

IQWiG-Berichte – Nr. 758

**Mexiletin
(nicht dystrophe Myotonie) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G19-03
Version: 1.0
Stand: 18.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Mexiletin (nicht dystrophe Myotonie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

31.01.2019

Interne Auftragsnummer:

G19-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Stefan Kobza
- Sonja Schiller
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Mexiletin, nicht-dystrophe Myotonie, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Mexiletine, Nondystrophic myotonia, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	7
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	8
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	9
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	9
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
5 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CLCN1	Chloride Voltage-gated Channel 1
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SCN4A	Sodium Voltage-gated Channel Alpha Subunit 4
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Mexiletin ist ein Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht dystrophen myotonen Erkrankungen. Mexiletin ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die nicht dystrophe Myotonie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Zur Charakterisierung der Zielpopulation gibt der pU übereinstimmend mit Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) der Fachinformation [2] an, dass Mexiletin indiziert ist zur symptomatischen Behandlung der Myotonie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht dystrophen myotonen Störungen.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

Schritt 1) Gesamtbevölkerung Deutschlands

Der pU zieht die vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2019 (Variante 2, G1-L1-W2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) vorausberechnete Anzahl der Personen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands heran [3].

Schritt 2) Anzahl der Personen mit nicht dystropher Myotonie

Der pU multipliziert die Anzahl der Personen aus Schritt 1 mit der von ihm für die nicht dystrophe Myotonie geschätzten Prävalenzrate von 1:100 000. Als Quellen für diese Prävalenzrate nennt der pU einen Reviewartikel von Hahn und Salajegheh aus dem Jahr 2016 [4] sowie die darin zitierte Quelle zur Publikation von Horga et al. aus dem Jahr 2013 [5]. Der letztgenannten Quelle ist zu entnehmen, dass für die Berechnung der Prävalenzrate die Anzahl der Patientinnen und Patienten herangezogen wurde, die zwischen den Jahren 1997 und 2011 bei einem Spezialisten im Vereinigten Königreich zur klinischen oder genetischen Untersuchung vorstellig wurden und die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

- Wohnort England,
- klinische Symptome oder elektrophysiologische Eigenschaften, die konsistent sind mit dem Vorliegen einer nicht dystrophen Myotonie, und
- bestätigte Mutationen in den Genen Chloride Voltage-gated Channel 1 (CLCN1) oder Natrium Voltage-gated Channel Alpha Subunit 4 (SCN4A).

Schritt 3) Anzahl der Erwachsenen mit nicht dystropher Myotonie

Zur Beschränkung auf Erwachsene mit nicht dystropher Myotonie multipliziert der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 mit einem für Patientinnen und Patienten mit nicht dystropher Myotonie angenommenen Anteil von Erwachsenen, der laut pU eine Expertenannahme darstellt.

Schritt 4) Spanne zur Darstellung der Unsicherheit

Der pU veranschlagt zur Darstellung der Unsicherheit einen Anteil von $\pm 10\%$ auf die Anzahl aus Schritt 3.

Schritt 5) Anzahl der Erwachsenen mit nicht dystropher Myotonie in der GKV

Der pU multipliziert die obere und die untere Grenze aus Schritt 4 jeweils mit dem GKV-Anteil, den der pU als Quotient aus der Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2017 [6] und der Summe der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 31.12.2017 [7] bildet.

Das Vorgehen des pU ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Darin ist zusätzlich die rechnerische Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dargestellt.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Anzahl Personen)
1	Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2019 ^a	81 945 000
2	von Schritt 1 diejenigen mit nicht dystropher Myotonie: $81\,945\,000 * (1 / 100\,000)^b = 819$	819
3	von Schritt 2 diejenigen im Erwachsenenalter: $819 * 0,82^c = 672$	672
4	auf Basis der Anzahl aus Schritt 3 ist die berechnete Spanne zur Darstellung der Unsicherheit: untere Grenze: $672 - (672 * 0,1^d) = 605$ obere Grenze: $672 + (672 * 0,1^d) = 739$	605–739
5	von Schritt 4 diejenigen in der GKV: untere Grenze: $605 * 0,8724^e = 528$ obere Grenze: $739 * 0,8724^e = 645$	528–645

a: Vorausberechnung vom Statistischen Bundesamt (Variante 2, G1-L1-W2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) [3]
 b: Quellenangabe des pU: Publikation von Horga et al. aus dem Jahr 2013 [5]
 c: vom pU angegebene Expertenannahme
 d: laut pU $\pm 10\%$ zur Darstellung der Unsicherheit
 e: Quotient aus der Anzahl der im Jahr 2017 GKV-Versicherten [6] und der Summe der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 31.12.2017 [7]
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch vollständig, methodisch jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 2)

Unsicherheit: unklare Übertragbarkeit der vom pU herangezogenen Prävalenzrate auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass zur Inzidenz und Prävalenz von nicht dystrophen myotonen Störungen bei Erwachsenen in Deutschland „keine gesicherten Werte vorliegen“ und er deshalb auf die Prävalenzrate 1:100 000 als wahrscheinlichsten Wert zurückgreift. Aus folgenden Gründen besteht eine Unsicherheit für seine Einschätzung: Erstens ist unklar, inwieweit eine in der Quelle [5] für England im Jahr 2011 angegebene Prävalenzrate auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Zweitens ist, worauf der pU selbst hinweist, der Literatur zu entnehmen, dass die Prävalenzrate maßgeblich von der Region abhängt. Beispielsweise werden für Nordfinland und Norwegen Prävalenzraten von etwa 7:100 000 bis 9:100 000 berichtet [4].

