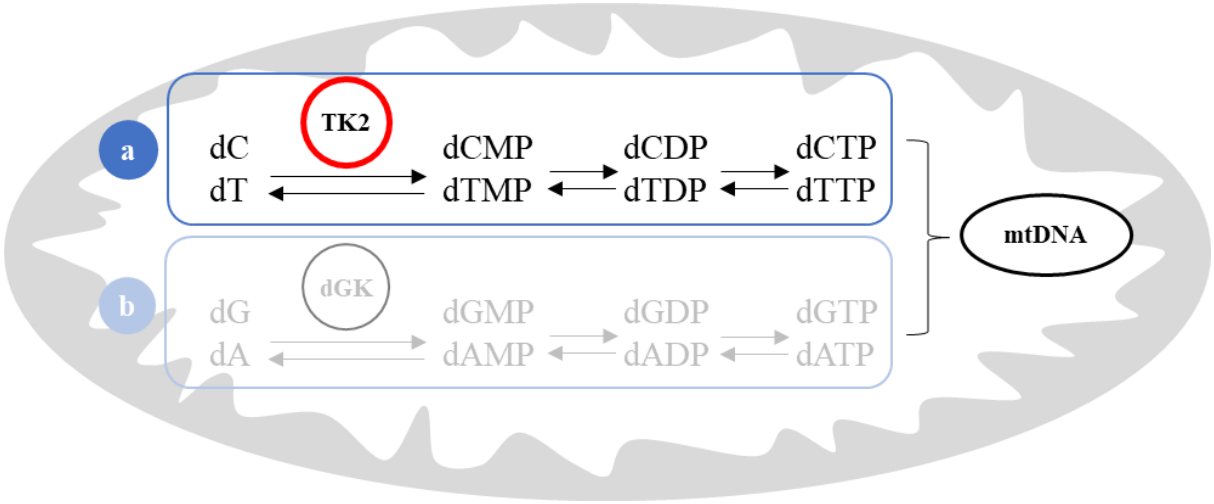

Abbildung 2-2: Die Rolle von TK2 für die Umwandlung von Nukleosiden zu Nukleotiden
Umwandlungsprozess a, von Desoxycytidin (dC) und Desoxythymidin (dT) über TK2: Das Enzym TK2 phosphoryliert die Pyrimidin-Nukleoside dC und dT zu den Monophosphaten Desoxycytidinmonophosphat (dCMP) und Desoxythymidinmonophosphat (dTMP). dCMP und dTMP werden durch Nukleosidmonophosphatkinasen (NMPKs) weiter zu Desoxycytidindiphosphat (dCDP) und Desoxythymidindiphosphat (dTDP) phosphoryliert. Diese werden durch Nukleosiddiphosphatkinasen (NDPKs) nochmals zu den Nukleosidtriphosphaten Desoxycytidintriphosphat (dCTP) und Desoxythymidintriphosphat (dTTP) phosphoryliert.
Umwandlungsprozess b, von Desoxyguanosin (dG) und Desoxyadenosin (dA) über Desoxyguanosinkinase (dGK): Das Enzym dGK phosphoryliert die Purin-Nukleoside dG und dA zu Desoxyguanosinmonophosphat (dGMP) und Desoxyadenosinmonophosphat (dAMP). dGMP und dAMP werden weiter zu Desoxyadenosindiphosphat (dADP) und Desoxyguanosindiphosphat (dGDP) phosphoryliert. Diese werden nochmals zu den Nukleosidtriphosphaten Desoxyguanosintriphosphat (dGTP) und Desoxyadenosintriphosphat (dATP) phosphoryliert. Da die Bildung der Nukleotidtriphosphate dATP und dGTP nicht für das Verständnis des Wirkmechanismus von Doxecitin und Doxribtimin relevant ist, ist dieser Teil in der Abbildung in hellgrau dargestellt.
Quelle: eigene Darstellung der UCB Pharma GmbH, modifiziert nach (13, 14, 23)

