

GPGE e.V.
Chausseestraße 128-129
10115 Berlin
Tel: 030 / 27 58 23 45
Fax: 03222 / 24 55 839
E-Mail: info@gpge.eu
www.gpge.eu

Berlin, den 18.09.2021

Positionspapier der GPGE: Off-Label Einsatz von Biologika bei Kindern und Jugendlichen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), die für Erwachsene mit CED zugelassen sind

Krahl A., Buderus S., Dammann S., De Laffolie J., Hauer A., Keller K., Laab M., Müller T., Posovszky C., Classen M.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED; M. Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU), sowie nicht klassifizierbare Colitis) im Kindes- und Jugendalter zeigen häufig einen ausgedehnteren Befall und eine höhere Entzündungsaktivität als bei erwachsenen Patienten. Zusätzlich ist bei Kindern und Jugendlichen immer der Einfluss der Erkrankung und der Medikamente auf das Wachstum, die Pubertät und die psychosoziale Entwicklung zu beachten.^{1,2}

Im Wesentlichen gelten für Kinder und Jugendliche ähnliche Therapieempfehlungen wie für erwachsene Patienten, abgesehen von der exklusiven enteralen Ernährungstherapie für die Remissionsinduktion bei M. Crohn. Für die Behandlung pädiatrischer Patienten basieren die Empfehlungen nicht in allen Fällen auf den Daten pädiatrischer

randomisiert kontrollierter Studien, sondern auf einer Übernahme der Ergebnisse aus Therapiestudien bei Erwachsenen.

Aus Sicht der Fachgesellschaften sollten aus diesem Grund alle Kinder und Jugendlichen mit CED von einer/einem Kinder und Jugend-Gastroenterologin/Gastroenterologen betreut werden.²

Inzwischen sind einige Medikamente für die Behandlung der CED auch im Kindes- und Jugendalter zugelassen. In bestimmten Fällen reichen diese Behandlungsoptionen aber leider nicht aus, um eine stabile Remission der Erkrankung zu erreichen, so dass auch Medikamente eingesetzt werden müssen, die bisher nur in der Erwachsenenmedizin zugelassen sind, bzw. deren Zulassung für das Kindes- und Jugendalter noch aussteht.

Insbesondere handelt es sich bei diesen modernen und hochwirksamen Medikamenten meist um die sogenannten „Biologika“. Ein weiterer Aspekt einer „formalen“ off-label-Situation kann darin bestehen, dass aktuelle Leitlinien Empfehlungen von bei Kindern und Jugendlichen zugelassenen Medikamenten, Dosierungsschemata (sowohl in Bezug auf die Höhe der Dosis als auch das Dosierungs-Intervall) enthalten, die bisher nicht in die entsprechenden Fachinformationen der Hersteller übernommen wurden.

Dieses Positionspapier soll helfen zu erkennen, bei welchen Patienten ein off-label Einsatz von Medikamenten indiziert ist und welche Therapieoptionen im Vorfeld ausgeschöpft werden sollten.

Off-label use im Allgemeinen

Der Einsatz von Medikamenten außerhalb der Alterszulassung, auch als „off-label use“ bezeichnet, ist in der Pädiatrie in Deutschland, Österreich und der Schweiz in allen Bereichen gängige Praxis.

Er ist in Deutschland grundsätzlich legal, es besteht aber keine Kostenerstattungspflicht seitens der Krankenkassen. Er erfordert eine erweiterte Aufklärung der Patienten. Ein Vorenthalten eines Medikamentes, welches zwar off label ist, aber helfen könnte, ist unter Umständen sogar rechtswidrig.^{15,16}

Dies gilt grundsätzlich auch für Österreich.

In Österreich besteht für öffentliche Krankenhäuser Behandlungspflicht, im Rahmen derer der Einsatz von off-label Medikationen bei medizinischer Notwendigkeit erfolgt (= bzgl. Finanzierung nicht zur Diskussion steht).

In der Schweiz dürfen grundsätzlich nur Arzneimittel abgegeben werden, die von der Arzneimittelbehörde Swissmedic zugelassen wurden. Im Rahmen der Therapiefreiheit können ÄrztInnen zugelassene Arzneimittel auch außerhalb der vorgesehenen Anwendung verordnen (off-label). Hierbei übernimmt der behandelnde Arzt die Verantwortung, hat diesbezüglich eine Informationspflicht gegenüber dem Patienten und muss dessen Zustimmung einholen. Eine Vergütung außerhalb der Limitierung gemäß Spezialitätenliste oder der Fachinformation von Swissmedic ist nur unter strengen Kriterien (Artikel 71a bis d der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV)) für den individuellen Patienten möglich z.B. bei erwartetem hohem therapeutischem Nutzen gegen eine spezifische Krankheit und Fehlen einer vergüteten wirksamen therapeutischen Alternative. Artikel 71c adressiert die Kostenübernahme von Medikamenten, die in der Schweiz nicht zugelassen sind und importiert werden müssen. Ein Gesuch auf Kostengutsprache erfolgt bei der jeweiligen Krankenkasse des Patienten und wird von einem Vertrauensarzt geprüft.