Zu Schritten 3) und 4)

Unsicherheiten zu vom pU veranschlagten Anteilen

Der pU gibt für den von ihm veranschlagten Anteil der Erwachsenen an, dass es sich um eine Expertenannahme handelt (ohne weitere Angaben hierzu in Modul 3 A). Eine zugehörige Quelle liefert der pU nicht.

Auch für den vom pU veranschlagten Anteil zur Darstellung der Unsicherheit liefert der pU keine Quelle. Er begründet nicht, weshalb er für diesen Anteil 10 % festlegt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt die von ihm geschätzte Entwicklung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation pro Jahr (2019 bis 2024) an. Er nimmt dabei eine geringe jährliche Reduktion der Spanne von 528 bis 645 im Jahr 2019 auf 526 bis 643 im Jahr 2024 an. Die vom pU angenommene Reduktion ergibt sich allein aus der Bevölkerungsprognose für den angegebenen Zeitraum.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben des pU zu den Kosten in Zusammenhang mit der Verordnung von Mexiletin kommentiert. Der pU liefert zusätzlich Angaben zu den Kosten von Best supportive Care, die nicht kommentiert werden.

Zum Verbrauch und zu den Kosten von Mexiletin liefert der pU jeweils Angaben sowohl für das 1. Jahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu Folgejahren dargestellt und beurteilt. Der Grund hierfür ist, dass der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist [2]. Somit wird von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt 365 Behandlungstage pro Patientin oder Patient pro Jahr an. Dies ist plausibel, da laut Fachinformation die Behandlung täglich erfolgt [2].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU liefert Angaben zu allen verfügbaren Packungsgrößen (30 Kapseln sowie 100 Kapseln). Es werden ausschließlich die Angaben des pU zur Packungsgröße 100 Kapseln bewertet, da es sich dabei um die wirtschaftlichere Packungsgröße handelt. Die Angaben des pU zum Herstellerabgabepreis sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten sind identisch mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2019, der erstmaligen Listung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Den Angaben des pU zufolge liegen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen vor. Es ist zu beachten, dass während der Behandlung Kosten für die Überwachung der kardialen Funktionen anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten; der pU gibt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die untere Grenze (13 659,14 €) und die obere Grenze (40 977,42 €) der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin oder Patient sind plausibel. Es ist zu beachten, dass zusätzliche Kosten für die Überwachung der kardialen Funktionen anfallen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für die ersten 12 Monate nach Markteinführung davon aus, dass 50 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht dystrophen myotonen Störungen grundsätzlich eine Behandlung erhalten, und dass dieser Anteil im 5. Jahr nach Markteinführung 100 % betrage. Der pU führt die in der Fachinformation [2] genannten Kontraindikationen auf. Laut pU lässt sich nicht angeben, wie viele Patientinnen und Patienten von den Kontraindikationen und Einschränkungen betroffen sind, sodass diesbezüglich keine Abzüge gemacht werden

könnten. Auch wegen Patientenpräferenzen oder Therapieabbrüchen zieht der pU keine Anzahl an Patientinnen und Patienten von der GKV-Zielpopulation ab. Laut pU könne man davon ausgehen, dass gemäß Expertenmeinung alle Patientinnen und Patienten ambulant behandelt würden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Gesamtschau mit Unsicherheit behaftet. Dies hat folgende Gründe:

- unklare Übertragbarkeit der vom pU herangezogenen Prävalenzrate auf den deutschen Versorgungskontext und
- fehlende Quellenangabe zum Anteil der Erwachsenen sowie zum Anteil zur Darstellung der Unsicherheit, für den der pU auch keine Begründung liefert.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten, welche in der Größenordnung plausibel sind.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Mexiletin ist für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht dystrophen myotonen Erkrankungen indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Mexiletin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht dystrophen myotonen Erkrankungen	528–645	Die Spanne ist mit Unsicherheit behaftet aus folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ unklare Übertragbarkeit der vom pU herangezogenen Prävalenzrate auf den deutschen Versorgungskontext und ▪ fehlende Quellenangabe zum Anteil der Erwachsenen sowie zum Anteil zur Darstellung der Unsicherheit, für den der pU auch keine Begründung liefert.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Mexiletin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht dystrophen myotonen Erkrankungen	13 659,14–40 977,42	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die vom pU angegebene Spanne der Arzneimittelkosten ist plausibel. ▪ Der pU gibt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Es ist zu beachten, dass zusätzliche Kosten für die Überwachung der kardialen Funktionen anfallen.
a: Angaben des pU. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Lupin Europe. Namuscla 167 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 12.2018 [Zugriff: 18.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Pöttsch O, Rößger F. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2015.
4. Hahn C, Salajegheh MK. Myotonic disorders: a review article. Iran J Neurol 2016; 15(1): 46-53.
5. Horga A, Raja Rayan DL, Matthews E, Sud R, Fialho D, Durran SCM et al. Prevalence study of genetically defined skeletal muscle channelopathies in England. Neurology 2013; 80(16): 1472-1475.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018 [Zugriff: 04.10.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Altersgruppen, Familienstand und Religionszugehörigkeit; Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 04.12.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.