

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pegzilarginase (Loargys®)*

Immedica Pharma Germany GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.01.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1 Metabolische Effekte des ARG1-D .....	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Pegzilarginase .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ARG1	Arginase-1
ARG1-D	Arginase-1-Mangel ( <i>Arginase-1 Deficiency</i> )
ArgA	5-Guanidino-2-hydroxy-pentansäure ( <i>Argininic Acid</i> )
ASL1	Argininosuccinat-Lyase
ASS1	Argininosuccinat-Synthetase-1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GAA	Guanidinoessigsäure ( <i>Guanidinoacetic Acid</i> )
GC	Guanidinoverbindung ( <i>Guanidino Compound</i> )
GVA	Alpha-Keto-Delta-Guanidino-Valeriansäure ( <i>Alpha-Keto-Delta-Guanidinovaleric Acid</i> )
IDM	Individuelles Krankheitsmanagement ( <i>Individual Disease Management</i> )
mPEG	Methoxypolyethylenglykol
NAA	N-Acetyl-L-Arginin
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Ammonium-Ion
ORNT1	Mitochondrieller Ornithin/Citrullin-Transporter
OTC	Ornithin-Transcarbamylase
PZN	Pharmazentralnummer

## 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 (z. B. 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- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 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

<b>Wirkstoff:</b>	Pegzilarginase
<b>Handelsname:</b>	Loargys®
<b>ATC-Code:</b>	A16AB24

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19102890	EU/1/23/1774/001	5 mg/ml	1 Vial à 0,4 ml

### 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.*

Pegzilarginase ist ein mit Kobalt substituiertes, pegyliertes, rekombinantes, humanes Arginase-1 (ARG1)-Enzym und die weltweit erste Enzymtherapie zur Behandlung des Arginase-1-Mangels (*Arginase-1 Deficiency*, ARG1-D).

Pegzilarginase ist zugelassen zur Behandlung des ARG1-D, auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren. ARG1-D ist eine extrem seltene, genetisch bedingte, progrediente und schwächende Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der Harnstoffzyklusdefekte. Die Inzidenz von ARG1-D in Deutschland liegt bei **0,86/1 Mio. Lebendgeburten** (vgl. Modul 3) [1]. ARG1-D führt zu schweren Symptomen wie z. B. Entwicklungsstörungen, geistiger Behinderung und spastischer Lähmung, die die Funktion der betroffenen Patienten und ihre Lebensqualität massiv einschränken. Außerdem ist die Lebenserwartung von Patienten mit ARG1-D deutlich vermindert.

Die Symptome setzten in der Regel zwischen dem 2. und dem 4. Lebensjahr ein. In Folge leiden die betroffenen Patienten ab dem frühen Kindesalter und ihr Leben lang unter der Erkrankung [2-6].

#### **ARG1-D ist eine genetisch bedingte, progrediente und schwächende Stoffwechselerkrankung**

Der Harnstoffzyklus überführt stickstoffhaltige Abbauprodukte, allen voran das im Aminosäurekatabolismus entstehende toxische Abfallprodukt Ammoniak (NH<sub>3</sub>), in wasserlöslichen Harnstoff, der über die Nieren ausgeschieden wird. Das Enzym ARG1 katalysiert im finalen Schritt des Harnstoffzyklus die Hydrolyse der Aminosäure Arginin in Harnstoff, der ausgeschieden wird, und Ornithin, das erneut in den Harnstoffzyklus eingeht [7].

Harnstoffzyklusdefekte sind angeborene Defekte in Genen, die für Enzyme oder Transportproteine des Harnstoffzyklus kodieren und die je nach Art der Mutation durch verminderte oder fehlende Aktivität des betroffenen Proteins gekennzeichnet sind. So weisen Patienten mit ARG1-D aufgrund einer autosomal-rezessiv vererbten Mutation im ARG1-Gen eine verminderte oder nicht messbare Aktivität des ARG1-Enzyms auf. Hierdurch kommt es zu einer charakteristischen Erhöhung der Arginin-Konzentration toxischen Maßes zunächst im Plasma und in Folge auch im Gewebe [2, 8, 9].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Neben der Aminosäure selbst sind auch bestimmte Guanidinverbindungen (*Guanidino Compounds*, GC) erhöht, die Metabolite von Arginin sind: *Argininic Acid (5-Guanidino-2-hydroxy-pentansäure, ArgA)*, Guanidinoessigsäure (GAA), Alpha-Keto-Delta-Guanidino-Valeriansäure (GVA) und N-Acetyl-L-Arginin (NAA) [10].