Obwohl es klinische Erfahrungen und Studiendaten bei Kindern und Jugendlichen gibt, mangelt es häufig an pädiatrischen Zulassungsstudien. Viele pädiatrischen Leitlinien empfehlen trotzdem klar den „off-label use“ bei entsprechender Indikation.

Gemäß der Kinderrechts Konvention der Vereinten Nationen aus dem Jahr 1989 haben Kinder gemäß §24 das Recht auf den höchstmöglichen Gesundheitsstandards und auf Zugang zu einer entsprechenden Versorgung und Behandlung ihrer Erkrankungen.

Eine adäquate Behandlung nach aktuellen internationalen Behandlungsstandards ist demzufolge häufig nur durch off-label use möglich:

- Bis zu 90% des Medikamenteneinsatzes in der Neonatologie und Intensivmedizin, durchschnittlich 45–60% bei anderen Altersgruppen und 10-30% in der ambulanten Pädiatrie erfolgt ohne formale Zulassung. Besonders betroffen sind Kinder unter 2 Jahren und Kinder mit seltenen Erkrankungen.³
- Bereits in den aktuellen pädiatrischen Leitlinien zur Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa im Kinder- und Jugendalter finden sich zahlreiche Empfehlungen zum Einsatz von Medikamenten, welche formal gar nicht oder nur für ein bestimmtes Altersspektrum zugelassen sind.^{1,4}
- Es ist jahrelange Praxis, dass im Rahmen der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (wie auch in anderen Spezialgebieten der Kinderheilkunde) Medikamente zulassungsüberschreitend eingesetzt werden. Eine Beantragung jedes einzelnen off-label verordneten Medikamentes würde zu einem Zusammenbruch der Versorgung der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CED führen.

Off-label Use bei CED

Folgende Tabelle zeigt die in der CED-Therapie eingesetzten Medikamente und deren EU Zulassung bei Kindern und Jugendlichen. Die Zulassungssituation in der Schweiz ist etwas unterschiedlich eine entsprechende Tabelle findet sich im Anhang

(grün: für alle Altersgruppen zugelassen, gelb: nur ab einem bestimmten Alter zugelassen, rot: nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen):

Steroide	Anti-entzündlich	Immunmodulatoren	Biologika	Sonstiges
Prednisolon	Mesalazin Ab 6 LJ	Azathioprin	Infliximab Ab 6 LJ	Ernährungs-Therapie (nur MC)
Budesonid Ab 12 LJ eingeschränkt	Sulfasalazin Ab 6 LJ	6-Mercaptopurin	Adalimumab Ab 6 LJ	E. coli Nissle 1917 verordnungsfähig nur bei CU bei Mesalazin- unverträglichkeit Dosisempfehlung für Pat. >12 Jahre
andere Dosierung bei CED		MTX bei Arthritis ab 3 LJ	Golimumab Bei poly- artikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab 2 Jahren*	Metronidazol Ab 8. LW
		Ciclosporin Bei trans- plantierten Kindern zugelassen*	Vedolizumab	Ciprofloxacin Bei schweren Infektionen
		Tacrolimus Bei trans- plantierten Kindern zugelassen*	Ustekinumab Bei Plaque- Psoriasis ab 6 Jahre*	
			Tofacitinib	

Die GPGE befürwortet den leitliniengetreuen Einsatz der Medikamente in den Händen von erfahrenen Kinder- und Jugendgastroenterologinnen/en ausdrücklich. Aufgrund der zahlreichen systemischen Nebenwirkung ist das Behandlungsziel eine steroidfreie Remission zu erreichen, insbesondere auch in der Altersgruppe unter 6 Jahren. Auch wenn für einige Arzneimittel keine formale Zulassung für das Alter oder die Dosierung vorliegt, zeigen die publizierten pädiatrischen Fallserien sowie

der Austausch zwischen internationalen Experten, dass eine erfolgreiche Behandlung möglich ist.

Patienten haben einen Anspruch auf Behandlung ihrer Erkrankung nach aktuellem Stand der Wissenschaft, dies bezieht sich nicht auf den Stand der Zulassung für die spezifische Altersgruppe. Kindern und Jugendlichen darf hier gemäß der Kinderrechts Konvention der Vereinten Nationen kein systematischer Nachteil entstehen.

