

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-287/V1/24062024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de pegzilarginasa (Loargys®) en el tratamiento de la deficiencia de arginasa 1 (ARG1-D) o hiperargininemia, en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad

Fecha de publicación: 24 de junio de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Pegzilarginasa (Loargys®).....	2
Farmacología.....	2
Eficacia.....	3
Seguridad.....	6
Discusión.....	8
Conclusión.....	10
Anexo.....	13

## Introducción

La deficiencia de arginasa 1 (ARG1 - D) es una enfermedad metabólica rara, hereditaria (autosómica recesiva), progresiva, debilitante y neurodegenerativa caracterizada por la falta completa o parcial de la enzima arginasa 1 en el hígado y en los glóbulos rojos (1). Se trata de un tipo de trastorno del ciclo de la urea (TCU). Los TCU son deficiencias hereditarias de enzimas o transportadores necesarios para la síntesis de urea a partir de amoníaco.

La arginasa 1 es una de las seis enzimas que intervienen en la descomposición y eliminación del nitrógeno del cuerpo, un proceso conocido como el ciclo de la urea. La falta de arginasa 1, la cual se expresa mayoritariamente en el hígado, da lugar a una acumulación excesiva de nitrógeno, en forma de amoníaco en la sangre (hiperamoniemia), y de arginina en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo (hiperargininemia) (1,2). La hiperamoniemia suele ser menos frecuente y menos grave en esta enfermedad en comparación con otros tipos de TCU (2). La ausencia de estos transportadores o enzimas provoca la acumulación de niveles tóxicos de amoníaco en la sangre y el cerebro de los pacientes afectados.

Se calcula que la ARG1-D representa aproximadamente el 3,5% de todos los casos de TCU (3). Los resultados de un análisis genético reciente basado en modelos matemáticos estimaron una prevalencia mundial de ARG1-D en la natalidad de 2,8 casos por millón de nacidos vivos (las estimaciones específicas de cada país oscilaron entre 0,92 y 17,5) y una prevalencia poblacional en 1,4 casos por millón de personas (aproximadamente 1/726.000 personas) (4).

Generalmente, la enfermedad se inicia en la infancia o al comienzo de la niñez. El acúmulo de arginina y sus metabolitos, compuestos guanidino (GCs), tales como ácido arginínico, ácido guanidinoacético, ácido alfa-keto-delta-guanidinovalérico y alfa-N-acetilarginina, da lugar a una serie de síntomas neurológicos que incluyen espasticidad,



ataxia, hiperreflexia, falta de coordinación, convulsiones, retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual (1,2,5). Las consecuencias de esta descompensación metabólica hacen que la ARG1-D sea una enfermedad potencialmente mortal y crónicamente debilitante (3).

Los pacientes con ARG1-D suelen tener valores de pArg superiores a 300  $\mu$  mol/L y a menudo mucho más altos, habiéndose notificado niveles 10 veces por encima del límite superior normal (6). Las directrices internacionales para la ARG1-D se centran en la reducción de la arginina plasmática a niveles por debajo de 200  $\mu$  M/L e idealmente dentro del rango normal (definido como 40 a 115  $\mu$  M/L) como objetivo primario del tratamiento (3,5,6).

Dado que los niveles de arginina en los tejidos y en el líquido cefalorraquídeo están en equilibrio con los del plasma, la reducción de la arginina plasmática a los niveles recomendados por las directrices es importante para obtener mejoras en las manifestaciones neurológicas y funcionales (6). Este enfoque de tratamiento incluye la restricción de proteínas en la dieta para reducir la arginina, junto con la administración de suplementos de aminoácidos esenciales (EAA, por sus siglas en inglés) en muchos casos para evitar problemas de crecimiento y desarrollo derivados de carencias nutricionales. Sin embargo, este tratamiento de forma aislada es a menudo ineficaz para controlar completamente la arginina plasmática ya que solo aproximadamente el 20-25% de la arginina se deriva de la dieta y además es difícil para los pacientes seguir una dieta de este tipo, altamente restrictiva (1,3). Además, este tipo de dieta hace necesaria la suplementación de vitaminas y minerales para garantizar que se satisfagan los requisitos nutricionales en los pacientes afectados.

Los eliminadores de nitrógeno (como benzoato de sodio, fenilacetato de sodio, fenilbutirato de sodio y fenilbutirato de glicerol) también se usan en los pacientes en los que sea preciso aumentar la excreción de amoníaco y prevenir la aparición de crisis hiperamonémicas agudas. Sin embargo, estas terapias no reducen la formación del metabolito tóxico de la arginina que causa la neurotoxicidad característica de la enfermedad (espasmos y trastornos motores) (1,3,6). Además, agentes espasmolíticos y antiepilépticos pueden usarse como tratamientos sintomáticos y, en raras ocasiones, ARG1 - D se trata mediante trasplante hepático (3). El trasplante de hígado normaliza los niveles de arginina y amoníaco y mejora los síntomas neurológicos en casos individuales y el retraso del desarrollo neurológico y del crecimiento. No obstante, este tratamiento solo está disponible para una pequeña proporción de pacientes y conlleva un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad, además de la necesidad de un tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores (3). Es por ello, que en la evaluación sobre la designación como medicamento huérfano de pegzilarginasa, el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no consideró al trasplante hepático como tratamiento satisfactorio alternativo.

Ninguna de las terapias previamente citadas aborda directamente la enfermedad subyacente y, además, la evidencia publicada que demuestre su efectividad clínica a lo largo del tiempo es limitada (1).

## Pegzilarginasa (Loargys®)

Pegzilarginasa está indicado para el tratamiento de la deficiencia de arginasa 1 (ARG1-D) o hiperargininemia, en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad, junto con el tratamiento individualizado de la enfermedad, como la restricción de las proteínas de la dieta, los suplementos de aminoácidos y otros tratamientos farmacológicos, incluidos los quelantes de nitrógeno en los que sea preciso (3,7).

Fue designado como medicamento huérfano por la Comisión Europea en julio de 2016.

