



IQWiG-Berichte – Nr. 1425

**Nivolumab
(Ösophaguskarzinom,
Kombination mit
Chemotherapie) –**

**Addendum zum Auftrag A22-54
(Dossierbewertung)**

Addendum

Auftrag: A22-98
Version: 1.0
Stand: 28.09.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nivolumab (Ösophaguskarzinom, Kombination mit Chemotherapie) – Addendum zum Auftrag A22-54

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.09.2022

Interne Auftragsnummer

A22-98

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Katharina Hirsch
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Nivolumab, Antineoplastische Kombinationschemotherapie-Protokolle, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT03143153

Keywords

Nivolumab, Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03143153

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“	2
2.2 Verzerrungspotenzial.....	3
2.3 Ergebnisse	3
2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	5
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	6
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	6
2.6 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie (relevante Teilpopulation)	4
Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie (relevante Teilpopulation).....	6
Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FACT-E	Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.09.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-54 (Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Auswertungen der mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D erhobenen Daten zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung
- Auswertungen der mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal [FACT-E] erhobenen Daten zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung A22-54 [1] von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nachfolgend als Chemotherapie bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ bei erwachsenen Patientinnen und Patienten wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) CheckMate 648 eingeschlossen. Die Studie CheckMate 648 ist eine 3-armige RCT, in der Nivolumab entweder in Kombination mit 5-Fluorouracil und Cisplatin (nachfolgend Nivolumab + Chemotherapie bezeichnet) oder in Kombination mit Ipilimumab gegenüber einer 5-Fluorouracil und Cisplatin-Kombinationschemotherapie (nachfolgend Chemotherapie bezeichnet) verglichen wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich der Vergleich der beiden Behandlungsarme Nivolumab + Chemotherapie (Interventionsarm) vs. Chemotherapie (Komparatorarm) relevant. Darüber hinaus wird ausschließlich die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ betrachtet.

Eine ausführliche Beschreibung der Studie CheckMate 648 findet sich in der Nutzenbewertung zum Auftrag A22-54 [1].

Im Dossier des pU lagen keine verwertbaren Daten für die patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-E) für die Studie CheckMate 648 vor. Im Stellungnahmeverfahren hat der pU für beide Endpunkte Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt [2]. Für beide Endpunkte klärt der pU auf, dass diese bis zur 2. Nachbeobachtungsvisite erhoben wurden [2].

2.1 Nachgereichte Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-E) lagen im Dossier [3] Auswertungen für die Zeit bis zur sogenannten dauerhaften Verschlechterung vor. Diese waren definiert als klinisch relevante Verschlechterung ohne nachfolgende Verbesserung auf einen Wert, der keine klinisch relevante Verschlechterung mehr darstellt. Diese Auswertungen wurden als nicht verwertbar angesehen (zur Begründung siehe Nutzenbewertung A22-54 [1]).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt [2]. Entsprechend den Allgemeinen Methoden des Instituts [4] umfassen die nachgereichten Responderanalysen u. a. Auswertungen mit einem Responsekriterium von ≥ 15 Punkten für den EQ-5D VAS und ≥ 27 Punkten für den FACT-E, was 15 % der Skalenspannweite des jeweiligen Instruments entspricht.

Diese Auswertungen werden in der vorliegenden Datensituation als adäquat erachtet und zur Nutzenbewertung herangezogen.

2.2 Verzerrungspotenzial

Für die Endpunkte Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels FACT-E wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingestuft. Gründe hierfür sind zum einen die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und zum anderen die unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen (maßgeblich gesteuert durch die unterschiedlich langen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern und der verkürzten Nachbeobachtung [siehe [1]]).

