Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Nivolumab

Vom 20. Oktober 2022

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 20
4. Verfahrensablauf ... 20
5. Beschluss ... 22
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 34

B. Bewertungsverfahren ... 35

1. Bewertungsgrundlagen ... 35
2. Bewertungsentscheidung ... 35

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 35

2.2 Nutzenbewertung ... 35

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 36

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 37
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 41
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 42
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 42
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 43

5.1 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA ... 43

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG ... 295

5.3 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH 301
5.4 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH 306
5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 310
5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie 316

D. Anlagen 330

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 330
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 344

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 1. April 2022 hat Opdivo die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. April 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet (Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.10.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) <u>Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab:

- Cisplatin + Gemcitabin

oder

- Cisplatin + Methotrexat

b) <u>Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung</u>

[1] Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab:

- Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Nivolumab Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat und Gemcitabin zugelassen.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich die Strahlentherapie als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht.

zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse bzw. Bewertungen des G-BA vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In aktuellen Leitlinien sowie in den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird unabhängig von der Lokalisation des Urothelkarzinoms bei einem hohen Rezidivrisiko (≥ pT3 und/oder pN+) im Anschluss an eine radikale Resektion eine Cisplatin-basierte Chemotherapie empfohlen. Diese Empfehlung gilt für Patientinnen und Patienten, welche für eine Cisplatin-haltige Therapie in Frage kommen und in der neoadjuvanten Therapiesituation keine Cisplatin-haltige Therapie erhalten haben. Dieser Empfehlung liegt ein Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber

einer alleinig durchgeführten radikalen Resektion zugrunde. In der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird auf die Kombination Cisplatin + Gemcitabin abgestellt. Der Empfehlung der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), welche sich nicht nur auf die Kombination Cisplatin + Gemcitabin, sondern generell auf eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie bezieht, liegt eine Übersichtsarbeit zugrunde, in welcher verschiedene Therapieregime der adjuvanten Therapie gegenüber einer alleinigen Resektion verglichen worden sind. Neben der Kombinationstherapie Cisplatin + Gemcitabin wiesen weitere Kombinationen einen positiven Effekt im Vergleich zur alleinigen Resektion auf, darunter die ebenfalls gemäß Zulassungsstatus in Betracht kommende Kombinationstherapie Cisplatin + Methotrexat. Vor diesem Hintergrund werden die Kombinationstherapie Cisplatin und Gemcitabin und die Kombinationstherapie Cisplatin und Methotrexat als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt.

Die aktuellen Leitlinien schränken die Empfehlungen zu einer adjuvanten Chemotherapie auf die Patientinnen und Patienten ein, welche für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Patientengruppe a). Für Patientinnen und Patienten, welche nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie in Frage kommen (Patientengruppe b), gehen aus den aktuellen Leitlinien keine Empfehlungen zu einer alternativen adjuvanten Therapie hervor. Den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften ist für diese Patientenpopulation eine Empfehlung zur Tumornachsorge und einer Therapie im Falle eines Rezidivs zu entnehmen. Demgemäß wird für diese Patientenpopulation das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Von der Patientengruppe b) sind Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine Chemotherapie mit Cisplatin aus medizinischen Gründen nicht in Frage kommt (z.B. aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands oder eingeschränkter Nierenfunktion) oder aber die bereits eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben und aus diesem Grund nicht für eine erneute Cisplatin-Therapie in Frage kommen. Somit liegt eine heterogene Patientenpopulation vor.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Redaktionelle Änderung der Patientengruppe b)

In der ursprünglichen Fassung wurde die Patientengruppe b) wie folgt gefasst:

„Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind, zur adjuvanten Behandlung“.

In dem vorliegenden Beschluss wird folgende Formulierung ergänzt: „oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben“.

Hieraus ergibt sich keine inhaltliche Änderung und die vorliegende Bewertung wird davon nicht berührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die adjuvante Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben ; adjuvante Behandlung

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie CA209-274 (CheckMate 274) vorgelegt.

Die Studie CheckMate 274 ist eine seit März 2016 laufende, multizentrische, parallele, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie, in der Nivolumab mit Placebo verglichen wird.

Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten.

Die Studie wird in 170 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit muskelinvasiven Urothelkarzinom mit Ursprung in der Blase oder im oberen Harntrakt (Nierenbecken oder Harnleiter) mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasiven Urothelkarzinoms eingeschlossen. Voraussetzung für den Einschluss war eine R0-Resektion ≤ 120 Tage vor der Randomisierung. Bei Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten haben, musste folgender Tumor-Lymphknoten-Metastasen(TNM)-Status vorliegen: ypT2-pT4a oder ypN+. Bei Patientinnen und Patienten, die keine neoadjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten haben und die nicht für eine adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet waren oder diese ablehnten, musste folgender Status vorliegen: pT3-pT4a oder pN+. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten mit den beschriebenen TNM-Status ein hohes Rezidivrisiko vorliegt. Sofern eine Cisplatin-haltige Chemotherapie (trotz medizinischer Eignung) abgelehnt wurde, musste dies sorgfältig dokumentiert werden. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen guten Allgemeinzustand, mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 (Nivolumab-Arm 97 %, Placebo-Arm 97 %), und einen krankheitsfreien Status aufweisen. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2 konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie keine neoadjuvante Cisplatin-haltige

Chemotherapie erhalten haben und ungeeignet für eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie waren (Nivolumab-Arm 2 %, Placebo-Arm 3 %).

Die insgesamt eingeschlossenen 709 Patientinnen und Patienten wurden, stratifiziert nach dem pathologischen Lymphknotenstatus (N+ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten), PD-L1 Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 %, unbestimmt) und der Verwendung von Cisplatin als neoadjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein), 1: 1 in den Nivolumab-Arm (N = 353) oder in den Placebo-Arm (N = 356) randomisiert.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligung, jedoch maximal für 1 Jahr.

Neben dem primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben der Datenschnitt vom Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) der präspezifizierte 1. Datenschnitt vom August 2020 herangezogen.

Relevante Teilpopulation der Studie CheckMate 274

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie CheckMate 274 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind bzw. diese ablehnten (Nivolumab-Arm N = 140; Placebo-Arm N = 142).

Laut aktueller Leitlinien wird bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie empfohlen. Das Therapiekonzept soll dabei vor Behandlungsbeginn multidisziplinär festgelegt werden. Diese Empfehlungen sind jedoch im Studienprotokoll der Studie CheckMate 274 nicht enthalten. Auch in der Einwilligungserklärung für die Patientinnen und Patienten wird im Abschnitt zu Behandlungsalternativen der Überlebensvorteil einer adjuvanten Cisplatin-haltigen Chemotherapie nicht dargestellt. Es ergeben sich somit bedeutsame Unsicherheiten, ob die Patientinnen und Patienten vollständig über die Vor- und Nachteile der ihnen zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen informiert wurden und ob nicht doch ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet gewesen wäre. Zudem bestehen Unsicherheiten, ob der relativ hohe Anteil an Patientinnen und Patienten in der Studie, die eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ablehnen (36 % im Nivolumab-Arm vs. 32 % im Placebo-Arm), die Versorgungsrealität abbildet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten zum Gesamtüberleben vor.

Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass die erste Interimsanalyse (2. Datenschnitt Februar 2021) für das Gesamtüberleben an die Interimsanalyse für den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) gekoppelt und vom Erreichen der geplanten Ereigniszahl des DFS abhängig war. Da zur ersten Interimsanalyse das vorgegebene Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, wurden die Daten zum Gesamtüberleben für den pharmazeutischen Unternehmer nicht entblindet.

Laut Aussagen des IQWiG ist die nicht erfolgte Entblindung der Daten zum Gesamtüberleben nicht vollständig nachvollziehbar, da zumindest für den 1. Datenschnitt (August 2020) – aus den Auswertungen zu Nebenwirkungen im Studienbericht Angaben zur Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten entblindet pro Behandlungsarm vorliegen. Zudem geht der „Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)“ auch als Ereignis in die Auswertungen des krankheitsfreien Überlebens ein, wofür entblindete Daten pro Behandlungsarm vorliegen.

Das Vorgehen seitens des pharmazeutischen Unternehmers wird daher kritisch gesehen. Daten zum Gesamtüberleben werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in der hier vorliegenden Therapiesituation als besonders relevant erachtet. Eine Bewertung des Endpunktes aufgrund des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers ist jedoch nicht möglich.

<u>Morbidität</u>

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:
- Lokalrezidiv im Urotheltrakt
- Lokalrezidiv außerhalb des Urotheltrakts
- Fernmetastasen
- Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)

Rezidive (Ereignisrate)

Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten für Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Rezidiven zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, dessen Ausmaß als eine klinische Verbesserung bewertet wird.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Symptomatik, erhoben mittels des EORTC QLQ-C30, Ereigniszeitanalysen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ vor. Diese sind vom pharmazeutischen Unternehmer definiert als eine Abnahme des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums in einer der folgenden Erhebungen.

Die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Symptomatik sind gegenüber dem medianen Gesamtüberleben systematisch verkürzt. Zudem stellen sie sich zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich dar. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten bei der Interpretation der Auswertung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“. Ferner ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ereigniszeitanalysen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind daher nicht verwertbar.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. Die Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ werden der Bewertung zugrunde gelegt. Diese zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die Endpunkte zur Symptomatik liegen somit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Operationalisierung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ für den Endpunkt Gesundheitszustand entspricht der bereits beschriebenen Operationalisierung für die Endpunkte der Symptomatik. Die Erhebung des Gesundheitszustands sollte bis zum Tod, bzw. bis zum Ende des Survival Follow-ups (maximal 5 Jahre nach primärer DFS-Analyse) erfolgen. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen lassen sich Rückschlüsse ziehen, dass die entsprechenden Anteile nach Behandlungsende mit der Studienmedikation in beiden Armen abnehmen. Ob die Rücklaufquoten adäquat berechnet wurden, kann aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben nicht geprüft werden. Vor dem Hintergrund, dass die Angaben zu den Rückläufen lediglich getrennt für den Zeitraum unter Behandlung und den Zeitraum nach Behandlung vorliegen und eine Zuordnung der Nachbeobachtungsvisiten zu den entsprechenden Zeitpunkten ab Randomisierung (d. h. den zeitlich korrespondierenden Visiten) fehlt, ist eine Bewertung, ob die Auswertung der „dauerhaften Verschlechterung“ adäquat ist, nicht möglich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Responderanalysen der EQ-5D VAS zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ werden daher für die Bewertung nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 7, 10 und 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. Die Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 15 Punkte werden der Bewertung zugrunde gelegt.

Hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.

<u>Lebensqualität</u>

Gesundheitsbezogene Lebendqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CheckMate 274 mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Entsprechend den Ausführungen zu den Endpunkten der Symptomatik werden die vom pharmazeutischen Unternehmer für die gesundheitsbezogene Lebendqualität im Dossier vorgelegten Responderanalysen zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ für die Bewertung nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt, die der Bewertung zugrunde gelegt werden. Diese Analysen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, soziale Funktion körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion liegt somit jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Teilnehmenden der Studie CheckMate 274 traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3),

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab gegenüber Placebo.

Spezifische UE

Für die Endpunkte immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE), Asthenie (UE), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) sowie Lipase erhöht (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo.

Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Nivolumab liegen bezüglich der spezifischen UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UE) vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab ein Nachteil bei den Therapieabbrüche aufgrund von UE im Vergleich zu Placebo. Im Detail liegen Vorteile sowie Nachteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen für Nivolumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab liegen aus der Studie CheckMate 274 Ergebnisse im Vergleich zu beobachtendem Abwarten zur Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Für die Endpunktkategorie Mortalität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt. Daten zum Gesamtüberleben werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in der hier vorliegenden Therapiesituation jedoch als besonders relevant angesehen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Nivolumab hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven ein relevanter Vorteil gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden grundsätzlich kurativen Therapieanspruches ein bedeutendes Therapieziel.

Bezüglich der Symptomatik ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen wird für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Im Detail zeigen sich zudem Vor- und Nachteile für Nivolumab bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit insgesamt ein nachteiliger Effekt von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung steht den positiven Effekten bei den Rezidiven und dem Gesundheitsstatus ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber.

Vor dem Hintergrund, dass keine Daten zum Gesamtüberleben vorliegen, lässt sich in der Gesamtbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren. Somit wird für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Placebo-kontrollierten Studie.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Es ergeben sich jedoch bedeutsame Unsicherheiten, inwieweit ein relevanter Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet gewesen wäre und die Studienergebnisse somit auf die Versorgungsrealität übertragbar sind.

Zudem ist die Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung des Zusatznutzen insgesamt dadurch limitiert, dass keine Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vorliegen.

In der Gesamtschau wird somit die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Nivolumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Aufgrund der fehlenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben für Patientenpopulation b) ist die Aussagekraft limitiert und es verbleiben Unsicherheiten.

Da weitere klinische Daten aus der Studie CheckMate 274 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sind, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses für Patientenpopulation b) zeitlich zu befristen.

Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Fristablauf sind im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie CheckMate 274 bis zum 15. Dezember 2025 vorzulegen. Bis zum Zeitpunkt des Befristungsablaufs sollen die Daten des finalen Datenschnitts nach dem Eintreten von 166 Ereignissen beim Gesamtüberleben vorgelegt werden. Sofern die finalen Daten zum Zeitpunkt des Befristungsablaufes noch nicht zur Verfügung stehen, sind dem G-BA die Daten aus einem Datenschnitt, zu einem Zeitpunkt, der nicht mehr als 6 Monate vor Fristablauf zurückliegt, zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie CheckMate 274 vorzulegen.

Eine Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses für Patientengruppe b) bis zum 15. Dezember 2025 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA

ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Nivolumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Nivolumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert."

Bezogen auf die Eignung für eine Cisplatin-haltigen Chemotherapie werden zwei Patientenpopulationen differenziert:

a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Kombinationschemotherapie Cisplatin und Gemcitabin oder die Kombinationschemotherapie Cisplatin + Methotrexat bestimmt.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab liegen aus der Studie CheckMate 274 Daten zur Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden keine Daten vorgelegt. Diese werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens in der hier vorliegenden Therapiesituation jedoch als besonders relevant erachtet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Nivolumab hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven ein relevanter Vorteil gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden grundsätzlich kurativen Therapieanspruches ein bedeutendes Therapieziel.

Hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.

Bezüglich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich insgesamt ein nachteiliger Effekt von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

In der Gesamtbetrachtung steht den positiven Effekten bei den Rezidiven und dem Gesundheitsstatus ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber.

Vor dem Hintergrund, dass keine Daten zum Gesamtüberleben vorliegen, lässt sich in der Gesamtbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren. Somit wird für

Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist für diese Patientengruppe bis zum 15. Dezember 2025 befristet, da weitere klinische Daten aus der Studie CheckMate 274 erwartet werden.

2.2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

sowie

b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Folgendes ist anzumerken:

Der pharmazeutische Unternehmer legt der Herleitung der Patientenzahlen einen hohen Anteilswert an Fällen mit unbekanntem Stadium bei Erstdiagnose sowie Operationalisierungskriterien der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko zugrunde, welche mit Unsicherheiten behaftet sind.

Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind. Hierbei werden nur Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom berücksichtigt. Ferner werden für die Ermittlung der Anteilswerte, die Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, aus der Grundgesamtheit ausgeschlossen.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich durch die Operationalisierung des pharmazeutischen Unternehmers der Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet ist bzw. nicht geeignet ist über den Anteil derjenigen, die eine adjuvante Therapie erhalten bzw. nicht erhalten. In den herangezogenen Studien zur Ermittlung der Patientenzahl erfolgt nicht bei allen Patientinnen und Patienten im Rahmen der adjuvanten Therapie eine Behandlung mit Cisplatin.

Zudem bestehen Unsicherheiten bezogen auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %. Dies ist insbesondere auf die eingeschränkte Übertragbarkeit der Anteilswerte aus den herangezogenen Zulassungsstudien zurückzuführen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte

für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2022).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Cisplatin in Kombination mit Methotrexat wird eine Therapiedauer von 3 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage Zyklus	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung				
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin				
Cisplatin	1x an Tag 1 oder Tag 2 pro 28-Tage Zyklus	13	1	13

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Gemcitabin	1x an Tag 1, 8 und 15 pro 28-Tage Zyklus	13	3	39
Cisplatin in Kombination mit Methotrexat				
Cisplatin[2]	1x an Tag 1 pro 21-Tage Zyklus	3	1	3
Methotrexat[2]	1x an Tag 8 und 15 pro 21-Tage Zyklus	3	2	6
b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13	52,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

[2] Lehmann J, Retz M, Wiemers C, Beck J, Thüroff J, Weining C, et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). J Clin Oncol 2005;23:4963-4974.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Cisplatin	70 mg/m² KOF = 133 mg	133 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	13	13 x 100 mg 13 x 50 mg
Gemcitabin	1000 mg/m² KOF = 1900 mg	1900 mg	2 x 1000 mg	39	78 x 1000 mg
Cisplatin in Kombination mit Methotrexat					
Cisplatin	70 mg/m² KOF = 133 mg	133 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg	3	3 x 100 mg 3 x 50 mg
Methotrexat	40 mg/m² KOF = 76 mg	76 mg	2x 50 mg	6	12 x 50 mg
b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 120 mg	12 ml IFK	1 546,93 €	1,77 €	85,05 €	1 460,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung					
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Cisplatin 100 mg	100 ml IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Gemcitabin 1000 mg	1000 mg PIF	102,32 €	1,77 €	10,62 €	89,93 €
Cisplatin in Kombination mit Methotrexat					
Cisplatin 100 mg	100 ml IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Methotrexat[3] 50 mg	2 ml ILO	49,14 €	1,77 €	2,99 €	44,38 €
b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektions-lösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

[3] Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Ab-zug ge-setzlich vor-geschrie-bener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, zur adjuvanten Behandlung							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung/Diurese							
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	13	118,43 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	34,68 €	1,73 €	1,08 €	31,87 €	13	124,29 € - 192,88 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
Cisplatin in Kombination mit Methotrexat							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	3	27,33 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	34,68 €	1,73 €	1,08 €	31,87 €	3	9,56 € - 44,51 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
Abkürzung: INF = Infusionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur

Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 16. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 29. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2022 statt.

Mit Schreiben vom 6. September 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. September 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	16. März 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2022 6. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. September 2022 20. September 2022 4. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie)

Vom 20. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. August 2022 (BAnz AT 07.11.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 zuletzt geändert am 12. Juli 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Beschluss vom: 20. Oktober 2022
In Kraft getreten am: 20. Oktober 2022
BAnz AT 17.11.2022 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. April 2022):

Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin + Gemcitabin

oder

- Cisplatin + Methotrexat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-53) und dem Addendum (A22-97) sofern nicht anders indiziert.

c) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

d) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben) und Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE. Im Detail Vorteile und Nachteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie CA209-274: Nivolumab vs. Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind

Relevante Teilpopulation: Erwachsene mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind

Herangezogene Datenschnitte:

- 1. Datenschnitt: August 2020 (Morbidität (außer Rezidivrate und Krankheitsfreies Überleben), gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen)
- 2. Datenschnitt: Februar 2021 (Rezidivrate, Krankheitsfreies Überleben)

Mortalität

Endpunkt	**Nivolumab**		**Placebo**		**Nivolumab vs. Placebo**
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Keine Daten vorhanden.					