## Farmacología

La pegzilarginasa es una enzima arginasa 1 humana pegilada y recombinante diseñada para sustituir la actividad deficiente de la enzima arginasa 1 humana en pacientes con ARG1-D (7). Debe administrarse mediante perfusión intravenosa o inyección subcutánea. La dosis inicial recomendada es de 0,1 mg/kg a la semana y puede aumentarse o

reducirse en incrementos de 0,05 mg/kg para alcanzar los objetivos terapéuticos. No se han estudiado dosis superiores a 0,2 mg/kg a la semana en ensayos clínicos con ARG1-D (7). En el caso de la administración intravenosa, la pegzilarginasa debe diluirse y administrarse durante al menos 30 minutos (7).

Antes de iniciar el tratamiento, debe hacerse una determinación plasmática basal de arginina. Tras iniciar el tratamiento, la dosis semanal debe ajustarse en función de las concentraciones plasmáticas de arginina previas a la dosificación para mantener la arginina plasmática dentro del rango normal (7). Una vez establecido una dosis individualizada, se recomienda realizar un seguimiento de la concentración plasmática de arginina, con intervalos no superiores a 3-6 meses (7).

No se espera que la insuficiencia hepática afecte a la pauta posológica recomendada. Además, no se ha establecido la seguridad y eficacia de pegzilarginasa en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se espera que la insuficiencia renal afecte al régimen de dosificación (7).

No se dispone de datos de ensayos clínicos en pacientes de edad media y de edad avanzada con deterioro motor de larga duración (sólo de 2 a 29 años), ni en pacientes con niveles de arginina cercanos a 200  $\mu$ M/L únicamente con restricción de proteínas en la dieta. Por ello, la relación beneficio/riesgo debe determinarse de forma individual en estos pacientes (7).

Por otro lado, no existen datos disponibles de su uso durante el embarazo y esto se ha reflejado en el plan de gestión de riesgos. No se recomienda utilizar pegzilarginasa durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos (7).

## Eficacia

En total, 48 pacientes con ARG1-D han sido expuestos a pegzilarginasa en tres estudios. Los 2 primeros estudios fueron abiertos, multicéntricos y se realizaron en serie en los mismos sujetos: Estudio 101A (estudio completo de determinación de dosis) y su extensión a largo plazo (LTE) estudio 102A. Un total de 16 sujetos de 2 años o más con un diagnóstico documentado de ARG1-D se inscribieron en el Estudio 101A. De estos sujetos, 14 completaron este estudio, y todos ellos se inscribieron en el Estudio 102A.

El tercer estudio fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, denominado Estudio 300A o ensayo PEACE (Pegzilarginase Effect on Arginase 1 Deficiency Clinical Endpoints).

### Estudio 300A (PEACE)

La eficacia de pegzilarginasa se evaluó en el ensayo pivotal PEACE, el cual incluyó a 32 sujetos pediátricos y adultos de 2 a 29 años con ARG1-D. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 2: 1 para recibir pegzilarginasa o placebo por vía intravenosa una vez a la semana a una dosis inicial de 0,1 mg/kg y se ajustaron dentro de un intervalo de 0,05 mg a 0,2 mg/kg en la fase de estudio ciego, guiado por los niveles plasmáticos de arginina. Todos los sujetos debían continuar con cualquier restricción de proteínas en la dieta, suplementos de aminoácidos esenciales y tratamiento sintomático como quelantes de amonio, medicamentos antiepilépticos y/o medicamentos para la espasticidad durante todo el período de ensayo. Otros criterios de inclusión fueron: un diagnóstico actual de ARG1-D, arginina plasmática  $\geq 250 \mu$  M (el promedio de todos los valores medidos de arginina plasmática durante el período de cribado previo a la visita de aleatorización debía ser de  $\geq 250 \mu$  M), tener  $\geq 2$  años de edad en la fecha del consentimiento informado/asentimiento, considerarse sujetos evaluables (aquellos en los que fuera posible identificar una respuesta clínica) en al menos 1 componente de 1 evaluación incluida en los criterios de valoración secundarios/otros criterios de valoración secundarios clave y prueba de embarazo negativa (serológica y de orina), además de un compromiso para usar métodos conceptivos altamente eficaces en todos los sujetos susceptibles (3).

Entre los criterios de exclusión más relevantes se pueden citar haber sufrido un episodio de hiperamonemia (definido como nivel de amoníaco  $\geq 100 \mu\text{M}$  con 1 o más síntomas relacionados que hubieran requerido hospitalización o tratamiento en urgencias), en las 6 semanas anteriores a la administración de la primera dosis del tratamiento del estudio, haber padecido una infección activa que requiriera tratamiento antiinfeccioso en las 3 semanas anteriores a la primera dosis, infección activa conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B o hepatitis C, tener un déficit extremo de movilidad u otras afecciones médicas o comorbilidades que, en opinión del Investigador, pudieran interferir con el cumplimiento del estudio o la interpretación de los datos, haber participado en un estudio de intervención previo con pegzilarginasa, haber sido tratado con regímenes que contenían toxina botulínica (BT) o planear hacerlo durante la fase de seguimiento ciego del estudio, o haber recibido BT u otro tratamiento para la espasticidad y trasplante previo hepático o hematopoyético (3).

El objetivo primario del ensayo fue demostrar la eficacia de la pegzilarginasa en relación con placebo sobre la base de una disminución estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos de arginina. Por lo tanto, el criterio de valoración primario fue el cambio respecto al valor basal en la arginina plasmática (pArg) tras 24 semanas de tratamiento en el Estudio 300A. Además, se describieron dos criterios de valoración secundarios clave para evaluar la movilidad funcional:

- El cambio medio desde el valor basal en la semana 24 en la prueba de caminata de 2 minutos (2MWT, por sus siglas en inglés), y
- El cambio medio desde el valor basal en la semana 24 en la escala de medida de la función motora gruesa 88 Parte E (GMFM-E, por sus siglas en inglés), que valora una serie de ítems que engloban las actividades de correr, saltar y correr.

Si los resultados de las dos variables secundarias clave anteriormente descritas se consideraban estadísticamente significativos, otros criterios secundarios de valoración de eficacia debían ser formalmente evaluados según el protocolo del ensayo.