Bei den kostenintensiven Therapien mit Biologika erscheint es in Deutschland hilfreich vorab mittels eines medizinischen Attestes bei den Krankenkassen bzw. beim Medizinischen Dienst der Krankenkassen hinführend zu argumentieren, dass für ein zugelassenes Medikament zur Behandlung einer Erkrankung eine Behandlungsablehnung oder ein Regress aufgrund der fehlenden Alterszulassung ethisch nicht zu rechtfertigen ist.

In Österreich werden im ambulanten Bereich die derzeit für eine Therapie bei pädiatrischen CED in Frage kommenden Biologika unter tagesklinischen Bedingungen mit entsprechendem Monitoring verabreicht, weshalb primär die Finanzierungsbewilligung von der Krankenversicherung (KV) des jeweiligen Patienten eingeholt werden muss, u.z. im Anschluss an fachspezifische Information von Patient und Familie inkl. schriftlicher Begründung, aus welcher individuellen Notwendigkeit heraus dieses off-label-Biologikum gewählt wird, d.h. das „Versagen“ bisheriger Therapieoptionen muss detailliert angeführt werden. Inwiefern im Anschluss an den Erhalt der KV-Bewilligung noch jene der Krankenhausdirektion eingeholt werden muss, ist ortsspezifisch unterschiedlich.

Das Vorgehen in der Schweiz wurde bereits im Allgemeinen Abschnitt ausführlich beschrieben und gilt auch für die Biologika.

Eine Behandlung mit Biologika außerhalb der pädiatrischen Zulassung sollte aus Sicht der GPGE immer erst nach Ausschöpfung der zugelassenen Behandlungsoptionen bei therapieresistenten Fällen erfolgen und nur in Absprache mit einer/m erfahrenen Gastroenterologin/en für Kinder- und Jugendliche (CEDATA-AG Mitglied oder Leiter eines GPGE Ausbildungszentrums oder kontinuierliche Behandlung von mehr als 50 CED-Patienten).

Für einige Biologika (z.B. Ustekinumab) gibt es aktuell pädiatrische Zulassungsstudien, an denen sich auch Studienzentren in Deutschland beteiligen. Nach Möglichkeit und räumlicher Nähe sollten die Kinder und Jugendlichen dort eingeschlossen werden, ebenso sollten die Patienten

wenn möglich in einem Register (CEDATA GPGE) zur Nachverfolgung der Verläufe eingeschlossen werden.

Unter anderen sind auch österreichische GPGE-Zentren an einer 2014 begonnenen multizentrischen europäischen Langzeitstudie zu Pharmakokinetik und Sicherheit von Golimumab bei C. ulcerosa beteiligt.

Im Folgenden soll auf die vorhandenen Daten zum Einsatz der genannten Biologika und des einzigen bisher bei Erwachsenen zugelassenen JAK-Kinase-Inhibitors im Kindes- und Jugendbereich eingegangen werden.

Colitis ulcerosa:

Golimumab kann leitliniengemäß in der Behandlung der Colitis ulcerosa im Kindes- und Jugendalter eingesetzt werden, wenn ein initiales Ansprechen auf Infliximab oder Adalimumab bestand und im Verlauf ein Wirkverlust von Infliximab und Adalimumab eintritt, welcher durch Bestimmung von Medikamenten- und Antikörperspiegeln dokumentiert werden sollte. Es sollte nicht eingesetzt werden, falls primär keine Wirksamkeit von Infliximab oder Adalimumab bestand.⁴

Golimumab wurde in einer pharmakokinetischen Studie bei 35 Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Colitis untersucht. Die Dosen wurden an die Körperoberfläche angepasst. Von den 60 %, welche nach Woche 6 klinisches Ansprechen gezeigt haben, erreichten 57% eine Remission und 23% eine Mukosaheilung. Damit ist die Wirksamkeit mindestens so gut wie bei Erwachsenen. Die Spiegelbestimmungen lassen vermuten, dass Kinder <45 kg eine höhere Dosis benötigen, was aber in weiteren Studien untersucht werden sollte.⁷

Aktuell gibt es keine Studien zur Zulassung von Golimumab bei Kindern und Jugendlichen mit CU.

Vedolizumab kann leitliniengemäß bei Colitis ulcerosa im Kindes- und Jugendalter eingesetzt werden, wenn eine chronisch aktive Erkrankung besteht oder die CU steroidresistent oder -abhängig ist, nach Versagen einer TNF-Alpha-AK-Therapie.⁴

Die Erfahrungen im Kindesalter sind aktuell limitiert auf retrospektive Studien, fast alle bei Anti-TNF-Versagen. Die Remissionsraten schwanken je nach Studie zwischen 34-80%^{8-11,20}. Da bereits seit Längerem auch im pädiatrischen Bereich nach Einzelfallgenehmigungen Erfahrungen mit der Anwendung von Vedolizumab vorliegen, ist auch in der real-life-Situation von ähnlichem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auszugehen. Eine Phase 2 Studie bei Kindern und Jugendlichen (NCT03138655) ist abgeschlossen und die Ergebnisse unter Clinical Trials veröffentlicht.