Erhöhte Konzentrationen von Arginin und GC sind Krankheitsursache und Treiber der phänotypischen Manifestation des ARG1-D. GC tragen insbesondere durch ihre neurotoxischen Eigenschaften zur Pathogenese bei [10, 11]. Um die Krankheitsprogression zu verlangsamen oder aufzuhalten und die Prognose von Patienten mit ARG1-D zu verbessern, ist demnach eine effiziente und langanhaltende Senkung der Arginin-Konzentration maßgeblich [12, 13].

Zu den motorischen und kognitiven Symptomen des ARG1-D gehören u. a. progrediente spastische Diplegie, d. h. eine doppelseitige Lähmung der unteren oder oberen Körperhälfte, neurokognitive Beeinträchtigungen, Entwicklungsverzögerungen sowie Krampfanfälle. Die körperlichen und kognitiven Einschränkungen sowie der fortschreitende Verlauf der Erkrankung führen zu einer massiven Einschränkung der betroffenen Patienten in ihrem Alltag und im Erreichen bzw. Aufrechterhalten ihrer Selbständigkeit und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten und deren Familien [2, 13, 14]. So können Patienten zum Teil weder sprechen noch lesen und sind dadurch in der grundlegenden Fähigkeit, mit anderen zu kommunizieren oder zu interagieren, stark eingeschränkt. Ein Großteil der Patienten mit ARG1-D leidet aufgrund der spastischen Lähmungen an einer eingeschränkten Mobilität. So sind viele Patienten nicht in der Lage, eigenständig zu gehen und in drastischen Fällen schon im Kindesalter auf einen Rollstuhl angewiesen [12, 13, 15]. Hinzu kommt, dass die Lebenserwartung von Patienten mit ARG1-D deutlich verringert ist [2-4]. In Fallstudien wird von einem vorzeitigen Versterben von 14–20 % der Patienten während des Beobachtungszeitraumes berichtet, wobei das durchschnittliche Alter zum Todeszeitpunkt bei 17 Jahren lag [3, 13]. Zu den Todesursachen gehören Atemwegskomplikationen, Zerebralödem, metabolische Komplikationen, leberassoziierte Komplikationen sowie Hyperammonämie [3, 5]. In besonders schweren Fällen können Neugeborene sogar wenige Tage nach der Geburt versterben [16]. Die Angst vor dem Tod ist für Betroffene und ihre Familien außerordentlich belastend [17].