Die Bildung von Nukleotiden innerhalb der Mitochondrien auf dem oben beschriebenen Weg über TK2 und dGK wird als mitochondrialer „Salvage-Pathway“ bezeichnet (22). Salvage-Pathways sind Stoffwechselprozesse, bei denen Moleküle aus ihren eigenen Abbauprodukten erneut synthetisiert werden. Dieser Vorgang ist mit einem „Recycling-Prozess“ vergleichbar (13). Neben Salvage-Pathways können Nukleotide auch über eine de novo Synthese gebildet werden. Dies wird hier jedoch nicht weiter beschrieben, da die de novo Synthese für das Verständnis des Wirkmechanismus von Doxecitin und Doxribtimin nicht relevant ist.

Thymidinkinase-2-Defizienz

Bei der mitochondrialen Erkrankung TK2d kommt es zu einem teilweisen oder vollständigen Funktionsverlust des Enzyms TK2, der im Wesentlichen durch Missense-Mutationen im *TK2*-Gen bedingt ist (14). Damit kommt es zu einem Mangel an Pyrimidin-Nukleotiden und einem Ungleichgewicht des mitochondrialen Nukleotid-Pools. Durch die damit einhergehende Störung in der Bildung der mtDNA können die Mitochondrien die Aufgabe der ausreichenden Bereitstellung von Energie nicht erfüllen. Dies wiederum führt zu einer Dysfunktion der Organe, die auf diese mitochondriale Energie angewiesen sind (7, 13, 15). Die Symptome der betroffenen Patientinnen und Patienten sind vielseitig und reichen von fortschreitender Muskelschwäche über Atem- und Schluckbeschwerden bis hin zu einer verzögerten Entwicklung (7, 20, 24). Ohne Behandlung führt die Erkrankung zum Tod. Insbesondere bei Symptombeginn in der frühen Kindheit versterben die Patientinnen und Patienten bereits nach kurzer Zeit (7, 8). Das daraus resultierende klinische Erscheinungsbild der Erkrankung TK2d wird in Modul 3 ausführlich beschrieben.

Wirkmechanismus von Doxecitin und Doxribtimin

Die Nukleosid-Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin stellt die Balance im mitochondrialen Nukleotid-Pool von TK2d-Patientinnen und -Patienten wieder her. Hierdurch erhöht sich die Replikation der mtDNA und die Anzahl an mtDNA-Kopien normalisiert sich (14, 22, 25). Dies geschieht auf zwei Wegen:

- Nutzung der **restlichen TK2-Aktivität**
- Nutzung des **zytosolischen Nukleosid-Salvage-Pathways** (zytosolischer Phosphorylierungsweg über die Enzyme Thymidinkinase 1 (TK1) und Desoxycytidinkinase (dCK))

Nutzung restlicher TK2-Aktivität

Durch die Mutation im *TK2*-Gen reduziert sich die Enzymaktivität von TK2. Die residuale Aktivität dieses Enzyms bei TK2d-Patientinnen und Patienten liegt zwischen 1 - 39 % im Vergleich zu Gesunden (8). Durch die orale Gabe von Doxecitin und Doxribtimin im Überschuss kann TK2 über seine verbliebene Restaktivität diese Wirkstoffe in Monophosphate umwandeln. Durch weitere Phosphorylierung werden schließlich die Nukleotidtriphosphate dCTP und dTTP gebildet, womit dann die Bausteine für die mtDNA weiterhin zur Verfügung stehen (7, 13). Damit dies – trotz reduzierter Aktivität von TK2 – auch in ausreichender Menge der Fall ist, wird ergänzend der im Folgenden beschriebene zytosolische Nukleosid-Salvage-Pathway zur Bildung der Nukleotide genutzt.

Zytosolischer Nukleosid-Salvage-Pathway

Wie bereits beschrieben, ist das Enzym TK2 über den mitochondrialen Salvage-Pathway an der Umwandlung der Nukleoside dC und dT zu dCMP und dTMP beteiligt. Die Beeinträchtigung der TK2-Aktivität im Rahmen von TK2d führt zu Störungen des mitochondrialen Salvage-Pathways und infolgedessen zu einer Störung der mtDNA-Synthese (7, 13, 15).