Eine Phase 2b Studie zur Langzeitsicherheit von Vedolizumab ist aktiv, die Rekrutierung ist aber abgeschlossen (NCT 03196427, keine Studienzentren in Deutschland, der Schweiz oder Österreich).

Desweiteren läuft eine offene Interventionsstudie der ESPGHAN (NCT 02862132, keine Studienzentren in Deutschland, der Schweiz oder Österreich)

Eine pädiatrische Zulassungsstudie soll in der EU durchgeführt werden (NCT04779307).

Die subkutane Applikationsform von Vedolizumab wurde von der EMA für Erwachsene mit moderater oder schwerer CU im Februar 2020 zugelassen und wäre vor allem für Kinder- und Jugendliche mit sehr schlechten Venenverhältnissen eine Alternative. Hierzu sind jedoch aktuell noch keine Studien im Kindesalter geplant.

Ustekinumab kann bei Colitis ulcerosa im Kindes- und Jugendalter in ausgewählten Einzelfällen nach Versagen einer TNF-Therapie eingesetzt werden.

Ustekinumab ist seit Juli 2019 für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa zugelassen. In der Phase 3 Studie (UNIFI) wurden 25 Kinder untersucht. Alle waren TNF-Versager und knapp die Hälfte Vedolizumabversager. Dabei erreichten 44% eine steroidfreie Remission (69% der reinen TNF Versager und 17% der TNF und Vedolizumabversager).¹⁷

Eine Zulassungsstudie läuft seit März 2021, allerdings hat die Rekrutierung bis auf Berlin in den meisten deutschen Studienzentren (Aachen, Essen, Hannover, München, Regensburg und Ulm) noch nicht begonnen (Stand August 2021).²² Es gibt keine Studienzentren in Österreich und der Schweiz.

Aufgrund zahlreicher Ein- und Ausschlusskriterien, werden sich nicht alle Patienten für diese Studie qualifizieren. Daher ist es sinnvoll vorab mit einem Studienzentrum Kontakt aufzunehmen.

Tofacitinib im Kindesalter bei CU kann in ausgewählten Einzelfällen und von ausgewiesenen Experten angewendet werden.

Die Erfahrungen mit Tofacitinib im Kindesalter sind zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Positionspapiers noch begrenzt.

Es existiert lediglich eine retrospektive single-center Studie von 21 Patienten <21 Jahre davon 18 mit CU oder CED-U. Hierbei zeigten 9/21 ein klinisches Ansprechen und 7/21 waren in einer steroidfreien Remission. Auch nach 52 Wochen hatten 7/17 ein klinisches Ansprechen und eine steroidfreie Remission.¹⁹ Eine open-label Studie für Kinder ab 2 Jahre mit mittlerer bis schwerer Entzündungsaktivität der CU ist geplant (NCT04624230).

Morbus Crohn:

Ustekinumab

Ustekinumab kann leitliniengemäß nach der aktuellen europäischen ECCO-ESPGHAN pädiatrischen Leitlinie²³ nach Ausschöpfen der zugelassenen Medikamente inklusive TNF-Alpha-AK eingesetzt werden.

Bishop et al. publizierten als erste eine kleine Fallserie von 4 Patienten in denen zwei eine klinische Remission erreichten.¹²

Chavannes et al. berichten 2019 über 44 Kinder mit Morbus Crohn mit Versagen mindestens einer Anti-TNF-Therapie. 38,6% erreichten eine klinische Remission, 47,8% ein klinisches Ansprechen nach 12 Monaten.¹³

Davan et al. berichten von 52 Kindern und Jugendlichen, von denen ein Großteil bereits mit Anti-TNF, teilweise sogar mit Anti-TNF und Vedolizumab vorbehandelt war. 75% waren nach 1 Jahr Therapie immer noch unter der Therapie mit Ustekinumab. 50% der vorbehandelten und 80% der biologika-naiven Patienten waren in einer steroidfreien Remission.¹⁴

In einer multizentrischen Phase 1 Studie waren die Sicherheitsdaten vergleichbar mit den Erwachsenenendaten, allerdings scheinen Patienten unter 40 kg eine höhere relative Dosis zu benötigen um dieselben Wirkspiegel aufbauen zu können. An Woche 16 war bei 22 (niedrige Dosis) bzw. bei 29% eine klinische Remission nachweisbar.²¹

Eine Zulassungsstudie läuft seit März 2021, allerdings hat die Rekrutierung bis auf Berlin in den meisten deutschen Studienzentren (Aachen, Essen, Hannover, München, Regensburg und Ulm) noch nicht begonnen (Stand August 2021).²² Es gibt keine Studienzentren in Österreich und der Schweiz.

