

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Bezlotoxumab (ZINPLAVA®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.03.2018

# 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 .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**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 .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Pathogenese einer Clostridium difficile Infektion.....	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Bezlotoxumab .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code)
C. difficile	Clostridium difficile
CD	Clostridium difficile
CDI	Clostridium difficile Infektion
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
ml	Milliliter
PZN	Pharmazentralnummer
SoC	Standardtherapie (standard of care), hier: Standard-Antibiotikatherapie

## 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>	Bezlotoxumab
<b>Handelsname:</b>	ZINPLAVA® 25 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>ATC-Code:</b>	J06BB21
ATC-Code: Anatomical Therapeutic Chemical Code; mg: Milligramm; ml: Milliliter	

*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.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11853757	EU/1/16/1156/001	1 ml Konzentrat enthält 25 mg Bezlotoxumab	1 Durchstechflasche à 40 ml
mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer			

### 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.*

*Clostridium difficile* (*C. difficile*, CD) ist ein anaerobes, sporenbildendes, Gram-positives Stäbchenbakterium. Im Allgemeinen unterscheidet man bei *C. difficile* zwischen toxinbildenden („toxigenen“) und nicht toxinbildenden („nichttoxigenen“) Stämmen. Die von den toxigenen CD-Stämmen gebildeten Toxine Enterotoxin A (Toxin A) und Zytotoxin B (Toxin B) stellen die zentralen Virulenzfaktoren des CD-Bakteriums dar und sind für die pathogene Wirkung dieser Keime verantwortlich. Nichttoxigene CD-Stämme bleiben hingegen apathogen. [1, 2]

Unter physiologischen Bedingungen vermittelt das Mikrobiom eine kompetitive Kolonisationsresistenz gegenüber toxigenen CD-Stämmen. Die wichtigsten Faktoren in der Pathogenese der CDI sind ein gestörtes Gleichgewicht des intestinalen Mikrobioms und die dadurch bedingte Aufhebung der Kolonisationsresistenz, welche initial meist durch die antibiotische Therapie einer vorausgegangenen Infektion hervorgerufen wird. Nach fäkal-oralen Aufnahme der CD-Sporen reifen diese im Interstitium zu vegetativen Formen heran. Bei bestehender Dysbiose mit fehlender Kolonisationsresistenz adhären die gereiften CD-Bakterien an die Enterozyten. Gleichzeitig mit der Adhärenz nehmen die toxigenen CD-Stämme ihre Toxinproduktion auf. Fehlt eine ausreichende körpereigene Antikörper-Antwort gegen diese Toxine, führt vor allem Toxin B zu morphologischen Veränderungen im gastrointestinalen Epithel, so dass die epitheliale Barriere zerstört wird und eine Permeabilitätsstörung der Darmwand resultiert. In die Epithelzellen aufgenommenes Toxin B fördert zusätzlich über die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie Interleukin-8, welches Neutrophile rekrutiert, das Entstehen einer lokalen Entzündungsreaktion (Abbildung 2-1). Als Konsequenz entsteht die typische CDI-Symptomatik, die insbesondere häufigen, oft wässrigen Durchfall als klinisches Leitsymptom aufweist. Das klinische Spektrum reicht von milder, selbst limitierender Diarrhö über die pseudomembranöse Kolitis bis hin zum toxischen Megakolon. Daneben treten vor allem Fieber und abdominelle Krämpfe auf. [1-3]

Wird eine solche CDI mit den derzeit zur Verfügung stehenden CD-aktiven Antibiotika behandelt, so wird das Bakterium *C. difficile* erfolgreich bekämpft. Gleichzeitig werden jedoch auch die kommensalen Darmbakterien des physiologischen Mikrobioms nachhaltig geschädigt. Es resultiert eine über Tage und Wochen fortbestehende Dysbiose, die es

persistierenden (Rezidiv) oder neu erworbenen (Reinfektion) CD-Sporen erlaubt, zu keimen und Toxine zu bilden, so dass eine erneute CDI (Rekurrenz) die Folge sein kann. Durch die CDI-Rekurrenz kommt es zur wiederholten Schädigung im Darmepithel und zum Bedarf nach einer weiteren antibiotischen Behandlung. Diese stört wiederum das intestinale Mikrobiom und erhält damit den Kreislauf von CDI-Rekurrenz und Behandlung aufrecht. Konsequenz der sich wiederholenden antibiotischen Therapiezyklen ist ein hohes Potenzial für Resistenzentwicklungen und folglich eine Verminderung der Behandlungsoptionen. [1, 3, 4]