Neben dem mitochondrialen Salvage-Pathway gibt es jedoch einen zytosolischen Salvage-Pathway, der genutzt werden kann: Dieser findet nicht innerhalb der Mitochondrien, sondern außerhalb, im Zytosol der Zelle, statt (Abbildung 2-3). Auch über den zytosolischen Salvage-Pathway können dC und dT durch Phosphorylierung zu den entsprechenden Monophosphaten umgewandelt werden. Für dC erfolgt die Phosphorylierung zu dCMP mit Hilfe des Enzyms **dCK**. Für dT erfolgt die Phosphorylierung zu dTMP über das Enzym **TK1**. Im weiteren Verlauf werden die gebildeten Monophosphate aus dem Zytosol in die Mitochondrien transportiert und dort weiter zu den mtDNA-Bausteinen phosphoryliert (14, 22).

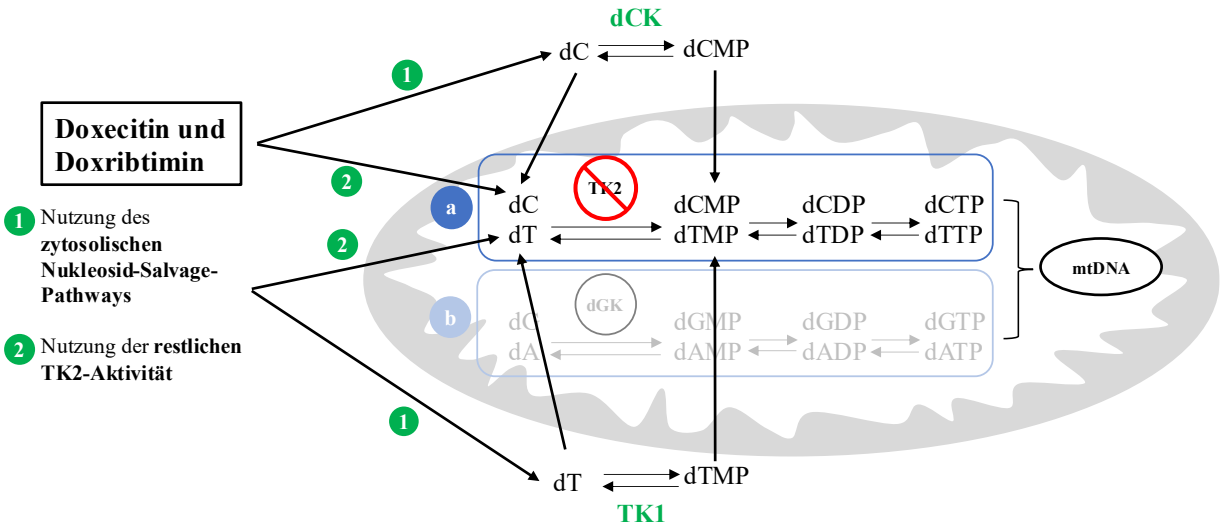

Abbildung 2-3: Zytosolischer Nukleosid-Salvage-Pathway
Quelle: eigene Darstellung der UCB Pharma GmbH, modifiziert nach (14, 23)

Dasselbe geschieht bei der Nukleosid-Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin: Diese Wirkstoffe werden im Zytosol über die beiden Enzyme dCK und TK1 zu dCMP bzw. dTMP phosphoryliert, anschließend in die Mitochondrien transportiert und dort weiter zu den mtDNA-Bausteinen phosphoryliert (13, 14, 25).

Fazit zum Wirkmechanismus

Die orale Gabe von Doxecitin und Doxribtimin stellt die Balance im mitochondrialen Nukleotid-Pool von TK2d-Patientinnen und -Patienten wieder her. Hierdurch erhöht sich die Replikation der mtDNA und die Anzahl an mtDNA-Kopien erholt sich (14, 22, 25). Die somit verbesserte Funktion der Mitochondrien führt zu einer verbesserten Energieversorgung der Skelettmuskulatur, was wiederum eine Verbesserung der motorischen Funktionen, des Beatmungs- und Ernährungszustandes und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zur Folge hat (13, 22, 25-27).