Morbidität

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Rezidive					
Rezidivrate[c, d]	140	– 56 (40,0)	142	– 85 (59,9)	RR: 0,67 [0,52; 0,85][e] < 0,001[f]
Fernrezidiv	140	– 41 (29,3)	142	– 54 (38,0)	-
Lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts	140	– 7 (5,0)	142	– 20 (14,1)	-
Lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, invasiv	140	– 1 (0,7)	142	– 3 (2,1)	-
Lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, nicht invasiv	140	– 2 (1,4)	142	– 2 (1,4)	-
Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)	140	– 5 (3,6)	142	– 6 (4,2)	-
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[c]	140	n. e. [22,10; n. b.] 56 (40,0)	142	8,41 [5,59; 20,04] 85 (59,9)	0,53 [0,38; 0,75] < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)[g] – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung					
Fatigue	123	4,90 [2,04; 7,39] 77 (62,6)	128	3,78 [2,50; 5,19] 80 (62,5)	0,99 [0,72; 1,36] 0,745
Übelkeit und Erbrechen	123	n. e. [15,41; n. b.] 44 (35,8)	128	n. e. 35 (27,3)	1,35 [0,86; 2,11] 0,178
Schmerzen	123	9,69 [5,16; 13,01] 67 (54,5)	128	4,76 [3,25; 7,16] 81 (63,3)	0,75 [0,54; 1,04] 0,079
Dyspnoe	123	15,93 [8,90; n. b.] 51 (41,5)	127	n. e. [12,94; n. b.] 43 (33,9)	1,20 [0,80; 1,80] 0,400

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert[b] Absolute Differenz (AD)[a]
Schlaflosigkeit	123	n. e. [8,87; n. b.] 48 (39,0)	128	11,04 [5,49; n. b.] 62 (48,4)	0,72 [0,49; 1,06] 0,054
Appetitverlust	122	15,90 [9,23; n. b.] 51 (41,8)	128	n. e. [11,73; n. b.] 47 (36,7)	1,21 [0,81; 1,81] 0,614
Verstopfung	122	n. e. [n. e.; n. b.] 37 (30,3)	127	n. e. 42 (33,1)	0,91 [0,58; 1,42] 0,749
Diarrhö	122	n. e. [13,83; n. b.] 40 (32,8)	127	n. e. 41 (32,3)	0,94 [0,60; 1,45] 0,739
Gesundheitszustand (EQ 5D VAS)[h] – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung					
	126	18,37 [11,14; n. b.] 59 (46,8)	129	9,00 [5,88; 17,77] 71 (55,0)	0,64 [0,45; 0,91] 0,036 AD = 9,37 Monate

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
EORTC QLQ-C30[g] – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung					
Globaler Gesundheitsstatus	123	9,95 [6,93; n. b.] 57 (46,3)	127	10,51 [5,59; n. b.] 64 (50,4)	0,95 [0,66; 1,36] 0,529
Körperliche Funktion	123	16,43 [8,84; n. b.] 48 (39,0)	128	n. e. [9,20; n. b.] 54 (42,2)	0,84 [0,57; 1,24] 0,387
Rollenfunktion	123	8,31 [4,63; 12,75] 68 (55,3)	128	5,55 [4,04; n. b.] 68 (53,1)	0,95 [0,67; 1,34] 0,663
Emotionale Funktion	123	n. e. [15,24; n. b.] 45 (36,6)	127	13,14 [7,16; n. b.] 53 (41,7)	0,80 [0,53; 1,19] 0,258
Kognitive Funktion	123	7,66 [4,67; 15,77] 64 (52,0)	127	8,61 [4,86; n. b.] 64 (50,4)	1,01 [0,71; 1,43] 0,946

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Soziale Funktion	122	14,06 [6,47; n. b.] 55 (45,1)	126	n. e. [7,56; n. b.] 52 (41,3)	1,06 [0,73; 1,56] 0,621

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Median in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Median in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)[i,j]					
	139	0,49 [0,33; 0,49] 137 (98,6)	139	0,59 [0,49; 0,85] 133 (95,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) [i,j]					
	139	n. e. [13,80; n. b.] 51 (36,7)	139	n. e. [8,77; n. b.] 56 (40,3)	0,84 [0,58; 1,23] 0,380
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) [i,j]					
	139	0,84 [0,58; 1,23]; 0,380	139	n. e. [8,41; n. b.] 59 (42,4)	1,28 [0,91; 1,81] 0,154
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen [i,j]					
	139	n. e. 28 (20,1)	139	n. e. 14 (10,1)	1,94 [1,02; 3,70] 0,039
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte UE (ergänzend dargestellt)[i,l]	139	1,68 [0,95; 2,33] 108 (77,7)	139	4,53 [2,73; 8,05] 80 (57,6)	-
immunvermittelte SUE [i,l]	139	n. e. 17 (12,2)	139	n. e. 6 (4,3)	2,64 [1,04; 6,72] 0,034
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) [i,l]	139	n. e. 27 (19,4)	139	n. e. 9 (6,5)	2,89 [1,36; 6,14] 0,004

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Median in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Median in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert
Spezifische unerwünschte Ereignisse[i]					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	139	5,36 [2,79; 10,48] 76 (54,7)	139	n. e. 45 (32,4)	1,89 [1,30; 2,74] 0,001
Asthenie (PT, UE)	139	n. e. 18 (12,9)	139	n. e. 5 (3,6)	3,70 [1,37; 9,97] 0,006
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	139	n. e. 14 (10,1)	139	n. e. 27 (19,4)	0,48 [0,25; 0,92] 0,024
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	139	n. e. 9 (6,5)	139	n. e. 1 (0,7)	8,38 [1,06; 66,20] 0,016
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts (SOC, schwere UE)	139	n. e. 8 (5,8)	139	n. e. 17 (12,2)	0,44 [0,19; 1,01] 0,047
Lipase erhöht (PT, schwere UE)	139	n. e. 11 (7,9)	139	n. e. 1 (0,7)	10,50 [1,35; 81,42] 0,005

[a] Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
[b] HR und KI aus stratifiziertem Cox-Model mit Behandlung als alleiniger Kovariate, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie
[c] Datenschnitt Februar 2021
[d] Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt (jeweils nur mit den qualifizierenden Ereignissen, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen; Berechnung von Effektschätzern deshalb nicht sinnvoll)
[e] Cochran-Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie
[f] IQWiG Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)
[g] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
[h] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).
[i] Datenschnitt August 2020
[j] Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU).
[l] Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]).

Verwendete Abkürzungen:

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Median in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Median in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DFS = krankheitsfreies Überleben; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

ca. 350 – 460 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

ca. 680 – 830 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von

Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	75 925,72 € - 76 217,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung	
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	
Cisplatin	1 506,05 €
Gemcitabin	7 014,54 €
Gesamt:	8 520,59 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	242,72 € - 311,31 €
Cisplatin in Kombination mit Methotrexat	
Cisplatin	347,55 €
Methotrexat	532,56 €
Gesamt:	880,11 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	9,56 € – 44,51 €
b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Nivolumab (Zyklus alle 14 Tage)	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Nivolumab (Zyklus alle 28 Tage)	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13	923,00 €
Cisplatin (in Kombination mit Gemcitabin)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1 053,00 €
Cisplatin (in Kombination mit Methotrexat)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3	243,00 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159,00 €
Methotrexat	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	6	486,00 €

I. Inkrafttreten

1. **Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2022 in Kraft.**
2. **Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:**

   Die zu der Patientengruppe

   b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

   getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 15. Dezember 2025 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1

BAnz AT 17.11.2022 B2

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 27. September 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Urothelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-05-01-D-821)

Modul 1
(PDF 395,88 kB)

Modul 2
(PDF 381,82 kB)

Modul 3
(PDF 1,79 MB)

Modul 4
(PDF 8,84 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 2,03 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, zur adjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab:

- Cisplatin + Gemcitabin

oder

- Cisplatin + Methotrexat

b) Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind, zur adjuvanten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: März 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 1,05 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2022
- Mündliche Anhörung: 05.09.2022

Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2022-05-01-D-821*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.09.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.07.2015 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.08.2015 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.06.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.06.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2018 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 15.02.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.12.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.01.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.05.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.05.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. September 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Nivolumab

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.08.2022
Roche Pharma AG	11.08.2022
Astellas Pharma GmbH	16.08.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	17.08.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie	23.08.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Friedrich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Bluhmki	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Endele	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Popfinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Herr Dr. Buhck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Eggebrecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Astellas Pharma GmbH						
Herr Giersdorf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Utzinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Prof. Dr. de Wit	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)						
Herr Prof. Dr. Grimm	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22.08.2022
Stellungnahme zu	Nivolumab/OPDIVO® im Anwendungsgebiet R, als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC (Vorgangsnummer 2022-05-01-D-821) IQWiG-Berichte – Nr. 1395, Dossierbewertung, A22-53, Version 1.0, 28.07.2022
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	**Ergebnis nach Prüfung** (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung Die vorliegende Stellungnahme nimmt Bezug auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC [1, 2].	
Einleitung Die Standardtherapie bei Patienten mit MIUC ist ein chirurgischer Eingriff mit kurativer Absicht (radikale Zystektomie / Nephrektomie mit Ureterektomie) [3]. In ~ 50 % der Fälle tritt nach einer radikalen Zystektomie ein Rezidiv auf, sodass zusätzlich zur Resektion, in Abhängigkeit des Rezidivrisikos, eine (neo)adjuvante Therapie empfohlen wird [3]. Bis kürzlich standen dafür ausschließlich Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapien zur Verfügung. Für Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie in Frage kommen oder diese ablehnen, bestanden <u>keine</u> alternativen Behandlungsoptionen. Dies trifft auch auf Patienten zu, die nach neoadjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie eine pathologisch nachweisbare Resterkrankung im Resektat aufweisen. Für diese Patienten wird nämlich eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie in der Adjuvanz nicht empfohlen [3]. Aufgrund fehlender Behandlungsalternativen werden sämtliche Patienten, die nicht für eine adjuvante Cisplatin-basierte Therapie in Frage kommen – unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache – zur Gruppe der Patienten gezählt, die *<u>nicht</u> für eine adjuvante Cisplatin-basierte Therapie <u>geeignet</u>* sind.	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	**Ergebnis nach Prüfung** (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Patienten konnten bis zur Zulassung von Nivolumab keine adjuvante Therapie erhalten. Der Anteil der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige adjuvante Therapie geeignet sind, wird auf 62,5 – 68,0 %[5] geschätzt [3-6]. Durch das hohe Rezidivrisiko ist der therapeutische Bedarf dieser Patienten erheblich. Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind, „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt. Für Patienten im Anwendungsgebiet, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, bestimmte der G-BA eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und Gemcitabin *oder* aus Cisplatin und Methotrexat als zVT [7]. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt der Festsetzung des G-BA. Für die Nutzenbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Studie CheckMate 274 (CA209-274) herangezogen. CA209-274 ist eine randomisierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ bei der adjuvanten Behandlung des MIUC von Patienten untersucht, die für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie nicht geeignet sind. Nivolumab stellt die einzige zugelassene, wirksame und gut verträgliche medikamentöse Therapieoption für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind. In der Gesamtschau ergibt sich für Nivolumab im vorliegenden	b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Nivolumab liegen aus der Studie CheckMate 274 Daten zur Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor. In der Gesamtbetrachtung steht den positiven Effekten bei den Rezidiven und dem Gesundheitsstatus ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Vor dem Hintergrund, dass keine Daten zum Gesamtüberleben vorliegen, lässt sich in der Gesamtbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren. Somit wird für Nivolumab zur