Las características demográficas basales de los pacientes tratados con pegzilarginasa y con placebo fueron en general, comparables, con algunas excepciones (edad ligeramente más joven, menor pArg y una menor proporción de sujetos con espasticidad moderada/grave entre los pacientes aleatorizados a pegzilarginasa frente a placebo (23.8% vs. 36.4% en moderada y 4.8% vs. 18.2%) (8). No obstante, en el análisis de datos del estudio se utilizó el modelo de Medidas Repetidas con Efectos Mixtos (MMRM, por sus siglas en inglés). En el análisis del criterio de valoración primario, se utiliza el valor inicial de arginina como una covariable en el modelo MMRM. Esto ajusta los resultados basándose en los niveles iniciales de arginina de los participantes, proporcionando una evaluación más precisa del efecto del tratamiento. Para los análisis secundarios el modelo MMRM también incorpora el valor basal como covariable. Esto refuerza la validez de las comparaciones de cambios en estas medidas, al ajustar los datos teniendo en cuenta las condiciones iniciales de los participantes y la variabilidad entre sujetos (3).

La edad media de todos los sujetos fue de 10,7 años (rango: 2 a 29 años) pero, la edad media en el grupo de pegzilarginasa fue menor (9,6; rango: 2 a 28) en comparación con el grupo placebo (12,9; rango: 5 a 29). Por otro lado, la proporción de sujetos de 2 a <6 años de edad fue mayor en el grupo de pegzilarginasa que en el grupo placebo, mientras que las categorías de edad de 6 a <12 y de 12 a <18 años estuvieron relativamente equilibradas en ambos grupos de tratamiento. Un sujeto del grupo de pegzilarginasa y 2 sujetos del grupo placebo eran adultos (3). En cuanto a las características basales clínicas, la edad media del diagnóstico fue de 2,6 años (rango 0-15). Doce sujetos (37,5%) necesitaban ayuda para caminar. La espasticidad de las extremidades inferiores se presentaba en el 66% de sujetos y era moderada o grave en el 38%. La espasticidad de las extremidades superiores estuvo presente en el 12%. La población del estudio se distribuyó aproximadamente a partes iguales en pacientes con deficiencias leves de la función motora gruesa al inicio del estudio (GMFCS I, 43,8%), o pacientes afectados de forma moderada a grave (GMFCS II-IV, 56,2%). La mayoría presentaba un

retraso cognitivo (68,8%). Además, la mayoría tenía antecedentes de anomalías en las pruebas de función hepática (n= 23, 71,9%, sobre todo incrementos de las transaminasas), hiperamonemia (n= 18, 56,3%) y/o convulsiones (n= 11 (34,4%) (3).

El ensayo PEACE se diseñó para evaluar el efecto de la pegzilarginasa en combinación con los tratamientos individualizados de los pacientes, que incluían una dieta prescrita con restricción proteica severa y, normalmente, suplementos de aminoácidos esenciales (EAA), con o sin el uso de eliminadores de amoníaco. Los 32 sujetos del ensayo recibieron tratamientos concomitantes. En general, casi todos los sujetos del grupo tratado con pegzilarginasa (95,2%, n=20) y del grupo placebo (81,8%, n=9) recibieron eliminadores de amoníaco. La proporción de sujetos que utilizaron fenilbutirato de glicerol fue similar entre los grupos de tratamiento: 47,6% (N=10) en el grupo de pegzilarginasa y 45,5% (N=5) en el grupo placebo (3). También se administraron con frecuencia en ambos grupos combinaciones de aminoácidos, carbohidratos, minerales y vitaminas.

En el ensayo PEACE, los niveles medios de pArg descendieron de 354,0  $\mu$  M/L al inicio a 86,4  $\mu$  M/L en la semana 24 en el brazo de pegzilarginasa, mientras que, en el brazo de placebo, se mantuvieron más o menos estables (464,7  $\mu$  M/L al inicio y 426,5 en la semana 24). La pegzilarginasa indujo una reducción del 76,7% (IC del 95%: 67,1%, 83,5%) en el cociente medio para el cambio de la pArg en la semana 24 con respecto al valor basal en relación con el placebo ( $p < 0,0001$ ). Además, pegzilarginasa normalizó los niveles de pArg en el 90,5% de los pacientes (vs 0% con placebo). Respecto a los criterios de valoración secundarios clave, el GMFM-E, mejoró globalmente desde el inicio hasta la semana 24 en el grupo tratado con pegzilarginasa (4,2 puntos), mientras que disminuyó en el grupo placebo (-0,4 puntos, diferencia de medias ponderada 4,6 [IC del 95%: -1,1; 10,2]  $p = 0,1087$ ). Además, se observó una mejoría numéricamente pequeña en el 2MWT (cambio medio con respecto al valor basal, en la semana 24: 7,4 frente a 2,9 para placebo, diferencia de medias ponderada 5,5 m [IC del 95%: -15,6; 26,7],  $p = 0,5961$ ) (3). Por lo tanto, los beneficios sobre la función motora no se han confirmado formalmente a un nivel estadísticamente significativo.

Otras variables secundarias incluyeron, entre otras, la proporción de pacientes que alcanzaron niveles plasmáticos de arginina por debajo de 200  $\mu$ M/L y dentro del rango normal, el cambio medio desde el valor basal en los niveles de compuestos de guanidino (CG) y ornitina, así como otras variables relacionadas con la función motora como el cambio medio desde el valor basal en la semana 24 del GMFM-D que evalúa la movilidad sin ayuda ni aparatos ortopédicos ni dispositivos de asistencia de pié (3). En la Semana 24, la pegzilarginasa demostró una reducción del 50% al 70% de los CG en comparación con el placebo, mientras que en el grupo placebo, los niveles de CG fluctuaron con el tiempo, pero se mantuvieron similares a los niveles basales en la semana 24 (3). Asimismo, al inicio del estudio, la puntuación GMFM-D fue de 28,0 y 29,5 puntos en los brazos de pegzilarginasa y placebo, respectivamente (máximo posible: 39 puntos). En la semana 24, el aumento desde el inicio con pegzilarginasa frente a placebo fue de 2,3 puntos (diferencia de medias LS; IC 95%: 0,4, 4,2;  $p = 0,0208$ ) (3). Sin embargo, como consecuencia de que no se cumpliera el plan de análisis estadístico, al no alcanzar significación estadística los criterios de valoración secundarios clave, los análisis de los resultados de los otros criterios de valoración secundarios fueron puramente exploratorios y no se puede extraer conclusiones concluyentes de éstos. De la misma manera, la diferencia mínima clínicamente importante (MCID), una variable terciaria del ensayo PEACE que representa la mejoría más pequeña que un paciente considera relevante, fue evaluada. Para ello, y dado que no existen MCIDs establecidos para el GMFM-D y el GMFM-E en pacientes con ARG1-D, se utilizaron como umbrales predefinidos los datos en sujetos con parálisis cerebral, un trastorno que comparte manifestaciones neuromotoras similares a las del ARG1-D y que durante la evaluación de pegzilarginasa, se consideró aceptable por la EMA. Los cambios en esta variable desde el inicio en el grupo de pegzilarginasa superaron los umbrales de respuesta establecidos como clínicamente relevantes, lo que demuestra una mejoría clínicamente significativa, aunque estos resultados también proceden de un análisis exploratorio con las limitaciones derivadas de ello, anteriormente descritas (8).