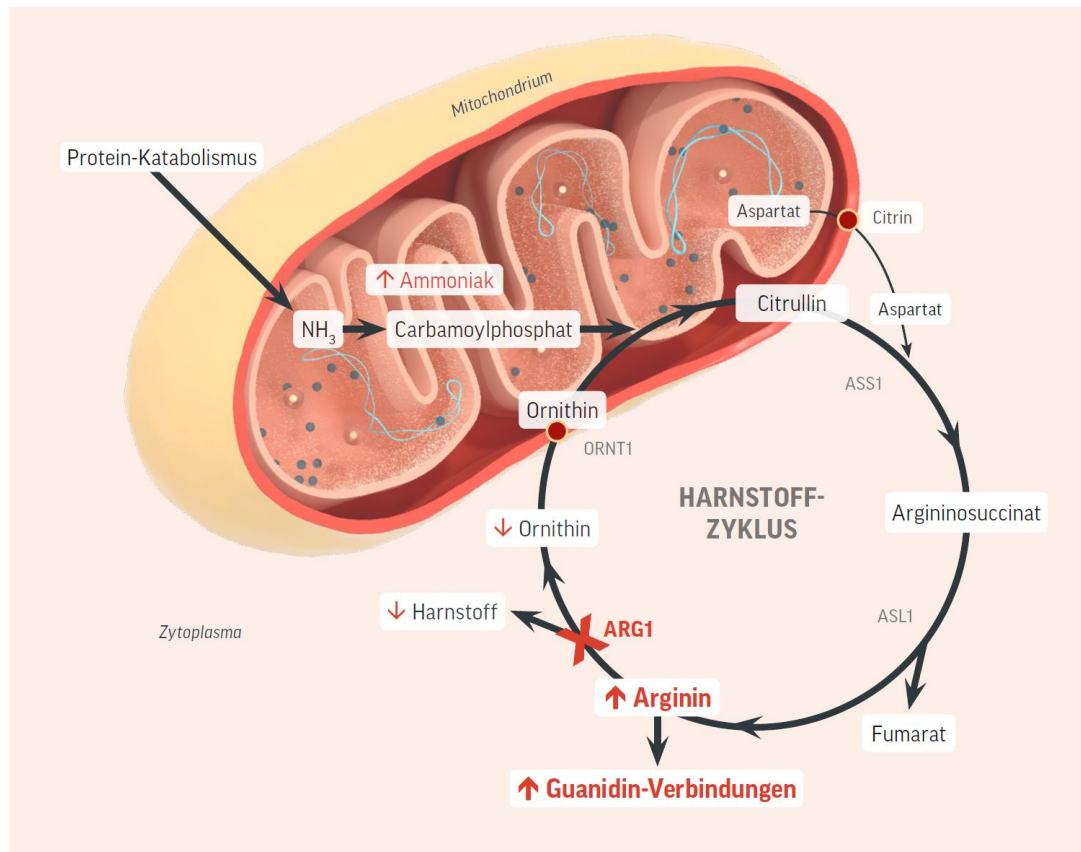


Abbildung 2-1 Metabolische Effekte des ARG1-D Quelle: Eigene Darstellung von Immedica. ARG1: Arginase 1; ASL1: Argininosuccinat-Lyase-1; ASS1-1: Argininosuccinat-Synthetase-1; Citrin: Aspartat-Glutamat Transporter; NH<sub>3</sub>: Ammoniak; ORNT1: Mitochondrieller Ornithin/Citrullin-Transporter

### Bisher verfügbare Therapieoptionen bei ARG1-D

Mangels spezifischer Therapieoptionen wurden Patienten mit ARG-1 bisher mit einem individuellen Krankheitsmanagement (*Individual Disease Management, IDM*) behandelt. Das IDM umfasst diätetische Proteinrestriktion, evtl. die Supplementierung essenzieller Aminosäuren und Vitamine sowie die symptomatische Behandlung der zahlreichen Komplikationen des ARG1-D, was ggf. auch eine medikamentöse Therapie mit Stickstoff-Fängern einschließt. Stickstoff-Fänger, zu denen z. B. Glycerolphenylbutyrat und Natriumphenylbutyrat gehören, binden Glutamin, das anschließend über die Nieren ausgeschieden wird. Das gebundene Glutamin enthält wie Harnstoff 2 Stickstoffatome und stellt somit einen alternativen Weg für die Ausscheidung von Stickstoff-Abfall dar [9, 18-20].

Laut deutscher S3-Leitlinie ist die Senkung des Plasma-Arginins unter 200 µmol/L ein zentrales Therapieziel bei ARG1-D [9]. Mit bisher verfügbaren Behandlungsoptionen, d. h. mit den Maßnahmen des IDM, ist dieses Ziel jedoch extrem schwer zu erreichen [9, 12, 13, 18]. In Folge zeigt ein Großteil der Patienten trotz Therapie einen progressiven Krankheitsverlauf, der sich letztlich in geistiger Behinderung [13], spastischer Lähmung der unteren Extremitäten [21] sowie weiteren Symptomen äußert. Außerdem scheint eine möglichst frühe Diagnose des

ARG1-D und der Beginn einer entsprechenden Intervention, idealerweise von der Geburt an, entscheidend für den Behandlungserfolg zu sein [12].

### **Pegzilarginase senkt effektiv das Plasma-Arginin indem es die Funktion des defekten ARG1-Enzyms übernimmt**

Pegzilarginase ist ein mit Kobalt substituiertes, an Methoxypolyethylenglykol (mPEG) konjugiertes, rekombinantes, humanes ARG1-Enzym, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *E. coli*-Zellen exprimiert wird [22-25].

Rekombinantes humanes ARG1-Enzym ohne die Modifikationen von Pegzilarginase wurde bereits zuvor biotechnologisch hergestellt [26]. Die Zellmembran stellt jedoch eine bis heute unüberwindbare Barriere für diese rekombinanten Enzyme dar, weshalb ein Transport in die Zelle nicht möglich ist. Da unmodifiziertes rekombinantes humanes ARG1-Enzym im Plasma eine extrem kurze Halbwertszeit hat (weniger als 30 Minuten), ist es nicht für die Behandlung von ARG1-D geeignet [27].