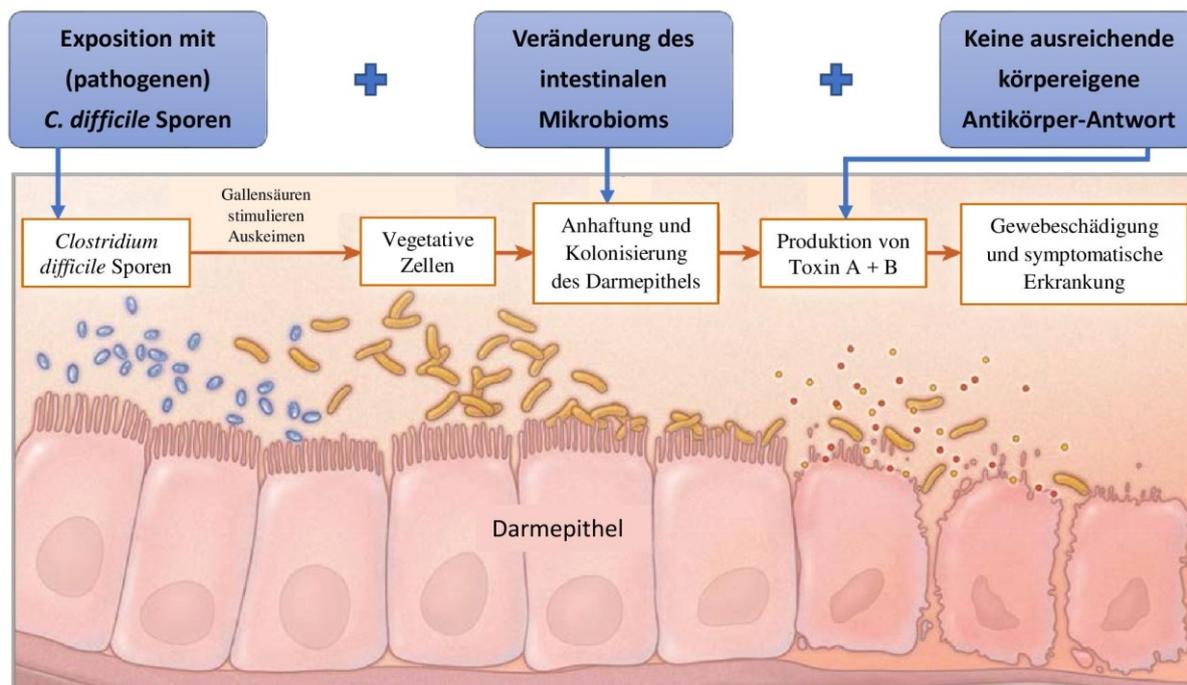


Abbildung 2-1: Pathogenese einer Clostridium difficile Infektion

Grafik nach Rupnik et al. 2015 [5]

Bezlotoxumab hat keine antibiotische Aktivität gegen das Bakterium *C. difficile*, sondern verhindert die Bindung des Toxins B an dessen Zielzellen. Es blockiert somit die nachgeschaltete Schädigung des Darmepithels, den Barrieredefekt und den inflammatorischen Prozess, die zusammen zur Manifestation einer CDI führen können. Bezlotoxumab wird daher zur Prävention einer CDI-Rekurrenz eingesetzt. Zur Behandlung der akuten CDI-Episode wird zusätzlich eine Standard-Antibiotikatherapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) verabreicht.

