



IL PRESIDENTE

CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALE PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12, COMMA 5, DEL DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO DALLA LEGGE 8 NOVEMBRE 2012 N. 189

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze del 20 settembre 2004, n. 245: "Regolamento recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326", come da ultimo modificato dal Decreto del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze 8 gennaio 2024, n.3, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024;

Visto il vigente regolamento di funzionamento e ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, adottato dal Consiglio di Amministrazione con deliberazione del 17 settembre 2025, n. 52, approvato, ai sensi dell'art. 22, commi 3 e 4, del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245, dal Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze e il Ministro per la pubblica amministrazione e pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA (comunicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 220 del 22 settembre 2025)";

Visto il decreto del Ministro della salute 5 aprile 2024 con cui, a decorrere dalla data dello stesso, il prof. Robert Giovanni Nisticò è stato nominato Presidente del Consiglio di amministrazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 7 del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Visto il decreto del Ministro della salute 9 febbraio 2024 di nomina del dott. Pierluigi Russo quale Direttore tecnico - scientifico dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ai sensi dell'articolo 10-bis del citato decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245 e s.m.i.;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera c);

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia Europea per i Medicinali;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n.189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute" e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto l'art. 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118, recante «Legge annuale per il mercato e la concorrenza 2021» che, in particolare, per i medicinali di cui al comma 3, prevede la presentazione da parte della ditta titolare di una domanda di classificazione, di cui al comma 1 della legge 8 novembre 2012 n.189, entro trenta giorni successivi alla loro autorizzazione all'immissione in commercio;

Visto il decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10 recante *«Adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015, che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio stabilendo norme dettagliate sulle caratteristiche di sicurezza che figurano sull'imballaggio dei medicinali per uso umano»* e in particolare l'articolo 4, comma 7 nella parte in cui prevede, nel termine di 30 giorni dalla data di entrata in vigore del suddetto decreto legislativo, che l'AIFA adotti le istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'AIC e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'articolo 4, anche con riguardo ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Visto il decreto del Ministro della salute del 6 marzo 2025, recante *«Specifiche tecniche dell'identificativo univoco «Data Matrix» dei medicinali ad uso umano di cui al regolamento delegato (UE) 2016/161, in attuazione dell'articolo 3, comma 3 del decreto legislativo 6 febbraio 2025, n. 10»*, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 10 aprile 2025, n. 84;

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, del 20 maggio 2025, recante «Disciplina del dispositivo, contenente le caratteristiche

tecniche e grafiche e delle informazioni nel medesimo contenute», pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 9 luglio 2025, n. 157;

Considerata la determinazione AIFA n. 56 del 17 luglio 2025 di adozione delle istruzioni applicative relative alle procedure di rilascio dell'A.I.C. e alle modalità per adempiere agli obblighi previsti dall'articolo 4, comma 7, del decreto legislativo 6 febbraio 2025 n. 10, anche relativamente ai medicinali di importazione e distribuzione parallela;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 30 aprile 2026 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° marzo 2026 al 31 marzo 2026 unitamente all'insieme dei nuovi farmaci e delle nuove confezioni registrate;

Considerato il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Scientifica ed Economica (CSE) di AIFA in data 18 – 22 maggio 2026;

Considerato il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, della Commissione Scientifica ed Economica (CSE) di AIFA nella riunione straordinaria del 08 giugno 2026;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

1. La confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- KYGEVVI

descritta in dettaglio nell'Allegato, che forma parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe, di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata Classe C(nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

2. Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Servizio online <https://www.aifa.gov.it/comunicazione-prima-commercializzazione> - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

3. Per i medicinali, di cui al comma 3 dell'articolo 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito dalla legge 8 novembre 2012 n. 189 di collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina, che non ottemperino alla presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA, ai sensi dell'articolo 18 della legge 5 agosto 2022, n. 118 verrà data informativa sul sito internet

istituzionale dell'AIFA e sarà applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).

4. La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

5. I successivi provvedimenti di classificazione e rimborsabilità, ai sensi dell'art. 8, comma 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, verranno pubblicati unicamente sul portale "Trovanorme" accessibile dal sito istituzionale dell'Agenzia sviluppato in collaborazione con l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, dei quali sarà dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma,

Il Presidente
Robert Giovanni Nisticò

Allegato alla Determina AIFA

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della legge 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di una domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle decisioni della Commissione Europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Farmaco di nuova registrazione

KYGEVVI

Principio attivo: Doxecitina/Doxribtimina

Codice Procedura EMEA/H/C/005119/0000

Codice ATC: A16AX29

Titolare: UCB PHARMA S.A.

GUUE 30/04/2026



Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

KYGEVVI è indicato per il trattamento dei pazienti pediatrici e adulti affetti da deficit di timidina chinasi 2 (Tk2d) geneticamente confermato, con età d'esordio dei sintomi pari a 12 anni o inferiore.

Modo di somministrazione

KYGEVVI è destinato all'uso secondo le istruzioni e sotto la supervisione di operatori sanitari specializzati con esperienza nella gestione di pazienti affetti da patologie mitocondriali.