#### Estudio de Extensión a Largo Plazo (LTE)

Todos los pacientes que terminaron la parte aleatoria de 24 semanas fueron elegibles para el LTE (abierto) con un tratamiento semanal de pegzilarginasa hasta 150 semanas, que aún está en curso. Treinta y uno (n=20 pegzilarginasa y n=11 placebo) de los 32 sujetos participaron en el periodo de extensión. Después de 8 semanas en el LTE, los sujetos del ensayo pasaron de la administración intravenosa (IV) a la subcutánea (SC). No se necesitó ajuste de dosis al cambiar a una administración subcutánea (3).

La mediana de la duración de la exposición a la pegzilarginasa fue de 31 semanas. A lo largo de este LTE, los sujetos que habían recibido previamente pegzilarginasa demostraron mejorías sostenidas en los niveles de pArg, las puntuaciones GMFM-E y 2 MWt. Los pacientes aleatorizados inicialmente a placebo y tratados con pegzilarginasa en el periodo de extensión abierto mostraron también reducciones similares con respecto al valor basal de los niveles plasmáticos medios de arginina (3,8).

### Estudio 102A

Estudio de extensión del estudio 101A, multicéntrico, abierto y no controlado. Su objetivo primario es evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la pegzilarginasa IV o SC administrada durante un máximo de 4 años.

El estudio está en curso, pero, se dispone de un informe con datos de los resultados presentados en la semana 48, es decir, el último punto temporal con datos clínicos para los 13 sujetos que continuaron el estudio 101A.

Se observó una reducción de los niveles plasmáticos pArg en los pacientes tratados con pegzilarginasa en el estudio 102A. En la semana 24 y en la semana 48, el 92,9% y el 100% de los sujetos alcanzaron un nivel de arginina plasmática que cumplía las recomendaciones de las directrices. El 64,3% y el 69,2% de los sujetos alcanzaron niveles de arginina dentro del intervalo normal, respectivamente. También se observaron resultados positivos en la función motora. No obstante, al tratarse de un ensayo sin grupo control, dichos resultados deben de tratarse con precaución (ver Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de los resultados del Estudio 102A en la semana 48, en comparación con los valores iniciales/basales (Estudio 101A).

Resultado	Diferencia de medias entre valor basal (101A) y a las 48 semanas
pArg (µM)	-267 (95% CI NR, SD 115)
GMFM-D <sup>1</sup>	2.8 (95% CI 1.2, 4.3) , p <0.001
GMFM-E <sup>2</sup>	5.8 (95% CI 2.5, 9.1), p <0.001
Test de la caminata de 6 minutos (metros)	44.9 (95% CI 18.6, 71.3), p = 0.0013

<sup>1</sup>GMFM-D (Gross Motor Function Measure Item D (Standing): Test de Función Motora Gruesa (De pié).

<sup>2</sup>GMFM-E (Gross <sup>2</sup>Motor Function Measure Item E (Walking, Running, And Jumping): Test de Función Motora Gruesa (andando, corriendo y saltando).

## Seguridad

La evaluación del perfil de seguridad se basó en la exposición de 48 pacientes con ARG1-D (8 adultos y 40 niños de edades comprendidas entre los 2 y los 31 años), a pegzilarginasa en tres estudios (8). Los dos primeros fueron estudios multicéntricos abiertos que se realizaron en serie en los mismos sujetos: Estudio 101A (estudio completo de determinación de dosis) y su estudio de extensión a largo plazo (LTE) 102A. El tercero es el ensayo pivotal, Estudio 300A y su LTE (3). En total, más de la mitad de los sujetos (n=28) fueron tratados con pegzilarginasa durante >1 año, y más de



una cuarta parte de los sujetos durante >2 años. La duración media de la exposición fue de 29,0 semanas para la administración IV y de 60,2 semanas para la administración SC. Mientras que el 48% de los sujetos fueron titulados a las dosis IV más altas (>1,5-0,2 mg/kg), el 25% permanecieron en el nivel de dosis intermedio (0,1-<0,15 mg/kg), y el 27% fueron tratados con dosis IV bajas (<0,1 mg/kg) (3).

La gran mayoría de los pacientes presentaron uno o más eventos adversos (EA). Ninguno de ellos dio lugar a reducciones de dosis, retirada del estudio o eventos fatales, pero, el 47,9% de los sujetos sufrieron una o más interrupciones debido a un EA. La incidencia global de eventos adversos relacionados con el tratamiento (EAET) fue mayor con la administración IV que con la administración SC (72,9% frente a 58,8%) (3).

Los EAET que se notificaron con más frecuencia para el grupo tratado con pegzilarginasa en comparación con el brazo placebo en el Estudio 300A fueron infecciones e infestaciones (8 (38,1%) frente a 1 (9,1%)), trastornos generales y afecciones en el lugar de administración, incluyendo hipersensibilidad (7 (33,3%) frente a ninguno), lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento 5 (23,8%) frente a ninguno para el grupo placebo, y trastornos oculares (4 (19%) frente a ninguno) (3).

En el estudio 300A, el 38,1% de los sujetos en el grupo de pegzilarginasa sufrieron un EAET que resultó en la interrupción de la dosis frente a un 9,1% en el grupo placebo. Los EAET que dieron lugar a la interrupción de la dosis en más de 1 sujeto en el grupo de pegzilarginasa incluyeron pirexia (3 sujetos, 14,3%, todos de gravedad leve), aumento de AST (2 sujetos, 9,5%, todos de gravedad leve) e hiperamonemia (2 sujetos, moderada en 1 sujeto y grave en 1 sujeto). Para la mayoría de los sujetos, los acontecimientos se resolvieron en un periodo de 8 días y para todos los sujetos, se reanudó el tratamiento con pegzilarginasa (3).