[5] Der Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom in Deutschland, die tatsächlich keine neo(adjuvante) Cisplatin-basierte Chemotherapie erhielten, wurde im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche auf etwa 62,5 – 68,0 % geschätzt (*cf.* Dossier Nivolumab in der Indikation MIUC, Abschnitt 3.2.4).

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	**Ergebnis nach Prüfung** (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil-Anwendungsgebiet gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.	adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.
Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet den Zusatznutzen von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind, gegenüber der zVT **Beobachtendes Abwarten** als **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen**. Da für Patienten im Anwendungsgebiet, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, keine geeigneten Daten vorlagen, gilt der Zusatznutzen für diese Population aus Sicht des IQWiG als nicht belegt.	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	**Ergebnis nach Prüfung** (wird vom G-BA ausgefüllt)
Alle folgenden Kommentare / Anmerkungen beziehen sich auf die Teilpopulation der Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind. In der Studie CA209-274 zeigt sich der beträchtliche Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ in der statistisch signifikanten Reduktion der Rezidivrate einhergehend mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (*Disease-free survival*, DFS, Datenschnitt Februar 2021: HR = 0,531 [95 %-KI: 0,378; 0,746], p = 0,0002). In Übereinstimmung mit BMS leitet das IQWiG auf dieser Basis einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in der **Endpunktkategorie Morbidität** ab. In Bezug auf **Unerwünschte Ereignisse (UE)** stellt das IQWiG sowohl **positive als auch negative Effekte** fest und bestätigt, dass diese die positiven Effekte beim Endpunkt Rezidive nicht vollständig in Frage stellen. In der Gesamtschau bewertet das IQWiG den Zusatznutzen als Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Dies wird begründet mit den nachteiligen Effekten in Bezug auf die immunvermittelten schwerwiegenden UE (SUE) und den Therapieabbrüchen wegen UE sowie den Unsicherheiten, die sich aus den noch fehlenden Daten zum Gesamtüberleben (*Overall survival*, OS) und den laut IQWiG nicht bewertbaren PRO-Daten ergäben. Aus Sicht des IQWiG sei zudem unklar, ob die Ergebnisse der Studie den deutschen Versorgungskontext der Patienten repräsentativ abbilden, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind. **BMS teilt die Auffassung des IQWiG aus den folgenden Gründen nicht**: Unter Nivolumab zeigt sich im Vergleich zum Placebo-Kontrollarm der Studie CA209-274 eine beträchtliche Verlängerung des DFS sowie ein in klinisch re-	In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Nivolumab hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven ein relevanter Vorteil gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden grundsätzlich kurativen Therapieanspruches ein bedeutendes Therapieziel. Bei den Nebenwirkungen wird für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Im Detail zeigen sich zudem Vor- und Nachteile für Nivolumab bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit insgesamt ein nachteiliger Effekt von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festzustellen.

Allgemeine Anmerkung	**Ergebnis nach Prüfung** (wird vom G-BA ausgefüllt)
levantem Ausmaß verringertes Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden. In der adjuvanten Behandlungssituation, die die Heilung als Ziel hat, stellen DFS-Ereignisse einen maßgeblichen, patientenrelevanten Endpunkt dar. Die im Dossier vorgelegten Analysen zur „dauerhaften Verschlechterung“ für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-3L VAS[6], EORTC QLQ-C30[7]) stellen eine relevante Operationalisierung dar und stützen den beträchtlichen Zusatznutzen. Diese Analysen sind dabei weitestgehend konsistent zu den Analysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“, die BMS mit dieser Stellungnahme nachreicht. Eine Herabstufung des als beträchtlich einzustufenden Zusatznutzens (für den Endpunkt Rezidive/ DFS) wäre aus Sicht von BMS nur unter Annahme nachteiliger Effekte auf Symptome, Gesundheitszustand und Lebensqualität sachgerecht. Hierfür gibt es jedoch keinerlei Anhaltspunkte. Eine Nivolumab-Behandlung ermöglicht den Patienten somit eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens ohne gleichzeitige Reduktion ihrer Lebens-qualität und ohne Beeinträchtigung ihres Gesundheitszustands. Diese positiven Effekte unter Nivolumab werden bei einem bekannten Sicherheitsprofil von Nivolumab ohne das Auftreten neuer Risiken erzielt. Da es sich bei der Studie CA209-274 um eine RCT handelt, entspricht die Studie dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus ist die Studie endpunktübergreifend durch ein niedriges Verzerrungspotential und somit durch eine hohe Aussagesicherheit gekennzeichnet. Eine Herabstufung der Ergebnissicherheit von einem „Hinweis“ auf einen „Anhaltspunkt“ ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht sachgerecht.	