Aufgrund zahlreicher Ein- und Ausschlusskriterien, werden sich nicht alle Patienten für diese Studie qualifizieren. Daher ist es sinnvoll vorab mit einem Studienzentrum Kontakt aufzunehmen.

Vedolizumab

Vedolizumab kann leitliniengemäß²³ nach Ausschöpfen der zugelassenen Medikamente, inklusive TNF-Alpha-AK, eingesetzt werden.

Die Erfahrungen im Kindesalter sind aktuell limitiert auf retrospektive Studien, fast alle nach Anti-TNF-Versagen. Die Remissionsraten

schwanken je nach Studie zwischen 14-30,8%. Klinisches Ansprechen bis zu 57,9%^{8-11,24}.

Da bereits seit längerem auch im pädiatrischen Bereich nach Einzelfallgenehmigungen Erfahrungen mit der Anwendung von Vedolizumab vorliegen, ist auch aus diesen außerhalb von Studien gewonnenen Anwendungserfahrungen von einem ähnlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auszugehen.

Eine Phase 2 Studie bei Kindern und Jugendlichen (NCT03138655) ist abgeschlossen und die Ergebnisse unter Clinical Trials veröffentlicht.

Eine Phase 2b Studie zur Langzeitsicherheit von Vedolizumab ist aktiv, die Rekrutierung ist aber abgeschlossen (NCT 03196427, keine Studienzentren in Deutschland, der Schweiz oder Österreich).

Desweiteren läuft eine offene Interventionsstudie der ESPGHAN (NCT 02862132, keine Studienzentren in Deutschland, der Schweiz oder Österreich)

Eine pädiatrische Zulassungsstudie soll in der EU durchgeführt werden (NCT04779307).

Die subkutane Applikationsform von Vedolizumab wurde von der EMA für Erwachsene mit moderater oder schwerer MC im Februar 2020 zugelassen und wäre vor allem für Kinder- und Jugendliche mit sehr schlechten Venenverhältnissen eine Alternative. Hierzu sind jedoch aktuell noch keine Studien im Kindesalter geplant.

Dosierung und Dosierungsintervall, Medikamenten-Spiegelbestimmung und Antikörper-Messung bei Biologika und primärer Einsatz:

Diverse Studien zeigen mittlerweile, dass eine klinisch gute Wirksamkeit der Biologika von bestimmten Medikamenten-Spiegeln im Blut abhängt. Diese Spiegel können in der Induktionsphase höher sein als in der Erhaltungsphase. Aufgrund der hohen Entzündungsaktivität (z.B. TNF-alpha) sind dementsprechend bei Kindern und Jugendlichen höhere Dosen an TNF-alpha Blockern erforderlich um eine anti-entzündliche Wirkung zu zeigen. Andererseits konnte gezeigt werden, dass zumindest bei einem Teil der Patienten ein Wirkverlust mit der Bildung von Antikörpern gegenüber dem eingesetzten Biologika einhergeht.

Praktisch führt dies dazu, dass für diese Medikamente (Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab) abhängig von der Schwere der Erkrankung und des Erkrankungsverlaufs, sowie vom Medikamentenspiegel im Blut und dem möglichen Nachweis von Medikamenten-Antikörpern, sowohl die Höhe der Dosis des Medikaments, als auch das Dosierungsintervall modifiziert werden sollten. Ziel ist es sowohl effektiv eine Remission zu induzieren, als auch diese möglichst langfristig zu erhalten. Dieses sogenannte proaktive therapeutische Drug-Monitoring erscheint besonders im Kindesalter erforderlich und hat aufgrund der Wirksamkeit²⁵ bereits Eingang in die aktuellen Leitlinien gefunden (s. Leitlinie CU der ESPGHAN und insbesondere die aktuelle CD-LL der ESPGHAN) nicht jedoch in die Fachinformationen der Hersteller, die vom Medizinischen Dienst häufig als Norm zugrunde gelegt werden. Ähnlich verhält es sich beim primären Einsatz von Biologica, welcher in den ESPGHAN Leitlinien bei Vorliegen der POPO-Kriterien bei Morbus Crohn klar empfohlen wird²³, aber ebenfalls sich nicht in den Fachinformationen der Hersteller findet.

Die Fachgesellschaft GPGE spricht sich klar dafür aus, dass neben den Fachinformationen, auch aktuelle Leitlinien und Studienergebnisse Grundlage der Behandlung von Kindern und Jugendlichen sein sollen.

Die GPGE stellt Ihren Mitgliedern im internen Bereich entsprechende Checklisten zur Verfügung welche Maßnahmen vor dem off-label Einsatz von Biologika abgearbeitet werden sollten.