KYGEVVI è per uso orale.

La soluzione orale ricostituita deve essere assunta durante i pasti 3 volte al giorno, in dosi ugualmente divise, a distanza di circa 6 ore $\pm$ 2 ore l'una dall'altra.

Tabella 2: Dose iniziale raccomandata di 130 mg/kg/giorno di doxectina e 130 mg/kg/giorno di doxribtimina soluzione orale e preparazione in base al peso corporeo

Peso corporeo (kg)	Preparazione giornaliera della soluzione orale		Volume della dose singola (mL) (da assumere 3 volte al giorno)
	Numero di bustine per la ricostituzione ^b	Volume di acqua (mL) ^a	
3,0 – 3,4	1	40	2,5
3,5 – 3,9			3
4,0 – 4,4			3,5
4,5 – 4,9			4
5,0 – 5,9			4,5
6,0 – 6,9			5,5
7,0 – 7,9			6
8,0 – 8,9			7
9,0 – 10,4			8
10,5 – 11,9			10
12,0 – 13,9			11
14,0 – 15,9			13
16,0 – 17,4	2	80	14
17,5 – 18,9			16
19,0 – 20,9			17
21,0 – 24,9			20
25,0 – 27,9			22
28,0 – 31,9			25
32,0 – 34,9	3	120	28
35,0 – 37,9			30
38,0 – 41,9			35
42,0 – 47,9			40
48,0 – 54,9	4	160	45
55,0 – 61,9			50
62,0 – 72,9			55 ^c
73,0 – 84,9	5	200	65
85,0 – 92,9	6	240	75
93,0 – 109,9	7	280	85
110,0 – 120,0	8	320	100

^aVolume d'acqua per ricostituire la polvere per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^bIl numero indica la quantità di bustine necessarie per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^cIl volume di ciascuna dose singola, se moltiplicato per tre, può non corrispondere al volume di acqua giornaliero totale indicato; ciò non rappresenta un errore. Il volume finale della soluzione orale ricostituita aumenterà dopo l'aggiunta al volume d'acqua della polvere contenuta nel numero di bustine prescritto.

Tabella 3: Dose intermedia raccomandata dal giorno 14 di 260 mg/kg/giorno di doxectina e 260 mg/kg/giorno di doxibtimina soluzione orale e preparazione in base al peso corporeo

Peso corporeo (kg)	Preparazione giornaliera della soluzione orale		Volume della dose singola (mL) (da assumere 3 volte al giorno)
	Numero di bustine per la ricostituzione ^b	Volume di acqua (mL) ^a	
3,0 - 3,4	1	40	5,5
3,5 - 3,9			6,5
4,0 - 4,4			7,5
4,5 - 4,9			8
5,0 - 5,9			9,5
6,0 - 6,9			11
7,0 - 7,9			13
8,0 - 8,9	2	80	14
9,0 - 10,4			17
10,5 - 11,9			19
12,0 - 13,9			22
14,0 - 15,9			26
16,0 - 17,4	3	120	29
17,5 - 18,9			30
19,0 - 20,9			35
21,0 - 24,9			40
25,0 - 27,9	4	160	45
28,0 - 31,9			50
32,0 - 34,9			55 ^c
35,0 - 37,9	5	200	65
38,0 - 41,9			70 ^c
42,0 - 47,9	6	240	75
48,0 - 54,9	7	280	90
55,0 - 61,9	8	320	100
62,0 - 72,9	9	360	115
73,0 - 84,9	10	400	135 ^c
85,0 - 92,9	11	440	155 ^c
93,0 - 109,9	13	520	175 ^c
110,0 - 120,0	15	600	200

^aVolume d'acqua per ricostituire la polvere per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^bIl numero indica la quantità di bustine necessarie per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^cIl volume di ciascuna dose singola, se moltiplicato per tre, può non corrispondere al volume di acqua giornaliero totale indicato; ciò non rappresenta un errore. Il volume finale della soluzione orale ricostituita aumenterà dopo l'aggiunta al volume d'acqua della polvere contenuta nel numero di bustine prescritto.

Tabella 4: Dose di mantenimento raccomandata dal giorno 28 di 400 mg/kg/giorno di doxectina e 400 mg/kg/giorno di doxribtimina soluzione orale e preparazione in base al peso corporeo

Peso corporeo (kg)	Preparazione giornaliera della soluzione orale		Volume della dose singola (mL) (da assumere 3 volte al giorno)
	Numero di bustine per la ricostituzione ^b	Volume di acqua (mL) ^a	
3,0 - 3,4	1	40	9
3,5 - 3,9			10
4,0 - 4,9			12
5,0 - 5,9	2	80	15
6,0 - 6,9			17
7,0 - 7,9			20
8,0 - 8,9			22
9,0 - 10,4			26
10,5 - 11,9	3	120	30
12,0 - 13,9			35
14,0 - 15,9			40
16,0 - 17,4	4	160	45
17,5 - 18,9			50
19,0 - 20,9			55 ^c
21,0 - 24,9	5	200	60
25,0 - 27,9			70 ^c
28,0 - 31,9	6	240	80
32,0 - 34,9	7	280	90
35,0 - 37,9	8	320	100
38,0 - 41,9			110 ^c
42,0 - 47,9	9	360	120
48,0 - 54,9	10	400	140 ^c
55,0 - 61,9	12	480	160
62,0 - 72,9	13	520	180 ^c
73,0 - 85,0	15	600	210 ^c