[6] *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale*
[7] *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	**Ergebnis nach Prüfung** (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Einteilung der Population in Patienten, die für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie geeignet sind und in jene, die nicht für solch eine Therapie geeignet sind, entspricht dem Vorgehen des G-BA bei der Festlegung der zVT. BMS folgt der Festsetzung des G-BA und ordnet vor dem Hintergrund von fehlenden Behandlungsalternativen alle Patienten, die nicht für eine adjuvante Cisplatin-basierte Therapie in Frage kommen, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache (z. B. schlechter Allgemeinzustand, schlechte Nierenfunktion, Erhalt einer neoadjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie oder Ablehnung einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie), zur Gruppe der Patienten, die *nicht für eine adjuvante Cisplatin-basierte Therapie geeignet* sind. Vor dem Hintergrund der kurativen Therapiesituation bewertet BMS den **Zusatznutzen** der adjuvanten Therapie mit Nivolumab für die Patienten im Anwendungsgebiet, d. h. Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine **adjuvante** Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind, gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ als **beträchtlich**. BMS nimmt im nachfolgenden Abschnitt zu den folgenden spezifischen Aspekten detailliert Stellung: • Relevante Teilpopulation CA209-274 • Operationalisierung der PRO-Auswertungen • Auswertungen zum OS • Verträglichkeit	*Relevante Teilpopulation der Studie CheckMate 274* Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie CheckMate 274 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind bzw. diese ablehnten (Nivolumab-Arm N = 140; Placebo-Arm N = 142). Laut aktueller Leitlinien wird bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie empfohlen. Das Therapiekonzept soll dabei vor Behandlungsbeginn multidisziplinär festgelegt werden. Diese Empfehlungen sind jedoch im Studienprotokoll der Studie CheckMate 274 nicht enthalten. Auch in der Einwilligungserklärung für die Patientinnen und Patienten wird im Abschnitt zu Behandlungsalternativen der Überlebensvorteil einer adjuvanten Cisplatin-haltigen Chemotherapie nicht dargestellt. Es ergeben sich somit bedeutsame Unsicherheiten, ob die Patientinnen und Patienten vollständig über die Vor- und Nachteile der ihnen zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen informiert wurden und ob nicht doch ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet gewesen wäre. Zudem bestehen Unsicherheiten, ob der relativ hohe Anteil an Patientinnen und Patienten in der Studie, die eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ablehnen (36 % im Nivolumab-Arm vs. 32 % im Placebo-Arm), die Versorgungsrealität abbildet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	**Ergebnis nach Prüfung** (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5 ff., 8, 20 ff.	**Relevante Teilpopulation der Studie CA209-274** 1. Das IQWiG wirft die Frage auf, ob ein Teil der Patienten der Studie CA209-274, die nach eigener Entscheidung eine Chemotherapie ablehnten, sich in der Versorgungsrealität nicht doch für eine adjuvante Cisplatin-basierte Therapie entschieden hätte und somit der Teilpopulation B („Cisplatin-geeignet") zugeschrieben werden sollte. Aus Sicht des IQWiG ist dadurch unklar, ob die Ergebnisse der Studie den deutschen Versorgungskontext der Patienten repräsentativ abbilden, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind. 2. **Stellungnahme BMS** Aus Sicht von BMS wurde die Teilpopulation der Patienten, die für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie nicht geeignet sind, korrekt umgesetzt. Die Einteilung der Population entspricht dem Vorgehen des G-BA bei der Festlegung der zVT [7]. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation wurde „Beobachtendes Abwarten" als zVT festgelegt. Gemäß den Einschlusskriterien sind alle Patienten der Gruppe der Cisplatin-ungeeigneten Patienten zuzuordnen. Wie schon im Dossier dargestellt, weist BMS zusätzlich darauf hin, dass keine signifikanten und relevanten Effektmodifikationen für die Subgruppen bezüglich des	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	**Ergebnis nach Prüfung** (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Cisplatin-Status beobachtet wurden und die beobachteten Effekte homogen sind. Vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen sei ergänzend angemerkt, dass für Patienten, die eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie ablehnen, keine anderen Therapieoptionen bestehen. Aus diesem Grund können die Patienten *de facto* keine andere medikamentöse Therapie erhalten; ein Vergleich ist dementsprechend ausschließlich gegenüber einem Placebo möglich, was auf Ebene der zVT dem „Beobachtenden Abwarten“ entspricht. Die Patienten wurden entsprechend dem Studiendesign der Studie CA209-274 somit adäquat behandelt und im Sinne der Nutzenbewertung korrekt den Teilpopulationen zugeordnet. Für die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Behandlung sind medizinische Gründe und der Wunsch des Patienten gleichermaßen von Bedeutung. Dies ist insbesondere bei einer Therapie von Bedeutung, die – wie Cisplatin – mit einer außerordentlichen Toxizität und unmittelbaren, stark beeinträchtigenden Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen einhergeht und dadurch zu einer substantiellen Einschränkung der Lebensqualität führen kann. In der Fachinformation von Cisplatin wird vor dem Hintergrund der außerordentlichen Toxizität (u. a. kumulative ototoxische, nephrotoxische und neurotoxische Wirkungen) explizit auf eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Behandlungsbeginn hingewiesen [8].	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wenn sich ein Patient trotz multidisziplinärer, vollumfänglicher und leitliniengerechter Aufklärung der Behandlungsoptionen dennoch gegen eine Therapie entscheidet, ist der Behandlungswille bei der Therapieentscheidung vollumfänglich zu berücksichtigen. Solch eine per Einverständniserklärung dokumentierte Aufklärung war **Grundvoraussetzung** für den Studieneinschluss und erfolgte nach den höchsten internationalen Standards u. a. gemäß sämtlichen Vorgaben der *Good Clinical Practice* (GCP), wie sie von der *International Conference on Harmonisation* (ICH) festgelegt wurden. Zudem wurde die Studie entsprechend der ethischen Grundsätze der Richtlinie 2001/20/EG der Europäischen Union und den Vorschriften der *United States Code of Federal Regulation* (Title 21, Part 50 [21CFR50]) ausgerichtet. Konsistent zu den Leitlinien sollte eine *neutrale* Gegenüberstellung aller Vor- und Nachteile der adjuvanten Therapie – so wie in der Einverständniserklärung nochmals explizit erwähnt – einhergehend mit etwaigen Unsicherheiten im Hinblick auf die Evidenz gegeben werden. Auf dieser Basis konnten Patienten eine fundierte Entscheidung zur Teilnahme oder Nicht-Teilnahme an der Studie treffen. 3. Der G-BA bestätigte, dass die Entscheidung, ob für den Patienten eine Therapie in Frage kommt, sowohl aus medizinischen Gründen als auch aufgrund des Patientenwillens getroffen werden kann. Diese Ansicht wurde im Rahmen einer Beratungsanforderung (2019-B-274) in der Indikation persistierendes oder rezidivierendes nicht muskelinvasives Urothelkarzinom in Bezug auf die radikale Zystektomie vertreten [9]. Des Weiteren ist anzumerken, dass der G-BA in seiner Niederschrift zur	*Relevante Teilpopulation der Studie CheckMate 274* Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie CheckMate 274 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beratungsanforderung 2020-B-205 zum vorliegenden AWG feststellt, dass es sich bei allen Patienten der Studie CA209-274 um Patienten handelt, die für eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin nicht in Frage kommen [7]. **Fazit** Alle Patienten der Studie CA209-274 erhielten vor Studieneinschluss durch die Prüfärzte eine der wissenschaftlichen Evidenz entsprechende, vollumfängliche Aufklärung über alle Möglichkeiten der bestehenden Therapieoptionen. Die Patienten konnten so eine fundierte Entscheidung zur Teilnahme oder Nicht-Teilnahme an der Studie treffen. Neben der medizinischen Eignung ist bei allen Therapieentscheidungen zuvorderst auch der Patientenwillen zu berücksichtigen. Folglich handelt es sich bei allen Patienten der Studie CA209-274 um Patienten, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind. Aus Sicht von BMS besteht kein Anlass, die Übertragbarkeit der vorgelegten Daten auf den deutschen Versorgungskontext anzuzweifeln.	Expression ≥ 1 %, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind bzw. diese ablehnten (Nivolumab-Arm N = 140; Placebo-Arm N = 142). Laut aktueller Leitlinien wird bei einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie empfohlen. Das Therapiekonzept soll dabei vor Behandlungsbeginn multidisziplinär festgelegt werden. Diese Empfehlungen sind jedoch im Studienprotokoll der Studie CheckMate 274 nicht enthalten. Auch in der Einwilligungserklärung für die Patientinnen und Patienten wird im Abschnitt zu Behandlungsalternativen der Überlebensvorteil einer adjuvanten Cisplatin-haltigen Chemotherapie nicht dargestellt. Es ergeben sich somit bedeutsame Unsicherheiten, ob die Patientinnen und Patienten vollständig über die Vor- und Nachteile der ihnen zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen informiert wurden und ob nicht doch ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie geeignet gewesen wäre. Zudem bestehen Unsicherheiten, ob der relativ hohe Anteil an Patientinnen und Patienten in der Studie, die eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ablehnen (36 % im Nivolumab-Arm vs. 32 % im Placebo-Arm), die Versorgungsrealität abbildet.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	**Ergebnis nach Prüfung** (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7 ff., 36 ff.	**Kritik an der Auswertung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung" bei den Analysen für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität** BMS legte im Dossier für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Analysen zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung" vor. Laut IQWiG ist die Interpretation der Auswertungen auf Basis der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung" aufgrund einer gegenüber dem Gesamtüberleben verkürzten Beobachtungsdauer mit Schwierigkeiten behaftet, insbesondere im Hinblick auf die systematisch verkürzte Beobachtungszeit für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der vorliegenden Situation sind laut IQWiG Auswertungen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung" notwendig. Zudem fehlen im Dossier laut IQWiG Subgruppenanalysen zum Responsekriterium von 15 Punkten zur Auswertung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung" für die EQ-5D-3L VAS. **Stellungnahme BMS** Wie im Dossier beschrieben (*cf*. Tabelle 1), zeigte sich unter Nivolumab-Behandlung im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten" in Bezug auf die Symptomskalen Schmerz (MID = 10: HR = 0,58; 95 %-KI [0,37; 0,92], p = 0,0267) und Schlaflosigkeit (MID = 10: HR = 0,43; 95 %-KI [0,22; 0,83], p = 0,0024) gemäß EORTC-QLQ-C30 sowie in Bezug auf den Gesundheitszustand gemäß der EQ-5D-3L VAS (MID = 7: HR = 0,57 [95 %-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	KI: 0,37; 0,86], p = 0,0110; MID = 15: HR = 0,56 [95 %-KI: 0,33; 0,94], p = 0,0295) eine signifikante Reduktion des Risikos für eine dauerhafte Verschlechterung. Für die übrigen Skalen zur Erhebung der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 zeigte sich zusätzlich ein in sich konsistenter numerischer Vorteil zugunsten von Nivolumab. Für die genannten Endpunkte ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale. BMS weist darauf hin, dass Subgruppenanalysen zum Responsekriterium von 15 Punkten zur Auswertung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ der EQ-5D-3L VAS in Anhang 4G des Dossiers (Abschnitt *„Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-3L VAS MID = 7“*) zu finden sind. BMS räumt ein, dass der entsprechende Abschnitt nicht eindeutig gekennzeichnet wurde. Aus Sicht von BMS sind die Analysen zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ über den Erhebungszeitraum interpretierbar und insbesondere im vorliegenden AWG als klinisch relevant anzusehen. Darüber hinaus legt BMS zusätzliche Analysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ vor. Die dauerhafte Verschlechterung ist definiert als Verschlechterung um mindestens das Responsekriterium ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb des Responsekriteriums. Patienten, für die nach der ersten Verschlechterung	*Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)* Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Symptomatik, erhoben mittels des EORTC QLQ-C30, Ereigniszeitanalysen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ vor. Diese sind vom pharmazeutischen Unternehmer definiert als eine Abnahme des entsprechenden Scores um mindestens das Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung oberhalb des Responsekriteriums in einer der folgenden Erhebungen. Die Beobachtungsdauer für die Endpunkte zur Symptomatik sind gegenüber dem medianen Gesamtüberleben systematisch verkürzt. Zudem stellen sie sich zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich dar. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten bei der Interpretation der Auswertung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“. Ferner ist eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potenziell schwerer zu erreichen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ereigniszeitanalysen zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sind daher nicht verwertbar. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. Die Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ werden der Bewertung zugrunde gelegt. Diese zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keine Daten mehr vorlagen, wurden als dauerhaft verschlechtert gewertet und nicht zensiert. Konkret bedeutet das Vorliegen einer dauerhaften Verschlechterung somit, dass nach der ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle in allen weiteren Folgeerhebungen weiterhin eine klinisch relevante Verschlechterung vorhanden ist oder in allen weiteren Folgeerhebungen keine Daten mehr vorliegen. BMS kann die Bedenken des IQWiG nachvollziehen, die es bei der Interpretation der „dauerhaften Verschlechterung“ angesichts der verkürzten Nachbeobachtungsdauer für den EORTC QLQ-C30 äußert. Der EORTC QLQ-C30 wurde bis zur 2. Folgevisite nach Therapieabbruch/-ende (mindestens 100 Tage nach der letzten Dosis) erhoben; somit kann das Andauern etwaiger Verschlechterungen nicht regelhaft über die gesamte Nachbeobachtungsdauer bestätigt werden. Anders verhält es sich jedoch bei der Erfassung des Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-3L VAS, die bis zum Tod der Patienten durchgeführt wurde. Gleichwohl vertritt BMS die Ansicht, dass vor dem Hintergrund der onkologischen Erkrankung einer Verschlechterung der Symptomatik, des Gesundheitszustands und /oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die über einen längeren Zeitraum anhält, für die Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine bedeutende inhaltliche Relevanz beizumessen ist. Dies deckt sich mit der Auffassung des GBA aus seinem aktuellen Beschluss für den Wirkstoff Isatuximab [10]. Da aus Sicht des IQWiG die Auswertungen zur erstmaligen	Für die Endpunkte zur Symptomatik liegen somit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. *Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)* Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Operationalisierung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ für den Endpunkt Gesundheitszustand entspricht der bereits beschriebenen Operationalisierung für die Endpunkte der Symptomatik. Die Erhebung des Gesundheitszustands sollte bis zum Tod, bzw. bis zum Ende des Survival Follow-ups (maximal 5 Jahre nach primärer DFS-Analyse) erfolgen. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen lassen sich Rückschlüsse ziehen, dass die entsprechenden Anteile nach Behandlungsende mit der Studienmedikation in beiden Armen abnehmen. Ob die Rücklaufquoten adäquat berechnet wurden, kann aufgrund der fehlenden Daten zum Gesamtüberleben nicht geprüft werden. Vor dem Hintergrund, dass die Angaben zu den Rückläufen lediglich getrennt für den Zeitraum unter Behandlung und den Zeitraum nach Behandlung vorliegen und eine Zuordnung der Nachbeobachtungsvisiten zu den entsprechenden Zeitpunkten ab