Literatur:

¹ Ruemmele FM¹, Veres G², Kolho KL³, Griffiths A⁴, Levine A⁵, Escher JC⁶, Amil Dias J⁷, Barabino A⁸, Braegger CP⁹, Bronsky J¹⁰, Buderus S¹¹, Martín-de-Carpi J¹², De Ridder L⁶, Fagerberg UL¹³, Hugot JP¹⁴, Kierkus J¹⁵, Kolacek S¹⁶, Koletzko S¹⁷, Lionetti P¹⁸, Miele E¹⁹, Navas López VM²⁰, Pærregaard A²¹, Russell RK²², Serban DE²³, Shaoul R²⁴, Van Rheeunen P²⁵, Veereman G²⁶, Weiss B²⁷, Wilson D²⁸, Dignass A²⁹, Eliakim A³⁰, Winter H³¹, Turner D³²; Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1179-207. doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005. Epub 2014 Jun 6.

² A.Sturm1*, R. Atreya2, D. Bettenworth3, B. Bokemeyer4, A. Dignaß5, R. Ehehalt6, C. Germer7, P. C.Grunert8, U. Helwig9, K. Herrlinger10, P. Kienle11, M. E. Kreis12, T. Kucharzik13, J. Langhorst14, C. Maaser15, J. Ockenga16, C. Ott17, B. Siegmund18, S. Zeißig19, A. Stallmach8. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004 AWMF online 2021 Aug

³ European Medicines Agency. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe, 2009. (EMA/794083/2009).

⁴ Turner D¹, Ruemmele FM², Orlanski-Meyer E¹, Griffiths AM³, de Carpi JM⁴, Bronsky J⁵, Veres G⁶, Aloï M⁷, C⁸, Braegger CP⁹, Assa A¹⁰, Romano C¹¹, Hussey S¹², Stanton M¹³, Pakarinen M¹⁴, de Ridder L¹⁵, Katsanos K¹⁶, Croft N¹⁷, Navas-López V¹⁸, Wilson DC¹⁹, Lawrence S²⁰, Russell RK²¹. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug;67(2):257-291. doi: 10.1097/MPG.0000000000002035.

⁵ Vahabnezhad E, Rabizadeh S, Dubinsky MC. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*2014;20:606–13.

⁶ Volonaki E, Mutalib M, Kiparissi F, et al. Adalimumab as a second-line biological therapy in children with refractory ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*2015;27:1425–8.

⁷ Turner D, Veereman G, Hyams J, et al. A multicentre open-label study assessing pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous golimumab in paediatric patients with moderately-severely active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*2016;10(suppl 1):S364–5.

⁸ Ledder O, Assa A, Levine A, et al. Vedolizumab in pediatric inflammatory bowel disease: a retrospective multi-center experience from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*2017;11:1230–7.242.

⁹ Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, et al. Vedolizumab therapy in severe pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*2016;22:2425–31.243.

¹⁰ Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, et al. Multi-center experience of vedolizumab effectiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*2016;22:2121–6

¹¹ Anna-Maria Schneider1, Daniel Weghuber1, Benjamin Hetzer2*, Andreas Entenmann2, Thomas Müller2,Georg Zimmermann3,4, Sebastian Schütz3, Wolf-Dietrich Huber5 and Judith Pichler Vedolizumab use after failure of TNF-antagonists in children and adolescent with inflammatory bowel disease *BMC Gastroenterol*. 2018 Sep 15;18(1):140. doi: 10.1186/s12876-018-0868-x

¹² Casey Bishop;Hayley Simon;David Suskind;Dale Lee;Ghassan Wahbeh, Ustekinumab in Pediatric Crohn Disease Patients, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 63(3):348–351, SEPTEMBER 2016

¹³ Chavannes M^{1,2}, Martinez-Vinson C³, Hart L⁴, Kaniki N⁵, Chao CY^{4,6}, Lawrence S⁷, Jacobson K⁷, Hugot JP³, Viala J^{3,8}, Deslandres C^{1,9}, Jantchou P^{1,9}, Seidman EG⁴. Management of Paediatric Patients With Medically Refractory Crohn's Disease Using Ustekinumab: A Multi-Centred Cohort Study, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 13, Issue 5, May 2019, Pages 578–584

¹⁴ Judy Dayan;Michael Dolinger;Keith Benkov;David Dunkin;Jacqueline Jossen;Joanne Lai;Becky Phan;Nanci Pittman;Marla Dubinsky; Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 69(1):61–67, JULY 2019

¹⁵ OLG Köln 30.05.1990 27 U 16989¹

¹⁶ OLG Dresden, 15.05¹⁷ <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/> (abgerufen 02.11.2019).2018, 4 U 248/16

¹⁷ Dhaliwal J, McKay HE, Deslandres C, Debruyne J, Wine E, Wu A, Huynh H, Carman N, Crowley E, Church PC, Walters TD, Ricciuto A, Griffiths AM; Canadian Children IBD Network. One-year outcomes with ustekinumab therapy in infliximab-refractory paediatric ulcerative colitis: a multicentre prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Jun;53(12):1300-1308. doi: 10.1111/apt.16388. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33909911.