Pegzilarginase überwindet die Hürden der extrem kurzen Halbwertszeit von nativem ARG1-Enzym durch innovative technische Modifikationen. Im aktiven Zentrum des Enzyms wurden 2 Mangan-Ionen durch 2 Kobalt-Ionen ersetzt. Zudem wurde das Enzym mit mPEG konjugiert. Durch diese innovativen Modifikationen hat Pegzilarginase eine höhere katalytische Aktivität, höhere Stabilität sowie eine längere Halbwertszeit (44 Stunden  $\pm$  5 Stunden) als natives ARG1-Enzym [23-25, 28].

Pegzilarginase übernimmt die Funktion des defekten ARG1-Enzyms, indem es Arginin zu Ornithin und Harnstoff hydrolysiert [8, 13, 23]. Pegzilarginase ist die erste Enzymtherapie bei ARG1-D und die erste Therapie, die gezielt das krankheitsverursachende Plasma-Arginin sowie die neurotoxischen GC senkt [10, 11, 29].

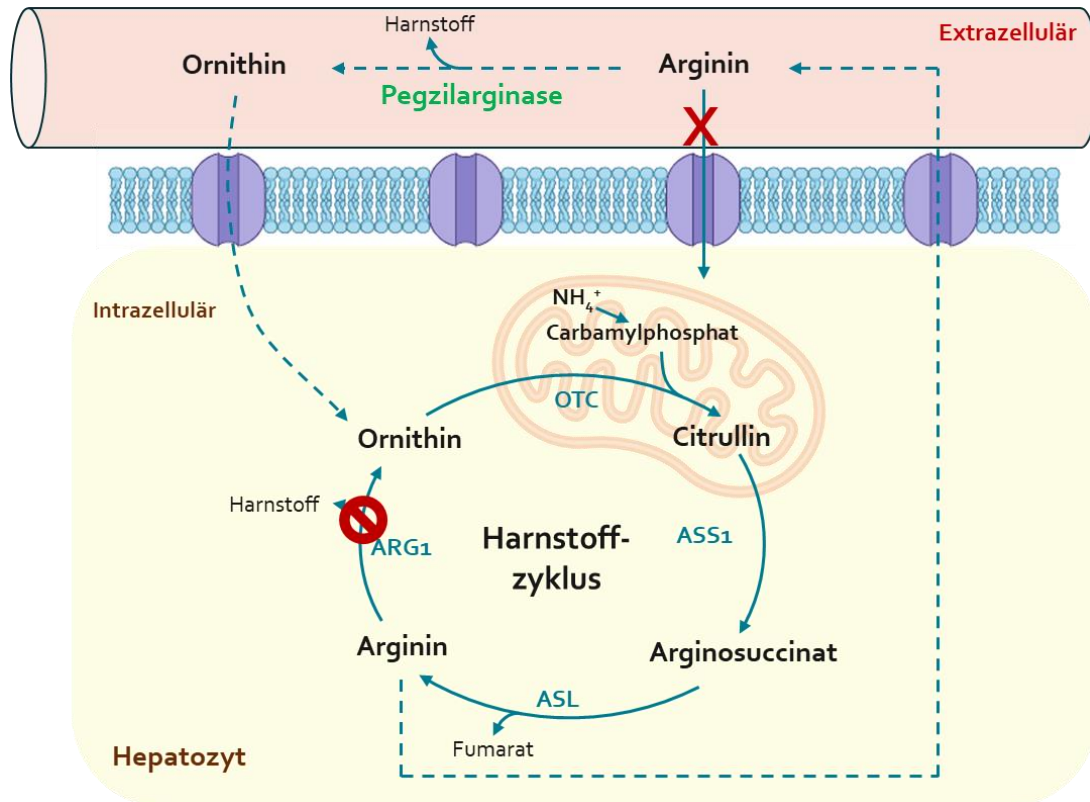


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Pegzilarginase Quelle: Eigene Darstellung von Immedica angepasst nach Grimes et al. [30]. ARG1: Arginase-1, ASL: Argininosuccinat-Lyase, ASS1: Argininosuccinat-Synthetase-1,  $\text{NH}_4^+$ : Ammonium-Ion, OTC: Ornithin-Transcarbamylase

In klinischen Studien der Phase 1–3, einschließlich der randomisierten kontrollierten Phase-3-Studie PEACE, wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegzilarginase untersucht und bestätigt. Pegzilarginase senkt bei Patienten mit ARG1-D effektiv und langanhaltend das Plasma-Arginin; bei der Mehrheit der Patienten (90,5 %) wurde durch die Hinzunahme von Pegzilarginase zu IDM eine Normalisierung der Arginin-Konzentration erzielt und damit das primäre Therapieziel bei ARG1-D erreicht. Die effektive Senkung des Arginins spiegelt sich in einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten der Patienten sowie deren Lebensqualität wider. Gleichzeitig zeichnet sich Pegzilarginase durch ein gutes Sicherheitsprofil aus [8].