Verschlechterung für die Bewertbarkeit der Endpunkte notwendig sind, legt BMS diese Auswertungen im Folgenden vor. Hierbei ist zu beachten, dass bei diesen Analysen auch Verschlechterungen, von denen sich die Patienten bereits im Beobachtungszeitraum wieder erholten, einbezogen wurden. In der Studie CA209-274 zeigte sich bei mehr als 50 % der Patienten mit einer Verschlechterung bezüglich der EORTC-QLQ-C30-Skalen (MID = 10) zu einem späteren Zeitpunkt wieder eine Verbesserung. Bei der EQ-5D-3L VAS sind es knapp 45 % (MID = 7) bzw. 54 % (MID = 15).

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ in der nachfolgenden Tabelle zeigt weitgehend konsistente Effekte für beide Auswertungen. Insbesondere der EQ-5D-3L VAS weist **konsistent über beide Auswertungen** und alle Responsekriterien hinweg einen statistisch signifikanten **beträchtlichen Zusatznutzen** auf.

BMS weist darauf hin, dass bei allen vorgelegten Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zu einer dauerhaften / erstmaligen Verschlechterung) grundsätzlich jegliche verfügbaren Erhebungen, unabhängig von ihrer Zuordnung zu einer bestimmten Visite, einbezogen wurden. Somit wurden sowohl Daten, die während der Behandlung erhoben wurden, als auch Daten, die nach dem Ende der Behandlung erhoben wurden, in die Analyse einbezogen.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Ergebnisse zur dauerhaften Verschlechterung und zur erstmaligen Verschlechterung

Studie CA209-274 **Endpunkt**	**Nivolumab vs. Placebo** **Hazard Ratio [95 %-KI] (1), p-Wert (2)**	
	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	**Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung**
EQ-5D-3L VAS		
EQ-5D-3L VAS (MID = 7) (3)	0,568 [0,374; 0,863], p = 0,0110	0,629 [0,460; 0,860], p = 0,0141
EQ-5D-3L VAS (MID = 15) (4)	0,558 [0,330; 0,944], p = 0,0295	0,638 [0,449; 0,908], p = 0,0358

Randomisierung (d. h. den zeitlich korrespondierenden Visiten) fehlt, ist eine Bewertung, ob die Auswertung der „dauerhaften Verschlechterung“ adäquat ist, nicht möglich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Responderanalysen der EQ-5D VAS zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ werden daher für die Bewertung nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 7, 10 und 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vorgelegt. Die Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um 15 Punkte werden der Bewertung zugrunde gelegt.

Hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebendqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie CheckMate 274 mittels der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Entsprechend den Ausführungen zu den Endpunkten der Symptomatik werden die vom pharmazeutischen Unternehmer für die gesundheitsbezogene Lebendqualität im Dossier vorgelegten Responderanalysen zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ für die Bewertung nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um ≥ 10 Punkte gegenüber dem

EORTC QLQ-C30 (MID = 10) (3)			
Körperliche Funktion	0,624 [0,366; 1,063], p = 0,0772	0,840 [0,568; 1,244], p = 0,3872	
Rollenfunktion	0,703 [0,432; 1,143], p = 0,1329	0,950 [0,674; 1,340], p = 0,6626	
Emotionale Funktion	0,783 [0,419, 1,461], p = 0,3893	0,795 [0,532; 1,187], p = 0,2576	
Kognitive Funktion	0,831 [0,511; 1,353], p = 0,4643	1,009 [0,710; 1,432], p = 0,9464	
Soziale Funktion	0,959 [0,561; 1,640], p = 0,9626	1,064 [0,726; 1,559], p = 0,6211	
Globaler Gesundheitszustand	0,671 [0,392; 1,146], p = 0,0859	0,946 [0,658; 1,361], p = 0,5293	
Fatigue	0,989 [0,642; 1,522], p = 0,7876	0,992 [0,722; 1,363], p = 0,7451	
Nausea und Erbrechen	0,945 [0,419; 2,132], p = 0,8948	1,349 [0,864; 2,107], p = 0,1777	
Schmerz	0,582 [0,370; 0,917], p = 0,0267	0,749 [0,540; 1,040], p = 0,0788	
Dyspnoe	0,894 [0,502; 1,592], p = 0,6576	1,198 [0,796; 1,804], p = 0,4000	
Schlaflosigkeit	0,432 [0,224; 0,830], p = 0,0024	0,723 [0,492; 1,063], p = 0,0535	
Appetitminderung	0,920 [0,503; 1,682], p = 0,5724	1,209 [0,807; 1,810], p = 0,6138	
Obstipation	0,690 [0,369; 1,289], p = 0,2323	0,909 [0,583; 1,416], p = 0,7494	
Diarrhoe	0,736 [0.355, 1.524], p = 0,3641	0,936 [0,603; 1,451], p = 0,7393	
Finanzielle Schwierigkeiten	0,585 [0,290; 1,179], p = 0,1450	0,942 [0,581; 1,529], p = 0,8761	
ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %; Datenschnitt August 2020 (1) Cox-Modell stratifiziert nach dem pathologischen Status der Erkrankung in den Lymphknoten (N+ vs. N0 / x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten) und der Verwendung von Cisplatin als neoadjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein) mit Behandlung und dem Baseline-Wert als Kovariaten (2) Log-Rank-Test stratifiziert nach dem pathologischen Status der Erkrankung in den Lymphknoten (N+ vs. N0 / x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten) und der Verwendung von Cisplatin als neoadjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein); signifikante p-Werte durch			