La compañía señala en la ficha técnica de pegzilarginasa que debido al número reducido de sujetos que formaron la población ARG1-D relacionada con la seguridad del medicamento (N=48), la frecuencia de los EAs en casos poco frecuentes, raros y muy raros no pudo calcularse de forma fiable (8).

Los EAs graves notificados con más frecuencia estaban relacionados con la hiperamonemia (13 de 48 sujetos, 27%). Esto fue frecuente tanto en el grupo de pegzilarginasa como en el de placebo en el Estudio 300A, seguidos de 3 casos de reacciones de hipersensibilidad en el estudio 101A (calificadas como probablemente relacionadas con la pegzilarginasa por el investigador), y los trastornos GI (5 sujetos, principalmente náuseas y vómitos) (3). Todos estos EAs se resolvieron con atención médica estándar, y ninguno condujo a la interrupción del estudio (3).

## EAs de especial interés

### Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos, cuando se administró por vía intravenosa, 6 de 48 (12,5 %) pacientes tratados con pegzilarginasa experimentaron signos y síntomas compatibles con una reacción de hipersensibilidad. Por lo general, las reacciones se produjeron tras las primeras dosis. Estas reacciones de hipersensibilidad fueron leves o moderadas y se resolvieron espontánea o rápidamente tras el tratamiento médico habitual. Ninguna de las reacciones provocó la interrupción del tratamiento (7).

### Reacciones en el lugar de inyección

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 8,8 % (3/34) de los pacientes tratados con pegzilarginasa tras su administración subcutánea. Los signos y síntomas incluyeron eritema, edema y erupción cutánea en el lugar de la inyección. Éstos fueron de intensidad leve y se resolvieron de forma espontánea o con el tratamiento médico habitual sin interrupción de la dosis (7).

### Inmunogenicidad



Se identificaron anticuerpos anti-pegzilarginasa (ADAs, por sus siglas en inglés) en 12 de los 48 sujetos (25 %) y la mayoría se detectaron antes de la primera dosis (3). Los ADA fueron de naturaleza transitoria y se resolvieron durante la continuación del tratamiento. La presencia de ADAs se asoció a cambios transitorios en la farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) de pegzilarginasa en pacientes con ARG1-D.

Ningún sujeto desarrolló ADA después de cambiar de la administración intravenosa a la SC.

## Discusión

El tratamiento estándar de la ARG1-D tiene como objetivo reducir las concentraciones plasmáticas de arginina y amoníaco. El abordaje del tratamiento incluye la restricción de la ingesta de proteínas en la dieta y la administración de fórmulas de aminoácidos esenciales (EAA), además de suplementos de vitaminas y minerales para garantizar que se satisfacen los requisitos nutricionales, eliminadores de nitrógeno (como benzoato de sodio, fenilacetato de sodio y fenilbutirato de glicerol) para aumentar la excreción de amoníaco y, medicamentos antiepilépticos y/o medicamentos para la espasticidad.

En 2022 se publicó una revisión sistemática cuyo objetivo fue fundamentalmente describir la historia natural de ARG1-D e identificar y examinar la evidencia publicada respecto a la efectividad de los tratamientos disponibles. Esta revisión incluyó 111 publicaciones con datos de 157 pacientes con ARG1-D en los que las manifestaciones clínicas como déficits motores, discapacidad intelectual y convulsiones eran comunes (9). La restricción de proteínas en la dieta, fue la intervención notificada con mayor frecuencia (68 % de los pacientes). A un 44,5% de los pacientes se les administraron eliminadores de nitrógeno y los tratamientos notificados con menos frecuencia fueron la suplementación con EAA (21,0%), diálisis (5,0%) y trasplante hepático (3,1%). Los autores indicaron una mejoría del resultado clínico global en el 26,1% de pacientes, mientras que el 15,3% empeoró y el 19,1% de pacientes no tuvieron cambios o fueron limitados. No se proporcionó una evaluación de los resultados para el 39,5% de los pacientes (9). Existen ciertas limitaciones a la hora de interpretar estos resultados como es el hecho de que los datos provenían exclusivamente de informes de casos, aunque en enfermedades raras como la ARG1-D éstos desempeñan un papel importante. No obstante, los resultados de esta revisión corroboran publicaciones anteriores y ponen de relieve las deficiencias en términos de efectividad clínica de las terapias estándar utilizadas en las últimas cinco décadas y la gran necesidad médica insatisfecha en ARG1-D.

Los autores de otra revisión sistemática que incluyó 40 estudios completados (291 pacientes con ARG1-D en total), también concluyeron que los tratamientos estándar para la ARG1-D resultaron, en general, ineficaces para reducir los niveles de arginina a los niveles recomendados para prevenir los síntomas o ralentizar la progresión de la enfermedad (10). Además, otros estudios destacan los retos que suponen el cumplimiento de restricciones dietéticas estrictas, lo cual tiene un impacto importante en la adherencia a estas terapias (6,11) y el hecho de que aún con buena adherencia, los niveles medios de arginina en algunos casos se mantienen por encima del rango deseado, produciéndose descompensaciones hiperamonémicas y una neurodiscapacidad significativa (12).

Los principales objetivos del tratamiento de la deficiencia de ARG1 son reducir los niveles de arginina y evitar la acumulación de amoníaco en la sangre (hiperamoniemia), si bien la presencia de hiperamoniemia no es tan común en la ARG1-D como en otros trastornos del ciclo de la urea (13). Expertos europeos publicaron en 2019 unas directrices para el tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. En ellas se menciona que el tratamiento de la ARG1-D incluye una restricción severa de proteínas en la dieta, para reducir los niveles plasmáticos de arginina a  $<200 \mu\text{mol/L}$ , EAA y eliminadores de amoníaco (14). Sin embargo, una revisión bibliográfica, puso de manifiesto que reducir la pArg al nivel recomendado por las directrices de  $<200 \mu\text{M}$  es difícil de conseguir a través de la restricción dietética, en parte porque una proporción sustancial de arginina procede de fuentes endógenas (15, 16) y sólo puede lograrse en los casos más leves (17). Por lo tanto, estos tratamientos son por sí solos, inadecuados para alterar el curso de la enfermedad.