Die Nukleosid-Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin ist die erste zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Erkrankung TK2d. Damit stellt diese innovative Therapie einen Durchbruch in der Behandlung von pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit TK2d mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres dar. Sowohl die US-amerikanische als auch die europäische Zulassungsbehörde haben den ungedeckten therapeutischen Bedarf in der äußerst seltenen und schwerwiegenden Indikation TK2d und die Bedeutung der Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Doxecitin und Doxribtimin erkannt. Entsprechend erhält die Nukleosid-Therapie mit Doxecitin und Doxribtimin neben dem Status „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (OD)“ (2, 3) von den Zulassungsbehörden FDA als „Breakthrough Therapy“ bzw. von der EMA durch das „PRIME Verfahren“ eine besondere Aufmerksamkeit (4, 5).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A" bis „Z") [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**orphan (ja / nein)**	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
Kinder und Erwachsene mit genetisch bestätigter Thymidinkinase-2-Defizienz (TK2d) mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres[b]	Ja	26. März 2026	A
a: Fortlaufende Angabe „A" bis „Z". b: Die englische Formulierung des Anwendungsgebietes von Doxecitin und Doxribtimin in der von der EMA zugelassenen Fachinformation lautet „with an age of symptom onset on or before 12 years" (28). Dies schließt Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn bis zu ihrem 12. Geburtstag ein, jedoch nicht darüber hinaus. Um den Inhalt des englischen Labels bestmöglich zu adressieren, lautet die Formulierung in der für Deutschland zugelassenen Fachinformation „mit einem Alter bei Symptombeginn bis zur Vollendung des 12. Lebensjahres" (6). Dabei sind ebenfalls Patientinnen und Patienten mit Symptombeginn bis zu ihrem 12. Geburtstag eingeschlossen. Dies wird im Dossier mit „≤ 12 Jahre" operationalisiert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (1, 6).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet" „kein weiteres Anwendungsgebiet" ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend" an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben zum Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Code und die Informationen zu den Packungsgrößen sowie dem Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Doxecitin und Doxribtimin (KYGEVVI®) sowie weiteren Zulassungsunterlagen.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen sowie aus Publikationen, die während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifiziert wurden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.3.2026 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "KYGEVVI - Doxecitin/Doxribtimin" unter besonderen Bedingungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2026.
2. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Thymidine and deoxycytidine for treatment of mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form (EMA/210409/2017). 2017.
3. European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Kygevvi (Thymidine and deoxycytidine). Treatment of mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form. EU/3/17/1870. 2026.
4. Modis Therapeutics. Modis Therapeutics Announces PRIME Designation Granted by the European Medicines Agency to MT1621 for the Treatment of TK2 Deficiency: PR Newswire; 2018. Aufgerufen am: 22.06.2026. Verfügbar unter: https://www.prnewswire.com/news-releases/modis-therapeutics-announces-prime-designation-granted-by-the-european-medicines-agency-to-mt1621-for-the-treatment-of-tk2-deficiency-300748795.html.
5. Modis Therapeutics. Modis Therapeutics Announces that MT1621 Receives Breakthrough Therapy Designation from FDA for the Treatment of TK2 Deficiency: PR Newswire; 2019. Aufgerufen am: 26.05.2026. Verfügbar unter: https://www.prnewswire.com/news-releases/modis-therapeutics-announces-that-mt1621-receives-breakthrough-therapy-designation-from-fda-for-the-treatment-of-tk2-deficiency-300796790.html.
6. UCB Pharma S.A. Fachinformation KYGEVVI® (Stand: März 2026). Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de. 2026.
7. Berardo A, Dominguez-Gonzalez C, Engelstad K, Hirano M. Advances in Thymidine Kinase 2 Deficiency: Clinical Aspects, Translational Progress, and Emerging Therapies. J Neuromuscul Dis. 2022;9(2):225-235.
8. Garone C, Taylor RW, Nascimento A, Poulton J, Fratter C, Dominguez-Gonzalez C, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. J Med Genet. 2018;55(8):515-521.