### Fazit

Pegzilarginase ist ein mit Kobalt substituiertes, pegyliertes, rekombinantes, humanes ARG1-Enzym zur Behandlung des ARG1-D.

ARG1-D ist eine angeborene, schwächende und progrediente Harnstoffzyklusstörung, deren Symptome sich ab dem frühen Kindesalter, d. h. ab einem Alter von 2–4 Jahren, manifestieren. Die betroffenen Patienten werden dadurch in ihrer Entwicklung, ihrer Mobilität und somit auch in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt. Pegzilarginase ist die erste Enzymtherapie für ARG1-D und die erste Therapie, die gezielt das krankheitsverursachende Arginin und dessen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neurotoxische Metabolite (GC) senkt. Pegzilarginase übernimmt die Funktion des defekten oder fehlenden ARG1-Enzyms, d. h. die Hydrolyse von Arginin zu Ornithin und Harnstoff [8, 10, 11, 13, 23, 29]. Die Arginin-senkende Wirkung von Pegzilarginase sowie die Verbesserung der Lebensqualität und der motorischen Fähigkeiten der Patienten bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil wurden in klinischen Studien bestätigt, die Grundlage des vorliegenden Dossiers sind.

## 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 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 (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Loargys wird angewendet zur Behandlung von Arginase-1-Mangel (ARG1-D), auch bekannt als Hyperargininämie, bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren..	ja	15.12.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 entsprechen den Angaben der aktuellen Fachinformation zu Loargys<sup>®</sup> mit dem Stand 22.12.2023 [22].

### 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 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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 (Wortlaut der Fachinformation inkl. 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.