Bezlotoxumab verhindert die Rekurrenz einer CDI mittels passiver Immunität gegen Toxin B, das nach Auskeimen persistierender oder neu erworbener CD-Sporen gebildet wird, sobald die Standard-Antibiotikatherapie abgesetzt wird. Bezlotoxumab unterstützt die Wiederherstellung des physiologischen Mikrobioms und somit auch der intestinalen Kolonisationsresistenz gegenüber *C. difficile* nach erfolgter initialer Standard-Antibiotikatherapie, da es zwar die Toxine bindet, selbst aber keinen negativen Einfluss auf das physiologische Mikrobiom hat. Verbleibende CD-Keime konkurrieren folglich mit

kommensalen Darmbakterien um Platz und Nährstoffe und werden von diesen bis zur Einstellung eines natürlichen Gleichgewichts verdrängt. [6, 7]

Bezlotoxumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper der Klasse IgG1κ. Er bindet die N-terminale Hälfte des von *C. difficile* produzierten Toxins B mit hoher Affinität ( $K_d = 19 \pm 5 \text{ pmol/l}$ ) und blockiert dadurch teilweise die Zuckerbindungstasche des Toxins. Bezlotoxumab zeigt eine hohe strukturelle Toleranz in seiner Toxin-B-Bindung, und das gebundene Epitop des Toxins ist hoch konserviert über die bekannten CD-Stämme. Die stärkste Bindung zeigt Bezlotoxumab hierbei gegenüber Toxin B der Ribotypen 027 und 078, dennoch ist der  $EC_{50}$ -Wert (d.h. die Konzentration, bei der ein halbmaximaler Effekt beobachtet wird) gegenüber allen Stämmen deutlich niedriger, als es die Plasmakonzentration von Bezlotoxumab 84 Tage nach der Infusion des Antikörpers war. [6, 7]

Auf der Grundlage präklinischer Daten geht man davon aus, dass Bezlotoxumab nach intravenöser Gabe sowohl durch parazellulären Transport als auch über CD-bedingte epitheliale Schäden die Darmwand überwindet, um in das Darmlumen, den Ort der Infektion zu gelangen. Gleichzeitig können Toxine aufgrund der gestörten epithelialen Barriere in die Darmwand übertreten. Bezlotoxumab bindet und neutralisiert Toxin B sowohl im Darmlumen als auch in der Darmwand und dem subepithelialen Gewebe (siehe Abbildung 2-2). [8]