Existe evidencia procedente de dos series de casos, de que el trasplante hepático condujo a la normalización de la arginina y a la mejora del retraso cognitivo, de la función motora y del deterioro hepático, en pacientes que no respondieron a la terapia tradicional (restricción proteica y uso de quelantes de amonio), y en los que la indicación del trasplante hepático fue la presentación de alteraciones neurológicas progresivas o cirrosis progresiva terminal (18,19,20). Además, durante la fase de designación de MH, el COMP de la EMA no consideró al trasplante hepático como un tratamiento satisfactorio a tener en cuenta como posible comparador de la pegzilarginasa, debido al número reducido de donantes, los elevados riesgos asociados a este procedimiento y la necesidad de inmunosupresores de por vida (4). Por lo tanto, el trasplante hepático se consideraría una opción de tratamiento únicamente en casos excepcionales con grave afectación neurológica o hepática. Se puede afirmar que existe una necesidad médica no cubierta de un tratamiento eficaz que reduzca los niveles de pArg, detenga la progresión de la enfermedad y mejore los resultados clínicos.

Pegzilarginasa (IV) es una nueva enzima arginasa 1 humana pegilada y recombinante diseñada para descomponer el aminoácido arginina que ha demostrado ser eficaz en la reducción rápida y sostenible de los niveles de pArg en pacientes con ARG1-D, y en la mejora del deterioro motor. Con la pegilación de la arginasa 1, se modifican sus propiedades farmacocinéticas, aumentando su estabilidad y prolongando su vida media en comparación con la enzima nativa, y, se disminuye su inmunogenicidad (3).

Los resultados recientes del ensayo pivotal de fase 3 (PEACE) demostraron que la pegzilarginasa se toleraba bien, con un perfil de seguridad coherente con el estudio de fase 1/2 anterior (Estudio 101A) y sin interrupciones del tratamiento debidas a la tolerabilidad. PEACE es el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que examina la eficacia y seguridad de una terapia para el ARG1-D.

El ensayo PEACE contó con 32 pacientes y evaluó la administración semanal de pegzilarginasa IV junto con las terapias individuales que cada paciente estaba tomando antes de iniciar el ensayo. Los resultados de eficacia mostraron que la pegzilarginasa redujo significativamente la pArg media de 365,4  $\mu$  mol/L al inicio a 105,5  $\mu$  mol en la semana 24, lo que representa una reducción del 76,7% en relación con el placebo ( $p < 0,0001$ ) (3,8). Pegzilarginasa demostró una reducción temprana, clínicamente significativa, consistente y sostenida de la pArg alcanzando no sólo objetivos terapéuticos sino niveles normales de pArg.

La evidencia clínica (21,22,23,24), demuestra el papel de la arginina en la fisiopatología de la enfermedad y apoya el concepto de que la reducción de los niveles plasmáticos de arginina tiene el potencial de retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con ARG1-D, por ello, la elección de la variable principal de eficacia en el ensayo PEACE (reducción del nivel medio de pArg) se considera adecuado y clínicamente relevante. Teniendo en cuenta que casi todos los sujetos del grupo tratado con pegzilarginasa (95,2%, n=20) y del grupo placebo (81,8%, n=9) recibieron eliminadores de amoníaco además de una dieta altamente restrictiva en proteínas, combinación que hasta la autorización de pegzilarginasa se consideraba el tratamiento estándar en la ARG1-D, el hecho de que un porcentaje considerable de pacientes que tomaban eliminadores del amoníaco experimentara reducciones significativas en los niveles de pArg al añadir pegzilarginasa en comparación con placebo, indica un beneficio significativo. Sin embargo, se debe resaltar que no se dispone de datos en pacientes mayores de 32 años, lo que conlleva una limitación a la hora de extrapolar los resultados a pacientes de mayor edad con enfermedad avanzada, ya que el daño neurológico y las discapacidades cognitivas, pueden no ser reversible en estos pacientes (3). Esto se ha reflejado adecuadamente en la ficha técnica de pegzilarginasa (7).

El hecho de que en el estudio de extensión 102A el 100% de los sujetos alcanzaron un nivel de pArg  $< 200 \mu$  M/L, se puede considerar como indicativo de buen control en el manejo de la patología. Además, el 69,2% de los sujetos alcanzaron niveles dentro del rango normal para sujetos no enfermos (definido como 40 a 115  $\mu$  M/L) a las 48 semanas lo que indica una mejora sustancial y una posible remisión de los síntomas o alteraciones previas relacionadas con la enfermedad. Por otro lado, aunque los resultados de las variables secundarias clave que medían la función motora (GMFM-E y 2MWT)