Ausgangswert vorgelegt, die der Bewertung zugrunde gelegt werden. Diese Analysen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, kognitive Funktion, soziale Funktion körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion liegt somit jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unterstreichung gekennzeichnet. (3) Klinisch relevante Verschlechterung gemäß Studienprotokoll (validierte MID) (4) Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenspannweite BMS ist bei der Wahl der Auswertung im Dossier konsistent zu früheren Verfahren zu Nivolumab vorgegangen, bei denen eine identische Operationalisierung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ verwendet wurde. In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab wurde die Analyse zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ seitens des G-BA sowohl in adjuvanten als auch in metastasierten Therapielinien als klinisch sinnvoll anerkannt und für die Zusatznutzenbewertung herangezogen [11-14]. **Fazit** BMS betrachtet die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ im vorliegenden AWG aufgrund der Dauerhaftigkeit als eine **relevante Operationalisierung** der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften bzw. zur erstmaligen Verschlechterung sind weitestgehend konsistent. BMS hält die Analyse zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der vorliegenden Situation für bewertbar, **interpretierbar und relevant** für die Nutzenbewertung.	Bezüglich der Symptomatik ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Seite, Zeile	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	**Ergebnis nach Prüfung** (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.
S. 7, 9, 24, 36	**Auswertungen zum Gesamtüberleben (OS)** Das IQWiG stellt fest, dass BMS keine bewertbaren Daten zum OS im Dossier vorgelegt hat. Die aus Sicht des IQWiG damit einhergehende Unsicherheit floss in das Ergebnis der Nutzenbewertung negativ ein.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme BMS Die Therapie von Patienten im vorliegenden AWG hat eine **kurative Intention**, d. h. das zentrale Ziel der Therapie ist die **Heilung** des Patienten. Das maßgebliche Therapieziel einer Behandlung mit kurativer Intention ist das **Verhindern von Rezidiven** bzw. die **Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (DFS)**. Der Grund dafür ist, dass Rezidive für den Patienten oftmals den Übergang in ein palliatives Therapiesetting bedeuten und so mit einem Scheitern der kurativen Therapie gleichzusetzen sind. Das Auftreten von Rezidiven wird in der Studie CA209-274 über die Rezidivrate bzw. über den primären Endpunkt DFS abgebildet. Das OS ist ein **sekundärer Endpunkt** der Studie CA209-274. Da das DFS gemäß Studienprotokoll zur ersten DFS-Interimsanalyse (Datenschnitt August 2021) die erforderliche Signifikanzschwelle erreichte, wurde die Analyse als finale DFS-Analyse betrachtet. Gemäß Fallzahlplanung und der im Protokoll präspezifizierten **Testhierarchie** (die OS explizit beinhaltet), sind alle geplanten OS-(Interims-)Analysen an diese finale DFS Analyse gekoppelt, der jeweilige Zeitpunkt ist **ereignisgetrieben**. Eine vorzeitige – nicht geplante – konfirmatorische Analyse des Gesamtüberlebens würde dabei die Studienintegrität gefährden. Die notwendige Anzahl an OS-Ereignissen für die erste präspezifizierte OS-Interimsanalyse wurde im Februar 2021 gleichzeitig für die Gesamtstudienpopulation der Studie CM209-274 und für die in der Nutzenbewertung im AWG relevante ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % erreicht. In die Analyse gingen nur 50,6 % der insgesamt	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geplanten 166 OS-Ereignisse in der ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % bzw. 57,4 % der insgesamt geplanten 404 OS-Ereignisse in der Gesamtstudienpopulation ein. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts konnte für beide Studienpopulationen kein statistisch signifikanter Effekt gemäß den für diese Interimsanalysen **präspezifizierten Signifikanzschwellen** nachgewiesen werden. BMS folgte entsprechend der Empfehlung des *Data Monitoring Committee* (DMC) auf Basis der DMC-Charta, die Verblindung der Studiendaten zum OS weiterhin aufrechtzuerhalten. Dieses Vorgehen deckt sich mit international akzeptierten Standards wie der *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH)-Guideline (ICH E9). Hier ist es von herausragender Relevanz, die Verblindung nach einer Interimsanalyse aufrecht zu erhalten („*The execution of an interim analysis should be a completely confidential process because unblinded data and results are potentially involved. All staff involved in the conduct of the trial should remain blind to the results of such analyses, because of the possibility that their attitudes to the trial will be modified and cause changes in the characteristics of patients to be recruited or biases in treatment comparisons.*") [15]. Aus diesem Grund konnten zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Auswertungen zum Gesamtüberleben dargestellt werden. Im EPAR ist nachzulesen, dass • ein nachteiliger Effekt von Nivolumab auf das OS **sehr unwahrscheinlich** ist und	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• die vorliegenden Ergebnisse zum primären Endpunkt DFS sowie zu den anderen sekundären Endpunkten in Kombination mit dem bekannten Verträglichkeitsprofil den klinischen Nutzen von Nivolumab aufzeigen [16]. Die zweite präspezifizierte OS-Interimsanalyse findet ereignisgetrieben statt, wenn etwa 125 OS-Ereignisse (etwa 75 % der geplanten 166 OS-Ereignisse in der ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %) aufgetreten sind. Falls auch dort die präspezifizierte Signifikanzschwelle nicht unterschritten wird, ist eine letzte ebenfalls ereignisgetriebene OS-Analyse geplant, sobald alle geplanten 166 OS-Ereignisse in der ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % aufgetreten sind. Die finale OS-Analyse für die ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % wird nach aktuellem Stand in Q4 2027 erwartet. BMS merkt an, dass davon ausgegangen wird, dass diese (Interims-)Analysen **unabhängig** von den jeweils geplanten OS-(Interims-)Analysen der Gesamtpopulation der Studie CA209-274 stattfinden werden, da nicht zwangsläufig zum gleichen Zeitpunkt die populationsspezifisch notwendigen OS-Ereignisse (ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 % vs. Gesamtpopulation) beobachtet werden. **Fazit** Aus den genannten Gründen konnten keine Analysen für das OS aus der Studie CA209-274 für die Patienten im zugrundeliegenden AWG im Dossier vorgelegt werden. Das DFS bzw. das Auftreten von Rezidiven ist im vorliegenden adjuvanten Setting jedoch von primärer Patientenrelevanz,	<u>Mortalität</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen damit, dass die erste Interimsanalyse (2. Datenschnitt Februar 2021) für das Gesamtüberleben an die Interimsanalyse für den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) gekoppelt und vom Erreichen der geplanten Ereigniszahl des DFS abhängig war. Da zur ersten Interimsanalyse das vorgegebene Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, wurden die Daten zum Gesamtüberleben für den pharmazeutischen Unternehmer nicht entblindet. Laut Aussagen des IQWiG ist die nicht erfolgte Entblindung der Daten zum Gesamtüberleben nicht vollständig nachvollziehbar, da zumindest für den 1. Datenschnitt (August 2020) – aus den Auswertungen zu Nebenwirkungen im Studienbericht Angaben zur Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten entblindet pro Behandlungsarm vorliegen. Zudem geht der „Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)“ auch als Ereignis in die Auswertungen des krankheitsfreien Überlebens ein, wofür entblindete Daten pro Behandlungsarm vorliegen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	da es den Übergang ins palliative Setting und damit das Scheitern der kurativen Option bedeutet. Die Heilung stellt das oberste Therapieziel dar, das in der Studie CA209-274 über die Rezidive bzw. über den Endpunkt DFS abgebildet wird. Auf Basis der Einschätzung der EMA sowie der unmittelbaren Patientenrelevanz des Endpunkts DFS im vorliegenden AWG, sollten die im Dossier nicht vorliegenden Analysen zum Gesamtüberleben die Bewertung des Zusatznutzens nicht negativ beeinflussen.	Das Vorgehen seitens des pharmazeutischen Unternehmers wird daher kritisch gesehen. Daten zum Gesamtüberleben werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in der hier vorliegenden Therapiesituation als besonders relevant erachtet. Eine Bewertung des Endpunktes aufgrund des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers ist jedoch nicht möglich.
	Therapieabbrüche aufgrund von UE (schwerwiegend) Das IQWiG ordnet den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zu. Begründet wird diese Einschätzung mit dem Anteil der UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3, die den Therapieabbrüchen jeweils zugrunde liegen. **Stellungnahme von BMS** BMS weist darauf hin, dass der Vergleich von Nivolumab innerhalb der Studie entsprechend der zVT „beobachtendes Abwarten“ gegenüber einem Placebo erfolgt. Während bei Patienten, die mit Nivolumab behandelt werden, bei Auftreten definierter, schwergradiger UE die Behandlung gemäß Fachinformation abgebrochen werden muss, trifft dies auf Patienten, die lediglich ein Placebo bekommen, nicht zu. Da die	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	**Ergebnis nach Prüfung** (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten somit keine aktive Therapie erhalten, die sie abbrechen könnten, liegt kein tatsächlicher Nachteil für diese Patienten vor. Darüber hinaus fallen Patienten, die die Behandlung mit Nivolumab abbrechen, im Anschluss an die Behandlung per se auf beobachtendes Abwarten zurück, sie können jedoch bis dahin von der aktiven Therapie mit Nivolumab profitieren. Die im Rahmen der Studie CA209-274 aufgetretenen UE decken sich mit dem bekannten und zu erwartenden Verträglichkeitsprofil von Nivolumab, das bereits in zahlreichen Studien untersucht wurde. Diese UE können entsprechend mit den bereits etablierten Behandlungsalgorithmen gut beherrscht werden. **Fazit** Aus Sicht von BMS ist der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE vor dem beschriebenen Hintergrund als nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen einzustufen.	*Therapieabbrüche aufgrund von UE* Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab gegenüber Placebo.

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 13.04.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 12.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5689/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-821.pdf.

3. Leitlinienprogramm Onkologie (2020): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. [Zugriff: 31.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-038OLl_S3_Harnblasenkarzinom_2020-04-verlaengert.pdf.

4. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. (2006): Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cancer; 107(3):506-13.

5. Bristol-Myers Squibb (BMS) (2017): Systematische Literatursuche zum Anteil von Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie bei Urothelkarzinom.

6. Bristol-Myers Squibb (BMS) (2021): Systematische Literatursuche zum Anteil von Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie bei Urothelkarzinom – Update.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-205.

8. Accord Healthcare B. V. (2011): Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-274.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason). [Zugriff: 18.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8002/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_nAWG_D-676_TrG.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab). [Zugriff: 18.082022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5175/2021-12-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-707_BAnz.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). [Zugriff: 18.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4862/2021-06-03_AM-RL-

XII_Nivolumab_D-628_BAnz.pdf.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 18.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5104/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_D-675_BAnz.pdf.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie). [Zugriff: 18.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5280/2022-02-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-728_BAnz.pdf.

15. European Medicines Agency (EMEA) (1998): ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials. Step 5. NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96). Stand: 01.09.1998. [Zugriff: 14.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf.

16. European Medicines A (2022): Assessment report. OPDIVO; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0100. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo.

Ergänzende Analysen

1 MORBIDITÄT 71

1.1 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 71

1.1.1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 71

1.1.1.1 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 71

1.1.1.2 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Nausea und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 72

1.1.1.3 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Schmerzen gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 72

1.1.1.4 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 73

1.1.1.5 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 73

1.1.1.6 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 74

1.1.1.7 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 74

1.1.1.8 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 75

1.1.1.9 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) .. 75

1.1.2 Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 76

1.1.3 Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 78

1.2 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS 244

1.2.1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS 244

1.2.1.1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS MID = 7 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 244

1.2.1.2 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 245

1.2.1.3 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS MID = 15 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 245

1.2.2 Ergebnisse der EQ-5D-3L VAS für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7, 10 und 15 Punkte (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 246

1.2.3 Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-3L VAS MID = 7, 10 und 15 (CA209-274, ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 247

2 GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT 291

2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 291

2.1.1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 291

2.1.1.1 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Körperliche Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 291

2.1.1.2 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 292

2.1.1.3 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 292

2.1.1.4 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 293

2.1.1.5 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 293

2.1.1.6 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Globaler Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 294