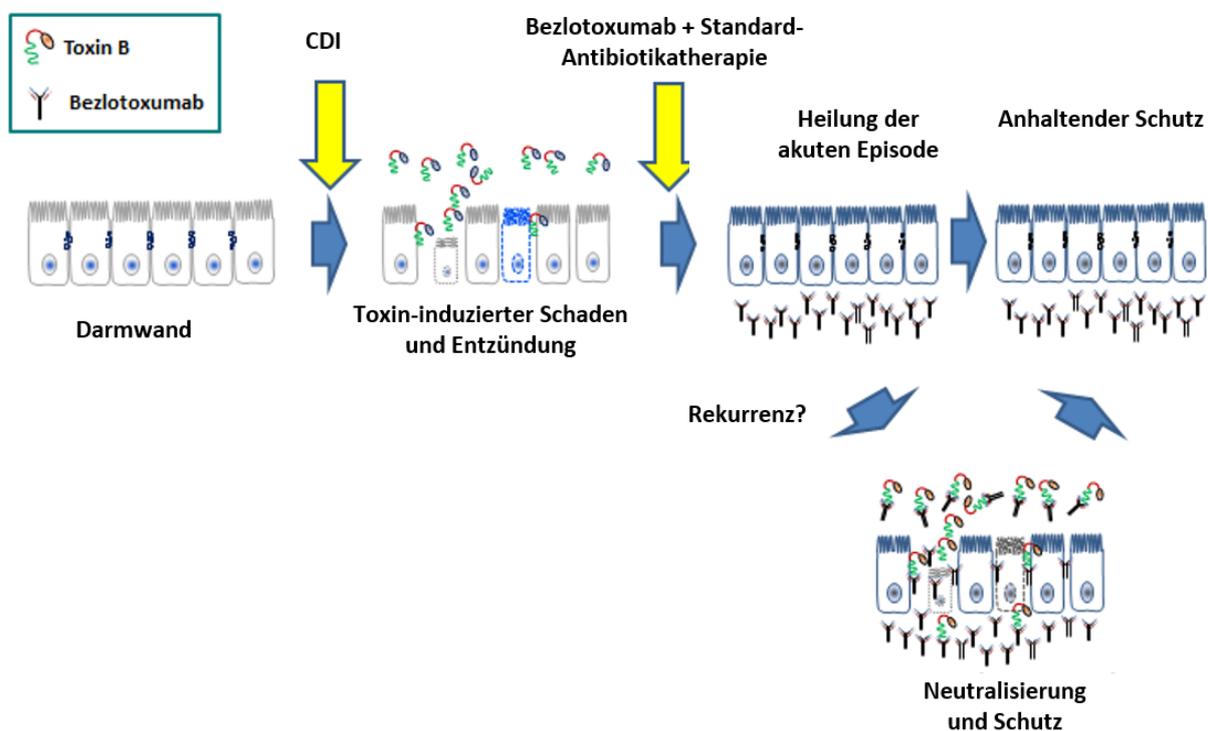


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Bezlotoxumab  
CDI: Clostridium difficile Infektion

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Neutralisierung neu produzierter Toxine in der Regenerationszeit des intestinalen Mikrobioms nach einer vorangegangenen Antibiotikabehandlung ist folglich der kritische Behandlungsschritt, um die Wahrscheinlichkeit einer CDI-Rekurrenz zu senken. Dementsprechend ist Bezlotoxumab nicht für die Behandlung einer akuten CDI, sondern zur „Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko“ zugelassen. [9]

Zusammenfassend ist der Antikörper Bezlotoxumab die erste in Deutschland zugelassene Therapieoption zur Prävention einer CDI. Er vermittelt eine passive Immunität gegenüber dem von toxischen CD-Stämmen freigesetzten Toxin B und hat gleichzeitig selbst keine negativen Auswirkungen auf das physiologische Mikrobiom des Darmes.

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bezlotoxumab ist zugelassen zur „Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko“ [9]. Wie vom Gemeinsamen Bundesausschuss im Beratungsgespräch bestätigt, unterscheidet sich das Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab damit wesentlich von dem der Antibiotika Fidaxomicin, Metronidazol, Teicoplanin und Vancomycin, die zur Behandlung der CDI zugelassen sind [10]. Es gibt keine anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, deren Wirkmechanismen an dieser Stelle darzustellen 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 Dokuments 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 Zulassungs erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>ZINPLAVA<sup>®</sup> ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p><u>Abschnitt 4.2:</u> ZINPLAVA<sup>®</sup> muss während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.4:</u> ZINPLAVA<sup>®</sup> ist nicht zur Behandlung einer CDI indiziert und hat keine Wirkung auf die aktuelle Episode einer CDI.</p> <p><u>Abschnitt 5.1:</u> Vor allem, aber nicht ausschließlich, Patienten, bei denen Risikofaktoren vorlagen, waren mit einem erhöhten Rekurrenzzisiko für CDI assoziiert. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit deuten nicht auf einen Nutzen von ZINPLAVA<sup>®</sup> bei Patienten ohne bekannte Risiken für eine CDI hin.</p>	nein	18.01.2017	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)				Orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Tabelle 3: Rekurrenzzrate einer CDI nach Risikofaktor-Subgruppe (MODIFY I und MODIFY II, Full Analysis Set*)						
Merkmal bei Studieneinschluss	ZINPLAVA <sup>®</sup> mit SoC <sup>†</sup> Prozent (n/m)	Placebo mit SoC <sup>†</sup> Prozent (n/m)	Differenz (95 % KI) <sup>‡</sup>			
Alter ≥ 65 Jahre	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)			
Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten 6 Monaten	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)			
Immunsupprimiert <sup>§</sup>	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)			
Schwere CDI <sup>¶</sup>	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)			
Infiziert mit hypervirulentem Stamm <sup>#</sup>	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)			
Infiziert mit Ribotyp 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)			
<p>n Anzahl der Patienten in der Subgruppe, die die Endpunktkriterien erfüllten</p> <p>m Anzahl der Patienten in der Subgruppe</p> <p>* <i>Full Analysis Set</i> = Teilmenge aller randomisierter Patienten, ausgenommen Patienten, (i) die keine Infusion der Studienmedikation erhielten, (ii) bei denen kein positives Testergebnis für toxisches <i>C. difficile</i> im Stuhl vorlag; (iii) die innerhalb des 1-tägigen Zeitfensters der Infusion nicht die im Studienprotokoll definierte Standardtherapie erhielten</p> <p>† SoC = antibakterielle Standardtherapie (<i>Standard of Care</i>; Metronidazol oder Vancomycin oder Fidaxomicin)</p> <p>‡ Basierend auf der Miettinen-und-Nurminen-Methode ohne Stratifizierung</p> <p>§ Basierend auf dem Gesundheitszustand oder den verabreichten Medikationen, der/die zu einer Immunsuppression führen könnte(n)</p> <p>¶ Zar-Punkteskala ≥ 2</p> <p># Hypervirulenter Stamm: Ribotyp 027, 078 oder 244</p>						
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“						