fueron positivos, existe cierta incertidumbre en cuanto a la magnitud del efecto clínico, ya que estos resultados no alcanzaron significación estadística. Los estudios de extensión a largo plazo (Estudio 102A y PEACE LTE) mostraron respuestas clínicas prometedoras, también en pacientes graves, pero el tamaño pequeño de la muestra dificulta la evaluación de la magnitud del efecto y la durabilidad de la respuesta. Aunque la presencia de ADAs fue generalmente transitoria, de bajo título, no se observó un impacto significativo en la farmacocinética o farmacodinamia durante las 24 semanas del ensayo pivotal, y los ADAs se resolvieron con el tratamiento continuo con pegzilarginasa, resolviéndose a partir de la tercera dosis los datos de seguimiento a largo plazo no indican una tendencia al aumento de la formación de ADA. No obstante, los datos son demasiado escasos para excluirlo totalmente (3). Se espera que los estudios de seguridad post-autorización aporten datos más concluyentes sobre los acontecimientos adversos relacionados con la formación de ADAs, como la reducción de la actividad del fármaco y las reacciones de hipersensibilidad (3). En cuanto al perfil de seguridad, aunque no se registraron interrupciones de tratamiento relacionadas con la administración de pegzilarginasa ni tampoco ningún fallecimiento durante el ensayo pivotal, en general, la base de datos de seguridad es muy limitada, ya que solo consta con datos de 48 sujetos. Este número es aceptable dada la muy baja prevalencia de la enfermedad, pero, dificulta la evaluación de las frecuencias de los EAs registrados, así como la detección de EAs que puedan ser raros o muy raros y establecer el perfil de seguridad de pegzilarginasa frente al placebo, especialmente a largo plazo. Aun así, la mayoría de los EAs notificados no fueron graves y se trataron con atención médica estándar, con la excepción de aquellos relacionados con la hiperamonemia (13 de 48 sujetos), que a menudo requiere tratamiento hospitalario para su resolución. Otros EAs considerados graves fueron reacciones de hipersensibilidad (3/48), trastornos gastrointestinales como náusea y vómitos (5/48) e infecciones (4/48). Los EAET que dieron lugar a la interrupción de la dosis en más de 1 sujeto en el brazo de pegzilarginasa incluyeron pirexia (3 sujetos, 14,3%, todos de gravedad leve), aumento de AST (2 sujetos, 9,5%, todos de gravedad leve) e hiperamonemia (2 sujetos, moderada en 1 sujeto y grave en 1 sujeto). Para la mayoría de los sujetos, los acontecimientos se resolvieron en 8 días y para todos los sujetos, se reanudó la dosificación. En el período LTE, los EAET más comunes que condujeron a interrupciones de la dosis fueron COVID-19 y SARS-CoV-2 positivos (N = 3 cada uno) en el grupo de pegzilarginasa. Además, doce sujetos (38,7%) tenían un EAG, con 1 evento de hiperamonemia evaluado como relacionado con pegzilarginasa. El tipo y la gravedad de los eventos de hiperamonemia fueron consistentes con el período de doble ciego. Asimismo, ningún sujeto reportó una reacción de hipersensibilidad en el período LTE y no se observaron tendencias en cambios importantes a lo largo del tiempo para las pruebas de laboratorio clínico, los signos vitales, los ECG u otras evaluaciones. Sí se observaron cambios dentro del sujeto en las pruebas de función hepática, pero sin tendencias claras. En general, los datos de seguridad parecen demostrar un perfil consistente entre los períodos doble ciego y LTE. No obstante, aunque los datos disponibles hasta el momento no indican problemas de seguridad específicos importantes y se consideran suficientes para apoyar la concesión de una autorización excepcional de comercialización, cabe destacar que la base de datos de seguridad es muy pequeña, y por ello, las frecuencias de los EAs aún no se han podido evaluar de forma fiable.

Se espera que los estudios de extensión en curso ayuden a valorar los efectos potenciales del uso a largo plazo en cuanto a eficacia y seguridad, específicamente en lo relativo a la evaluación de los anticuerpos antifármaco con la exposición continuada.

## Conclusión

Los pacientes con deficiencia de arginasa 1 muestran hiperargininemia persistente, hiperamonemia y progresión continua de la enfermedad a pesar del tratamiento individualizado actual de la enfermedad, que incluye una estricta restricción de proteínas en la dieta para reducir la arginina, junto con la administración de suplementos de aminoácidos esenciales (EAA) y quelantes de nitrógeno para disminuir la acumulación de amonio en sangre.

Pegzilarginasa es la única terapia autorizada para el tratamiento crónico de pacientes con ARG1-D junto con el tratamiento individualizado de la enfermedad, como la restricción de las proteínas de la dieta, los suplementos de aminoácidos y tratamiento farmacológico, incluidos los quelantes de nitrógeno.

Se ha demostrado que la pegzilarginasa produce reducciones marcadas, rápidas y sostenidas en los niveles plasmáticos de arginina en pacientes con ARG1-D a las 24 semanas de tratamiento en un ensayo de fase III en comparación con placebo, lo que permite un mejor control de la arginina en relación a las opciones de tratamiento actuales. Este aspecto es de elevada importancia dado que las manifestaciones neurológicas de esta enfermedad reflejan los efectos neurotóxicos de la arginina y/o los compuestos guanidinos que se acumulan junto con, y como resultado de, la elevación de arginina. Además, se observaron mejoras clínicamente significativas a las 24 semanas de tratamiento, en la escala de función motora gruesa GMFM-E y en los resultados de la prueba de marcha de 2 ó 6 minutos (aunque no estadísticamente significativos), lo cual es relevante ya que se esperaría un deterioro de la función motora en este trastorno crónico y progresivo. La continuación del tratamiento con pegzilarginasa más allá de las primeras 24 semanas mostró beneficios duraderos en el control de la arginemia, un factor crucial en el manejo de los síntomas de ARG1-D y la mejora de los resultados de los pacientes, manteniéndose la arginina plasmática dentro de los niveles objetivo en tratamiento continuo en los estudios de extensión (datos de hasta 48 semanas de tratamiento disponibles).

Las opciones de tratamiento para la ARG1-D disponibles actualmente se limitan a una estricta restricción de proteínas en la dieta para reducir la arginina, junto con la administración de suplementos de aminoácidos para asegurar que no se dan carencias nutricionales, quelantes de amonio en los casos necesarios para tratar hiperamonemia y tratamientos de tipo sintomático como antiepilépticos y espasmolíticos. Estas terapias por sí solas resultan ineficaces. La falta de eficacia de éstas se debe tanto a los desafíos prácticos derivados de una restricción severa de proteínas, como a la falta de terapias que aborden la producción endógena de arginina.

En conclusión, la pegzilarginasa es el primer tratamiento de la ARG1-D que trata la causa subyacente de la enfermedad, reduciendo la arginina plasmática de forma estadísticamente significativa y prolongada, con un perfil de seguridad aceptable en población pediátrica (88% de los sujetos del ensayo pivotal eran niños de 2-18 años) y adulta (incluyó sujetos de hasta 29 años). Es por ello que se puede considerar a la pegzilarginasa una nueva opción de tratamiento adicional para los pacientes con ARG1-D en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años de edad y que, además, aporta una mejora terapéutica importante, en términos de reducción de arginina 1, en comparación con los tratamientos convencionales (restricción estricta de la dieta y/o quelantes de amonio) sin la adición de pegzilarginasa, demostrando que tiene el potencial de retrasar la progresión de esta enfermedad.

## 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), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Trasplantados (AET), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (FEEMH), la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales de la Pegzilarginasa.