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels FACT-E sind in Tabelle 1 dargestellt. Ergänzend werden zusätzlich die Ergebnisse für die Subskalen des FACT-E dargestellt (15 % der Skalenspannweite der jeweiligen Subskala). Kaplan-Meier-Kurven zu den Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung liegen nicht vor.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Nivolumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CheckMate 648					
Morbidity					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	155	11,43 [7,6; 18,27] 65 (41,9)	143	8,25 [5,0; 12,9] 59 (41,3)	0,72 [0,50; 1,04]; 0,165
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-E ^d	152	n. e. 38 (25,0)	140	n. e. [8,5; n. b.] 36 (25,7)	0,72 [0,45; 1,14]; 0,202
FACT-G (ergänzend dargestellt) ^e	153	n. e. [12,6; n. b.] 47 (30,7)	140	15,67 [8,5; n. b.] 40 (28,6)	0,78 [0,50; 1,20]; 0,227
PWB (ergänzend dargestellt) ^e	155	6,97 [4,0; 7,7] 86 (55,5)	141	4,30 [2,8; 5,7] 73 (51,8)	0,85 [0,62; 1,17]; 0,252
SWB (ergänzend dargestellt) ^e	155	16,89 [10,7; n. b.] 55 (35,5)	141	9,63 [6,7; n. b.] 47 (33,3)	0,67 [0,44; 1,00]; 0,190
EWB (ergänzend dargestellt) ^e	154	20,76 [7,0; n. b.] 62 (40,3)	141	13,60 [9,0; n. b.] 43 (30,5)	1,16 [0,78; 1,72]; 0,628
FWB (ergänzend dargestellt) ^e	153	7,72 [5,6; 12,6] 74 (48,4)	140	9,53 [4,2; 15,7] 60 (42,9)	0,82 [0,58; 1,17]; 0,548
ECS (ergänzend dargestellt) ^e	154	32,26 [19,8; n. b.] 44 (28,6)	142	14,42 [7,1; 20,5] 51 (35,9)	0,49 [0,32; 0,75]; 0,003
FACT-G7 (ergänzend dargestellt) ^e	154	9,79 [7,0; 18,3] 81 (52,6)	141	7,49 [5,3; 14,4] 66 (46,8)	0,78 [0,56; 1,10]; 0,214
a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil					
b. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl der Organe mit Metastasen (≤ 1 , ≥ 2) gemäß IRT sowie adjustiert für den jeweiligen Wert zu Baseline					
c. p-Wert: Log-Rank-Test; stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1) und Anzahl der Organe mit Metastasen (≤ 1 , ≥ 2) gemäß IRT					
d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores für die EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte und des Scores für den FACT-E um ≥ 27 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite EQ-5D VAS: 0 bis 100; FACT-E: 0 bis 176).					
e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Dargestellt ist eine Abnahme des Scores FACT-G um ≥ 17 Punkte, der Scores PWB, SWB, FWB und FACT-G7 um ≥ 5 Punkte, des Scores EWB um ≥ 4 Punkte und des Scores ECS um ≥ 11 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite FACT-G: 0 bis 108; PWB, SWB, FWB, FACT-G7: 0 bis 28; EWB: 0 bis 24; ECS: 0 bis 68).					

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Nivolumab + Chemotherapie^a vs. Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nivolumab + Chemotherapie ^a		Chemotherapie ^a		Nivolumab + Chemotherapie ^a vs. Chemotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ECS: Ösophaguskarzinom-spezifische Subskala; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-E: Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-G7: Functional Assessment of Cancer Therapy – General 7-item Version; FWB: funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PWB: körperliches Wohlbefinden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SWB: soziales Wohlbefinden; VAS: visuelle Analogskala					

Morbidity

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-E

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels FACT-E) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe Nutzenbewertung A22-54 [1]).

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Krankheitsstatus bei aktueller Diagnose (rezidiert – lokoregionär vs. rezidiert – Fernmetastase vs. *de novo* metastasiert vs. nicht resezierbar fortgeschritten)

Für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen gemäß der in der Dossierbewertung A22-54 beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Da sich aus den nachgereichten Auswertungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen ergibt, wird auf eine tabellarische Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene verzichtet. Der Zusatznutzen ist jeweils nicht belegt.

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Resultate der Nutzenbewertung zum Auftrag A22-54 und des vorliegenden Addendums A22-98, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nivolumab + Chemotherapie^a im Vergleich zu Chemotherapie^a (relevante Teilpopulation)

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erbrechen, Pneumonie (jeweils schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	–
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
a. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil UE: unerwünschtes Ereignis	

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie aus der Dossierbewertung A22-54.

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sowie für die spezifischen unerwünschten Ereignisse (UEs) Erbrechen und Pneumonie jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden jeweils mit

geringem Ausmaß. Demgegenüber zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von geringem Ausmaß, der den positiven Effekt beim Gesamtüberleben jedoch nicht infrage stellt.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nun verwertbare Daten vor, hier zeigen sich keine positiven oder negativen Effekte.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie.

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie aus der Dossierbewertung A22-54: Für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei erwachsenen Patientinnen und Patienten gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-54 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren ^b fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$; Erstlinienbehandlung; Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	Cisplatin ^c in Kombination mit 5-Fluorouracil	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CheckMate 648 geht der G-BA für das Anwendungsgebiet davon aus, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist.</p> <p>d. In die Studie CheckMate 648 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Ösophaguskarzinom, Kombination mit Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-54_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1396: Nivolumab (Ösophaguskarzinom, Kombination mit Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/831/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4S; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 2022 [Zugriff: 07.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5722/2022_04_29_Modul4S_Nivolumab.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.