¹⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04673357>

¹⁹ Moore H, Dubes L, Fusillo S, Baldassano R, Stein R. Tofacitinib Therapy in Children and Young Adults with Pediatric-Onset Medically-Refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Jun 1. doi: 10.1097/MPG.0000000000003190. Epub ahead of print. PMID: 34091545.

²⁰ Garcia-Romero R, Martinez de Zabarte Fernandez JM, Pujol-Muncunill G, Donat-Aliaga E, Segarra-Cantón O, Irastorza-Terradillos I, Medina-Benitez E, Ruiz-Hernández CJ, Carrillo-Palau M, Ros-Arnal I, Rodriguez-Martínez A, Escartin-Madurga L, Gutiérrez-Junquera C, Vicente-Santamaría S, Velasco Rodriguez-Belvis M, Fernández-Fernández S, Alberto-Alonso JR, Montraveta M, Torres-Peral R, Navalón-Rubio M, Navas-López VM, Martín de Carpi J. Safety and effectiveness of vedolizumab in paediatric patients with inflammatory bowel disease: an observational multicentre Spanish study. *Eur J Pediatr.* 2021 Apr 20. doi: 10.1007/s00431-021-04063-6. Epub ahead of print. Erratum in: *Eur J Pediatr.* 2021 May 23;; PMID: 33880650.

²¹ Rosh JR, Turner D, Griffiths A, Cohen SA, Jacobstein D, Adedokun OJ, Padgett L, Terry NA, O'Brien C, Hyams JS. Ustekinumab in Pediatric Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Results from UniStar, a Phase 1 Study. *J Crohns Colitis.* 2021 May 26;jjab089. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab089. Epub ahead of print. PMID: 34037715.

²² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04673357>

²³ van Rhee PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, Gasparetto M, Gerasimidis K, Griffiths A, Henderson P, Koletzko S, Kolho KL, Levine A, van Limbergen J, Martín de Carpi FJ, Navas-López VM, Oliva S, de Ridder L, Russell RK, Shouval D, Spinelli A, Turner D, Wilson D, Wine E, Ruemmele FM. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis.* 2020 Oct 7;jjaa161. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161. Epub ahead of print. PMID: 33026087.

²⁴ Garcia-Romero R, Martinez de Zabarte Fernandez JM, Pujol-Muncunill G, Donat-Aliaga E, Segarra-Cantón O, Irastorza-Terradillos I, Medina-Benitez E, Ruiz-Hernández CJ, Carrillo-Palau M, Ros-Arnal I, Rodriguez-Martínez A, Escartin-Madurga L, Gutiérrez-Junquera C, Vicente-Santamaría S, Velasco Rodriguez-Belvis M, Fernández-Fernández S, Alberto-Alonso JR, Montraveta M, Torres-Peral R, Navalón-Rubio M, Navas-López VM, Martín de Carpi J. Safety and effectiveness of vedolizumab in paediatric patients with inflammatory bowel disease: an observational multicentre Spanish study. *Eur J Pediatr.* 2021 Apr 20. doi: 10.1007/s00431-021-04063-6. Epub ahead of print. Erratum in: *Eur J Pediatr.* 2021 May 23;; PMID: 33880650.

²⁵ Gofin Y, Matar M, Shamir R, Assa A. Therapeutic Drug Monitoring Increases Drug Retention of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents in Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Jul 17;26(8):1276-1282. doi: 10.1093/ibd/izz257. PMID: 31634402.

Checkliste zum offlabel-Einsatz von Biologika

CU:

- Steroidresistenz oder Steroidabhängigkeit
- Ausreizen der Therapie mit Mesalazin oral (bis zu 80mg/kg KG)
- Ausreizen der Lokalthherapie (Mesalazin, Budesonid, Betamethason)
- Ausreizen der Thiopurintherapie (ausreichende 6-TGN Spiegel über eine ausreichende Zeit) oder Unverträglichkeit gegen Azathioprin/6-Mercaptopurin (akute Pankreatitis)
- Ausreizen der Therapie mit Infliximab (ausreichender Spiegel, Antikörper-Monitoring)
- Erwägen einer Bridging-Therapie mit Tacrolimus
- Ausschluss einer opportunistischen Infektion (CMV im Biopsat); C. diff
- Therapiezuverlässigkeit des Patienten geprüft
- Chirurgische Option erwägen/mit Patient besprechen
- Einsatz von Tacrolimus supp. bei ulcerativer Proktitis
- Erwägen einer unterstützenden Therapie mit Probiotika (VSL#3; E Coli Nissle)
- Erwägen einer unterstützenden Therapie mit Curcumin
- Erwägen einer antibiotischen Therapie
- Bei frühem Krankheitsbeginn (<6J) oder ungewöhnlichen Krankheitsverlauf, rez. Infektionen wurde eine immunologische u./o. genetische Abklärung durchgeführt
- Rücksprache mit CED-Zentrum, wenn CED-Patientenanzahl in Betreuung <50 Patienten