Nombre	Pegzilarginasa
<b>Presentación</b>	Loargys® Solución para inyección/perfusión
<b>Posología</b>	La dosis inicial recomendada es de 0,1 mg/kg a la semana. La dosis puede aumentarse o reducirse en incrementos de 0,05 mg/kg para alcanzar los objetivos terapéuticos. No se han estudiado dosis superiores a 0,2 mg/kg a la semana en ensayos clínicos con ARG1-D.
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	Sí
<b>Efectos adversos</b>	<p><b>Muy frecuentes:</b> Hipersensibilidad</p> <p><b>Frecuentes:</b> Reacción en la zona de inyección</p>
<b>Conveniencia**</b>	Administración semanal
<b>Otras características diferenciales</b>	<p>Perfusión intravenosa o inyección subcutánea</p> <p>La perfusión intravenosa debe ser administrada por un profesional sanitario.</p> <p>En el caso de la inyección subcutánea, se puede considerar que ésta sea administrada en el domicilio por parte del paciente o el cuidador</p>

## Referencias

1. Bin Sawad A, Pothukuchy A, Badeaux M, Hodson V, Bubbs G, Lindsley K, Uyei J, Díaz GA. Historia natural de la deficiencia de arginasa 1 y las necesidades insatisfechas de los pacientes: una revisión sistemática de informes de casos. *JIMD Rep.* 25 de marzo de 2022; 63(4):330-340. DOI: 10.1002/JMD2.12283. PMID: 35822089; PMCID: PMC9259395.
2. Deficiencia de Arginasa-1. National Organization for Rare Diseases. Disponible en <https://rarediseases.org/es/rare-diseases/arginase-deficiency/>
3. European Public Assessment Report de Loargys®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loargys-epar-public-assessment-report_en.pdf)
4. Catsburg C, Anderson S, Upadhyaya N, Bechter M. Arginase 1 Deficiency: using genetic databases as a tool to establish global prevalence. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Mar 2;17(1):94. doi: 10.1186/s13023-022-02226-8. PMID: 35236361; PMCID: PMC8889696.
5. Loargys: Orphan Maintenance Assessment Report. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/loargys-orphan-maintenance-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/loargys-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf)
6. Díaz GA, Bechter M, Cederbaum SD. El papel y el control de los niveles de arginina en la deficiencia de arginasa 1. *J Heredit Metab Dis.* 2023 Ene; 46(1):3-14. doi: 10.1002/jimd.12564. Epub 13 de octubre de 2022. PMID: 36175366; PMCID: PMC10091968.
7. Ficha Técnica de Loargys®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231774001/FT\\_1231774001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231774001/FT_1231774001.pdf)
8. Rossana Sanchez Russo, Serena Gasperini, Gillian Bubbs et al. Efficacy and safety of pegzilarginase in arginase 1 deficiency (PEACE): a phase 3, randomized, double-blind, placebocontrolled, multi-centre trial. *eClinicalMedicine* 2024;68: 102405. Published Online 12 January 2024. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537023005825?via%3Dihub>
9. Bin Sawad A, Pothukuchy A, Badeaux M, Hodson V, Bubbs G, Lindsley K, Uyei J, Díaz GA. Historia natural de la deficiencia de arginasa 1 y las necesidades insatisfechas de los pacientes: una revisión sistemática de informes de casos. *JIMD Rep.* 25 de marzo de 2022; 63(4):330-340. DOI: 10.1002/JMD2.12283. PMID: 35822089; PMCID: PMC9259395.
10. Aseel Bin Sawad, John Jackimiec, Mark Bechter, Allison Trucillo, Kristina Lindsley, Anil Bhagat, Jennifer Uyei, George A. Diaz. Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): A systematic review, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 137, Issues 1–2, 2022, pp. 153-163. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719222003924#bb0130>
11. D.R. Carvalho, et al. Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr. Neurol.*, 46 (6) (2012), pp. 369-374.
12. Keshavan N, Wood M, Alderson LM, Cortina-Borja M, Skeath R, McSweeney M, Dixon M, Cleary MA, Footitt E, Batziros S. Clinical status, biochemical profile and management of a single cohort of patients with arginase deficiency. *JIMD Rep.* 2021 Dec 30;63(2):123-130. doi: 10.1002/jimd.12266. PMID: 35281666; PMCID: PMC8898719.
13. Genetic and Rare Diseases Information Center. Arginase deficiency. 2017. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5840/arginase-deficiency>.
14. Häberle, J., Boddart, N., Burlina, A. et al. Pautas sugeridas para el diagnóstico y manejo de los trastornos del ciclo de la urea. *Orphanet J Rare Dis* 7, 32 (2012). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-32>
15. Morris Jr., S.M. Arginine metabolism revisited. *J Nutr.* 2016; 146: 2579S-2586S
16. Wu G, Bazer F.W, Davis T.A. et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids.* 2009; 37: 153-168
17. Schlune, A., vom Dahl, S., Häussinger, D. et al. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids* 47, 1751–1762 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2032-z>
18. Cui B, Wei L, Sun LY, Qu W, Zeng ZG, Liu Y, Zhu ZJ. The effect of liver transplantation for argininemia-the largest experiences in a single center. *Transl Pediatr.* 2022 Apr;11(4):495-504. doi: 10.21037/tp-21-576. PMID: 35558983; PMCID: PMC9085954.
19. Silva ES, Cardoso ML, Vilarinho L, Medina M, Barbot C, Martins E. Liver transplantation prevents progressive neurological impairment in argininemia. *JIMD Rep.* 2013;11:25-30. doi: 10.1007/8904\_2013\_218. Epub 2013 Apr 5. PMID: 23559324; PMCID: PMC3755545.
20. Santos Silva E, Martins E, Cardoso ML, Barbot C, Vilarinho L, Medina M. Liver transplantation in a case of argininaemia. *J Inher Metab Dis.* 2001 Dec;24(8):885-7.



21. Carvalho DR, Brum JM, Speck-Martins CE, et al. Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr Neurol.* 2012; 46(6): 369-374.
22. Waisbren SE, Cuthbertson D, Burgard P, et al. Biochemical markers and neuropsychological functioning in distal urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018; 41(4): 657-667
2. Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, et al. Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase I deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2016; 39(3): 331-340.
24. Schlune A, Vom Dahl S, Haussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids.* 2015; 47(9): 1751-1762.