9. Encyclopedia Britannica. Mitochondrion: Encyclopedia Britannica, Inc.; 2026. Aufgerufen am: 26.05.2026. Verfügbar unter: https://www.britannica.com/science/mitochondrion.
10. Osellame LD, Blacker TS, Duchen MR. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;26(6):711-723.
11. Georg Thieme Verlag KG. Nucleinsäuren und Nucleotide: Überblick: Duale Reihe Biochemie; 2025. Aufgerufen am: 01.06.2026. Verfügbar unter: https://viamedici.thieme.de/lernmodul/549693/539541/nucleins%C3%A4uren+und+nucleotide+%C3%BCberblick.
12. Kornblum C, Deschauer M, Eisenhardt C-P, Horvath R, Jackson S, Kunz WS, et al. Mitochondriale Erkrankungen, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021.
13. Ramón J, Vila-Julià F, Molina-Granada D, Molina-Berenguer M, Melià MJ, García-Arumí E, et al. Therapy Prospects for Mitochondrial DNA Maintenance Disorders. Int J Mol Sci. 2021;22(12):6447.
14. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Hirano M, Martí I, Martín MA, Munell F, et al. Collaborative model for diagnosis and treatment of very rare diseases: experience in Spain with thymidine kinase 2 deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):407.
15. El-Hattab AW, Craigen WJ, Scaglia F. Mitochondrial DNA maintenance defects. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(6):1539-1555.
16. Schlieben LD, Prokisch H. The Dimensions of Primary Mitochondrial Disorders. Front Cell Dev Biol. 2020;8:600079.
17. van de Loo KFE, van Zeijl NT, Custers JAE, Janssen MCH, Verhaak CM. A conceptual disease model for quality of life in mitochondrial disease. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):263.
18. Blázquez-Bermejo C, Molina-Granada D, Vila-Julia F, Jimenez-Heis D, Zhou X, Torres-Torronteras J, et al. Age-related metabolic changes limit efficacy of deoxynucleoside-based therapy in thymidine kinase 2-deficient mice. EBioMedicine. 2019;46:342-355.
19. Encyclopedia Britannica. DNA: Encyclopedia Britannica, Inc.; 2026. Aufgerufen am: 26.05.2026. Verfügbar unter: https://www.britannica.com/science/DNA.
20. Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. Nature Genetics. 2001;29(3):342-344.
21. 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. 2019;14(1):100.
22. Lopez-Gomez C, Hewan H, Sierra C, Akman HO, Sanchez-Quintero MJ, Juanola-Falgarona M, et al. Bioavailability and cytosolic kinases modulate response to deoxynucleoside therapy in TK2 deficiency. EBioMedicine. 2019;46:356-367.
23. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. Neurotherapeutics. 2013;10(2):186-198.
24. 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. 2018;124(2):124-130.

25. Lopez-Gomez C, Levy RJ, Sanchez-Quintero MJ, Juanola-Falgarona M, Barca E, Garcia-Diaz B, et al. Deoxycytidine and Deoxythymidine Treatment for Thymidine Kinase 2 Deficiency. Ann Neurol. 2017;81(5):641-652.
26. Garone C, Garcia-Diaz B, Emmanuele V, Lopez LC, Tadesse S, Akman HO, et al. Deoxypyrimidine monophosphate bypass therapy for thymidine kinase 2 deficiency. EMBO Mol Med. 2014;6(8):1016-1027.
27. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, Garone C, Aguirre-Rodríguez FJ, Donati MA, et al. Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy. Ann Neurol. 2019;86(2):293-303.
28. UCB Pharma S.A. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS KYGEVVI® (Doxecitine and Doxribtimine). 2026.