MC:

- Ernährungstherapie ausgereizt (ggf. partielle Ernährungstherapie wenn Ansprechen)
- Steroidresistenz oder Steroidabhängigkeit
- Ausreizen der Thiopurintherapie (ausreichende 6-TGN Spiegel über eine ausreichende Zeit) oder Unverträglichkeit gegen Azathioprin/6-Mercaptopurin (akute Pankreatitis)
- Ausreizen der MTX-Therapie
- Ausreizen der Therapie mit Infliximab (ausreichender Talspiegel, Antikörpermonitoring)
- Ausreizen der Therapie mit Adalimumab (ausreichender Spiegel, Antikörpermonitoring)
- Chirurgische Option evaluiert
- Ausschluss einer opportunistischen Infektion (CMV im Biopsat); C. diff.
- Therapiezuverlässigkeit sichergestellt
- Bei frühem Krankheitsbeginn (<6J) oder ungewöhnlichen Krankheitsverlauf, rez. Infektionen wurde eine immunologische u./o. genetische Abklärung durchgeführt
- Rücksprache mit CED-Zentrum, wenn CED-Patientenanzahl in Betreuung <50 Patienten
- Die Checkliste entbindet den betreuenden Arzt nicht von seiner Pflicht zur individuellen Patientenführung und Therapieentscheidung.

Mögliche medizinische Begründung im Antrag an Krankenkasse für Kostenübernahme bei off label Verordnung und Argumentation im Falle einer Ablehnung

- Betonung der notstandsähnlichen Situation des Patienten inkl. Schwere des Krankheitsbildes, Beeinträchtigung der Lebensqualität und altersentsprechenden Teilhabe am normalen kindl./jugendlichen Leben inkl. Schule und Sport
- Der Verlust eines Körperorgans (Darm) droht, ggf. je nach Situation auch Lebensgefahr
- Keine Benachteiligung von Kindern und Jugendlichen aufgrund ihres Alters
- Bei Jugendlichen der Hinweis, dass sie in kurzer Zeit das Medikament auch ohne Prüfung erhalten dürfen.
- Aufzählung von allen Medikamenten, welche bisher eingesetzt wurden und warum diese nicht gewirkt haben
- Hinweise auf Studien (Studienteilnahme ist einem off label use immer vorzuziehen), eine Beobachtung im Rahmen der Teilnahme am longitudinalen CED-Register (CEDATA) sollte erwähnt werden.
- Hinweise auf die Literatur zu dem jeweiligen Medikament.
- Hinweise auf das Positionspapier der GPGE
- Hinweis auf eine Zweitmeinung von einem CEDATA-AG-Mitglied
- Persönlichen telefonischen Kontakt mit den KK-Mitarbeitern und wenn möglich mit dem ärztlichen MDK-Mitarbeiter suchen
- Auf pädiatrischen Gutachter drängen im Falle einer Ablehnung

Zulassungssituation in der Schweiz

Steroide	Anti-entzündlich	Immun-modulatoren	Biologika	Sonstiges
Prednisolon	Mesalazin Ab 6 LJ	Azathioprin für rheumatische Erkrankungen, ITP, AIH, AIHA im Kindesalter	Infliximab Ab 6 LJ Second line	Ernährungs- Therapie (nur MC)
Budesonid	Sulfasalazin Ab 2 LJ	6-Mercaptopurin Leukämietherapie in Kombination mit Zytostatika	Adalimumab Ab 6 LJ Second line	E. coli Nissle 1917 CU in Remission, Dosisempfehlung en auch für Kinder 1-2 Kapseln Mutaflor mite / Tag
andere Dosierung bei CED		MTX Behandlung auf Autoimmunerkrank ungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, ab Säuglingsalter nur antineoplastisch etabliert	Golimumab Bei poly- artikulärer juveniler idiopathischer Arthritis ab 2 Jahren	Metronidazol 250mg Tbl ab 6.LJ! bei Parasitosen und Anaerobier- Infektion Keine Zulassung für Suspension in der Schweiz (Import)
		Ciclosporin Ab 1.LJ bei Organtransplantati on	Vedolizumab	Ciprofloxacin Ab 1 Jahr bei bestimmten Infektion
		Tacrolimus Bei trans- plantierten Kindern zugelassen*	Ustekinumab Bei Plaque- Psoriasis ab 6 Jahre*	
			Tofacitinib	