^aVolume d'acqua per ricostituire la polvere per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^bIl numero indica la quantità di bustine necessarie per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^cIl volume di ciascuna dose singola, se moltiplicato per tre, può non corrispondere al volume di acqua giornaliero totale indicato; ciò non rappresenta un errore. Il volume finale della soluzione orale ricostituita aumenterà dopo l'aggiunta al volume d'acqua della polvere contenuta nel numero di bustine prescritto.

NOTA: l'esperienza in pazienti di peso > 85 kg è molto limitata. Nel caso di pazienti con peso > 85,0 kg, il volume giornaliero totale supererà i 640 mL e **la dose singola** di soluzione orale dovrà essere **preparata tre volte al giorno** anziché una volta al giorno.

Quando il volume della singola dose supera i 225 mL, deve essere suddiviso in due porzioni separate da assumere immediatamente l'una dopo l'altra. Il bicchiere dosatore del kit del dispositivo di somministrazione deve essere utilizzato per misurare e somministrare accuratamente ciascuna porzione.

Tabella 5: Dose di mantenimento raccomandata dal giorno 28 di KYGEVVI soluzione orale e preparazione per pazienti di peso > 85,0 kg

Peso corporeo (kg)	Numero di bustine per la ricostituzione ^b	Volume di acqua (mL) ^a	Volume della dose singola (mL) (da assumere 3 volte al giorno)
85,1 - 92,9	6	240	230
93,0 - 99,9			250 ^c
100,0 - 109,9	7	280	270
110,0 - 120,0	8	320	300

^aVolume d'acqua per ricostituire la polvere per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^bIl numero indica la quantità di bustine necessarie per la preparazione della quantità di soluzione orale ricostituita necessaria per un giorno di trattamento.

^cIl volume di ciascuna dose singola può non corrispondere al volume di acqua giornaliero totale indicato; ciò non rappresenta un errore. Il volume finale della soluzione orale ricostituita aumenterà dopo l'aggiunta al volume d'acqua della polvere contenuta nel numero di bustine prescritto.

Se il paziente è incapace di deglutire, la dose prescritta di KYGEVVI può essere somministrata tramite sonda per nutrizione. Seguire le istruzioni specifiche della sonda per nutrizione per una corretta somministrazione del medicinale.

- Preparare la soluzione orale utilizzando il kit del dispositivo di somministrazione raccomandato.
- Sciogliere il numero prescritto di bustine di polvere in acqua a temperatura ambiente.
 - Utilizzare 40 mL di acqua per bustina.
 - Non miscelare con altri medicinali, liquidi, polveri o alimenti.
- Preparare ogni mattina la quantità necessaria per un giorno di trattamento di soluzione orale oppure, per un volume giornaliero totale superiore a 640 mL per pazienti di peso superiore a > 85,0 kg; preparare separatamente la soluzione per ciascuna dose singola.
 - Versare prima la quantità d'acqua prescritta nel flacone di miscelazione. Quindi aggiungere la polvere contenuta nelle bustine.
 - Chiudere il flacone di miscelazione con il bicchiere dosatore, capovolgerlo e riportarlo in posizione verticale almeno 20 volte per miscelare.
 - Dopo la somministrazione, conservare il flacone di miscelazione a temperatura ambiente o in frigorifero.
- Prima di ogni somministrazione, capovolgere lentamente il flacone di miscelazione e riportarlo nella posizione verticale iniziale almeno 3 volte.

Eventuali residui dopo l'assunzione della terza dose giornaliera devono essere eliminati.

Per istruzioni dettagliate sulla ricostituzione e la somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/25/2013/001 AIC:052966013 In base 32: 1LJDMX
 2 g / 2 g - Polvere per soluzione orale - Uso orale - Bustina (LDPE/alu/PET) - 30 bustine

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Il RMP aggiornato deve essere presentato entro {tempistica concordata con il CHMP}.

Obbligo specifico di completare le attività post-autorizzative per l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto, ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): TK0109: per descrivere gli aspetti di sicurezza e gli esiti clinici del trattamento con doxycitina e doxoritamina in pazienti con deficit di timidina chinasi 2 (TK2d) con età di insorgenza dei sintomi pari o inferiore a 12 anni.	Annuale (con nuova valutazione ogni anno)
Al fine di garantire un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di Kygevi nel trattamento dei pazienti con deficit di timidina chinasi 2 (TK2d), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà aggiornamenti annuali riguardanti ogni nuova informazione relativa alla sicurezza e all'efficacia di Kygevi.	Annuale (con nuova valutazione ogni anno)

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - centri di riferimento indicati dalle Regioni per la cura delle malattie rare (RRL).