Die Angaben zum Wirkmechanismus wurden der aktuellen Fachinformation zu Loargys® [22] sowie den benannten Publikationen entnommen. Zur Identifikation relevanter Publikationen wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE (über PubMed) durchgeführt.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Catsburg C, Anderson S, Upadhyaya N, Bechter M (2022): Arginase 1 Deficiency: using genetic databases as a tool to establish global prevalence. Orphanet J Rare Dis; 17(1):94.
2. Bin Sawad A, Pothukuchy A, Badeaux M, Hodson V, Bubb G, Lindsley K, et al. (2022): Natural history of arginase 1 deficiency and the unmet needs of patients: A systematic review of case reports. JIMD Rep; 63(4):330-40.
3. Diaz GA, Longo, N., Bubb, G., Potts, S. L., Bechter, M., Wooldriche, J. E., & Merritt, J. L. (2019): Delays in diagnosis are associated with poor clinical outcomes in patients with arginase 1 deficiency - Poster presentation at the European Paediatric Neurology Society (EPNS) Congress in Athens 2019.
4. Lal V, Khera D, Gupta G, Singh K, Sharma P (2017): A Case of Hyperargininaemia Presenting at Unusually Low Age. J Clin Diagn Res; 11(7):BD01-BD3.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. Crombez EA, Cederbaum SD (2005): Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab*; 84(3):243-51.
6. Prasad AN, Breen JC, Ampola MG, Rosman NP (1997): Argininemia: a treatable genetic cause of progressive spastic diplegia simulating cerebral palsy: case reports and literature review. *J Child Neurol*; 12(5):301-9.
7. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML (2003): Urea Cycle Disorders Overview. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al.: *GeneReviews®*. Seattle (WA).
8. Diaz GA, Schulze A, McNutt MC, Leao-Teles E, Merritt JL, 2nd, Enns GM, et al. (2021): Clinical effect and safety profile of pegzilarginase in patients with arginase 1 deficiency. *J Inher Metab Dis*; 44(4):847-56.
9. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) (2018): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen Version 4.0 (AWMF-Register Nr. 027/006) Stand: 31.05.2018. [Zugriff: 30.11.2022]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-006.html>
10. Deignan JL, De Deyn PP, Cederbaum SD, Fuchshuber A, Roth B, Gsell W, et al. (2010): Guanidino compound levels in blood, cerebrospinal fluid, and post-mortem brain material of patients with argininemia. *Mol Genet Metab*; 100 Suppl 1:S31-6.
11. Deignan JL, Marescau B, Livesay JC, Iyer RK, De Deyn PP, Cederbaum SD, et al. (2008): Increased plasma and tissue guanidino compounds in a mouse model of hyperargininemia. *Mol Genet Metab*; 93(2):172-8.
12. Diaz GA, Bechter M, Cederbaum SD (2023): The role and control of arginine levels in arginase 1 deficiency. *J Inher Metab Dis*; 46(1):3-14.
13. Bin Sawad A, Jackimiec J, Bechter M, Trucillo A, Lindsley K, Bhagat A, et al. (2022): Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): A systematic review. *Mol Genet Metab*; 137(1-2):153-63.
14. Sin YY, Baron G, Schulze A, Funk CD (2015): Arginase-1 deficiency. *J Mol Med (Berl)*; 93(12):1287-96.
15. Carvalho DR, Brum JM, Speck-Martins CE, Ventura FD, Navarro MM, Coelho KE, et al. (2012): Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia. *Pediatr Neurol*; 46(6):369-74.
16. Picker JD, Puga AC, Levy HL, Marsden D, Shih VE, Degirolami U, et al. (2003): Arginase deficiency with lethal neonatal expression: evidence for the glutamine hypothesis of cerebral edema. *J Pediatr*; 142(3):349-52.
17. Cederbaum JA, LeMons C, Rosen M, Ahrens M, Vonachen S, Cederbaum SD (2001): Psychosocial issues and coping strategies in families affected by urea cycle disorders. *J Pediatr*; 138(1 Suppl):S72-80.
18. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. (2019): Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inher Metab Dis*; 42(6):1192-230.
19. Immedica Pharma AB (1999): Ammonaps® 500 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 10.2022 [Zugriff: 11.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Immedica Pharma AB (2015): RAVICTI 1,1 g/ml Flüssigkeit zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: 12.2021 [Zugriff: 11.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, Ünal Ö, Coskun T, Weisfeld-Adams JD, et al. (2016): Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. *J Inher Metab Dis*; 39(3):331-40.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. European Medicines Agency (EMA) (2023): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Loargys 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loargys-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loargys-epar-product-information_de.pdf).
23. Burrage LC, Sun Q, Elsea SH, Jiang MM, Nagamani SC, Frankel AE, et al. (2015): Human recombinant arginase enzyme reduces plasma arginine in mouse models of arginase deficiency. *Hum Mol Genet*; 24(22):6417-27.
24. Stone E, Chantranupong L, Gonzalez C, O'Neal J, Rani M, VanDenBerg C, et al. (2012): Strategies for optimizing the serum persistence of engineered human arginase I for cancer therapy. *J Control Release*; 158(1):171-9.
25. Stone EM, Glazer ES, Chantranupong L, Cherukuri P, Breece RM, Tierney DL, et al. (2010): Replacing Mn(2+) with Co(2+) in human arginase i enhances cytotoxicity toward l-arginine auxotrophic cancer cell lines. *ACS Chem Biol*; 5(3):333-42.
26. Ikemoto M, Tabata M, Miyake T, Kono T, Mori M, Totani M, et al. (1990): Expression of human liver arginase in Escherichia coli. Purification and properties of the product. *Biochem J*; 270(3):697-703.
27. Tsui SM, Lam WM, Lam TL, Chong HC, So PK, Kwok SY, et al. (2009): Pegylated derivatives of recombinant human arginase (rhArg1) for sustained in vivo activity in cancer therapy: preparation, characterization and analysis of their pharmacodynamics in vivo and in vitro and action upon hepatocellular carcinoma cell (HCC). *Cancer Cell Int*; 9:9.
28. Aeglea BioTherapeutics I (2021): CAEB1102-102A An Open-Label, Multicenter Study To Evaluate The Long-Term Safety, Tolerability, And Efficacy Of Aeb1102 In Patients With Arginase 1 Deficiency, Interim Clinical Study Report, Data cutoff date: 11 June 2021 - vertraulich.
29. Mizutani N, Hayakawa C, Ohya Y, Watanabe K, Watanabe Y, Mori A (1987): Guanidino compounds in hyperargininemia. *Tohoku J Exp Med*; 153(3):197-205.
30. Grimes JM, Khan S, Badeaux M, Rao RM, Rowlinson SW, Carvajal RD (2021): Arginine depletion as a therapeutic approach for patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*; 102:566-70.