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angaben in der Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation mit Stand vom September 2017 entnommen.

### 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 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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.*

Fachinformationen wurden soweit möglich über ROTE LISTE® ([www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de)) oder alternativ über pharmazie.com ([www.pharmazie.com](http://www.pharmazie.com)) recherchiert. Waren mehrere zugelassene Präparate mit dem gleichen Wirkstoff verfügbar, so wurde eine Fachinformation beispielhaft ausgewählt.

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Die administrativen Angaben als auch die zugelassenen Anwendungsgebiete wurden der Fachinformation zu Bezlotoxumab entnommen. Angaben zu weiteren bereits zugelassenen Anwendungsgebieten von Bezlotoxumab wurden nicht recherchiert, da es sich um die Erstzulassung handelt.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus beruht auf Angaben der Fachinformation, diverser Fachartikel, dem Abschnitt 2.5 „Clinical Overview“ des Zulassungsdossiers sowie internen Informationen des Zulassungsinhabers.

Die Fachartikel wurden in einer nicht systematischen Literaturrecherche über MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) im Zeitraum September bis Oktober 2017 identifiziert. Dabei verwendete Suchbegriffe waren eine Kombination aus Wirkstoffnamen, Anwendungsgebiet und Wirkmechanismus.

## **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. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG (2016): Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. Nature reviews Microbiology; 14(10):609-20.
2. Solomon K (2013): The host immune response to Clostridium difficile infection. Therapeutic advances in infectious disease; 1(1):19-35.
3. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN (2009): Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nature reviews Microbiology; 7(7):526-36.
4. Bassetti M, Villa G, Pecori D, Arzese A, Wilcox M (2012): Epidemiology, diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. Expert review of anti-infective therapy; 10(12):1405-23.
5. Rupnik M (2015): Toward a true bacteriotherapy for Clostridium difficile infection. N Engl J Med; 372(16):1566-8.
6. Deeks ED (2017): Bezlotoxumab: A Review in Preventing Clostridium difficile Infection Recurrence. Drugs;
7. Kufel WD, Devanathan AS, Marx AH, Weber DJ, Daniels LM (2017): Bezlotoxumab: A Novel Agent for the Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. Pharmacotherapy;
8. Merck Sharp & Dohme Ltd (2015): Bezlotoxumab - Common Technical Document, 2.5 Clinical Overview. VERTRAULICH.
9. MSD SHARP & DOHME GMBH (2018): Zinplava®; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 01.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-113. Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium-difficile-Infektion.