2.1.2 Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 294

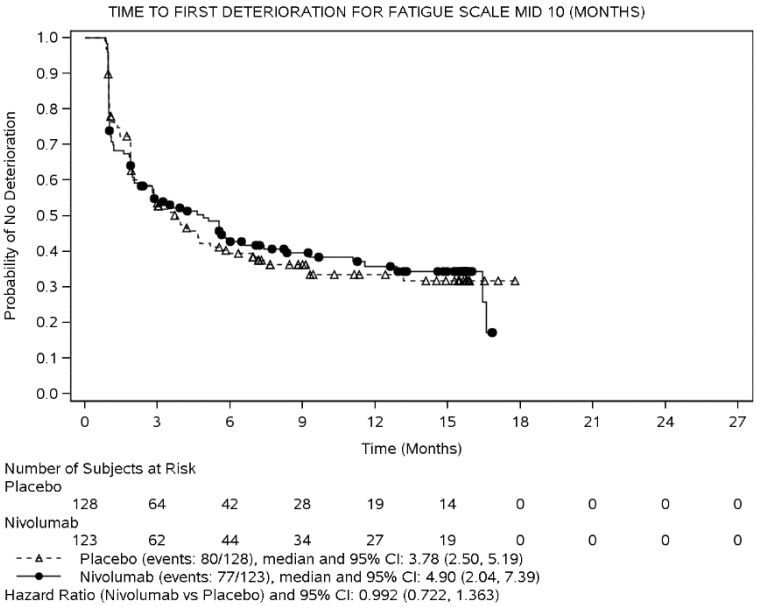
2.1.3 Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 CA209-274, ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020) 294

1 MORBIDITÄT

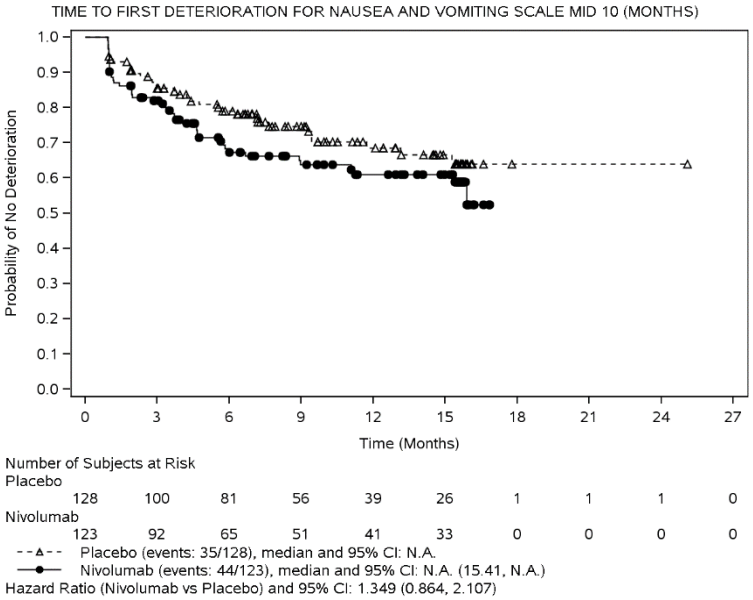
1.1 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

1.1.1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

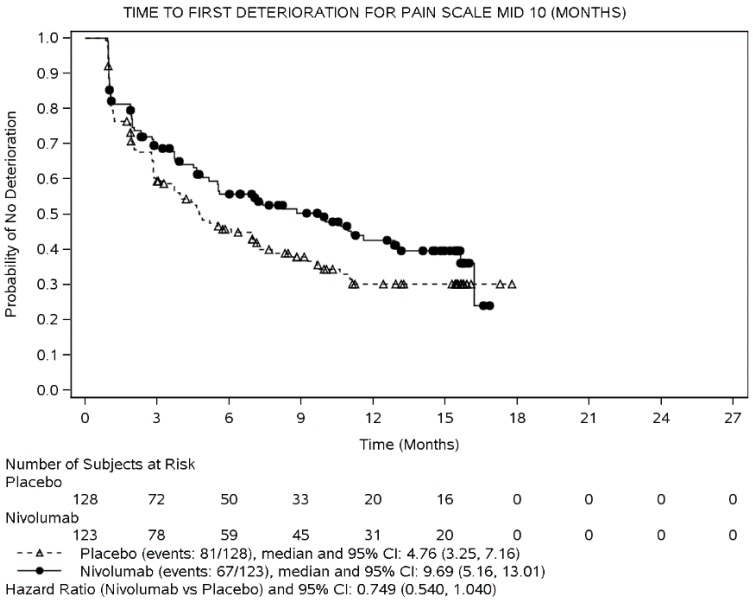
1.1.1.1 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



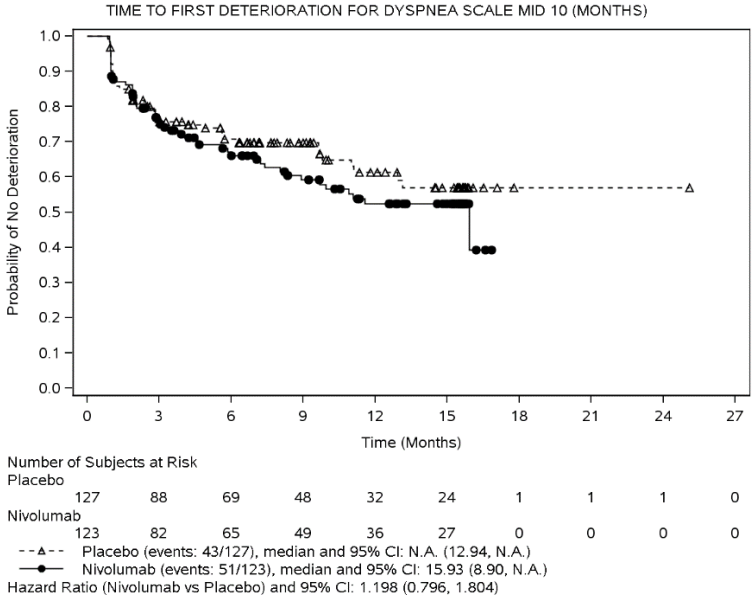
1.1.1.2 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Nausea und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



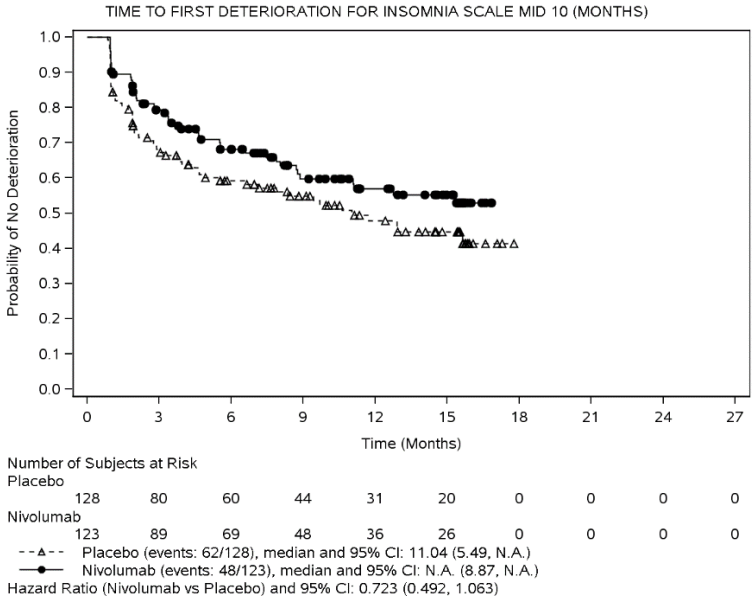
1.1.1.3 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Schmerzen gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



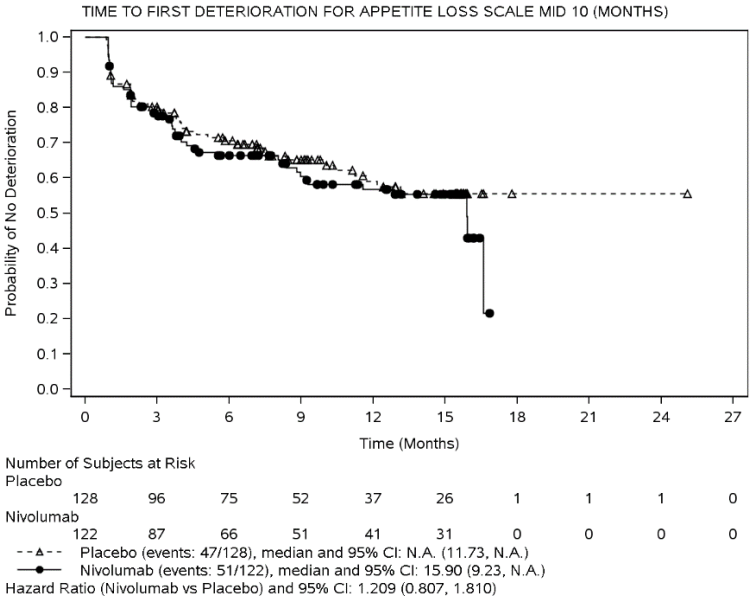
1.1.1.4 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



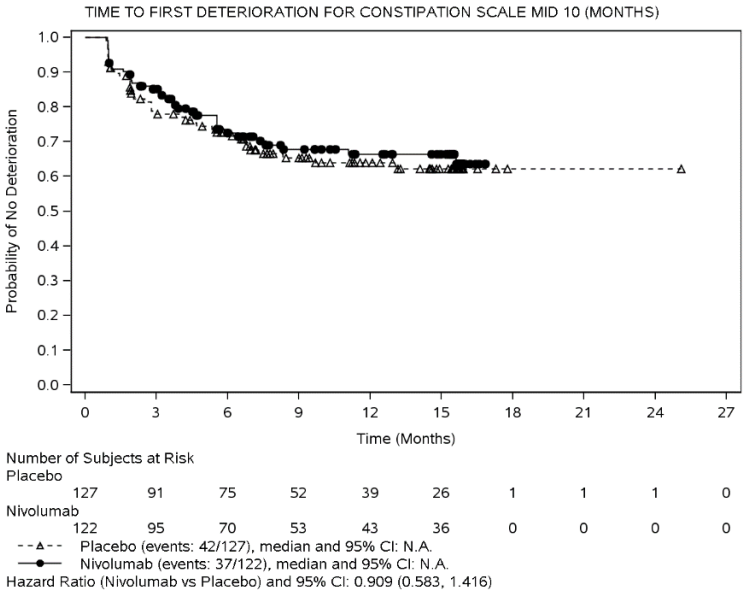
1.1.1.5 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Schlaflosigkeit gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



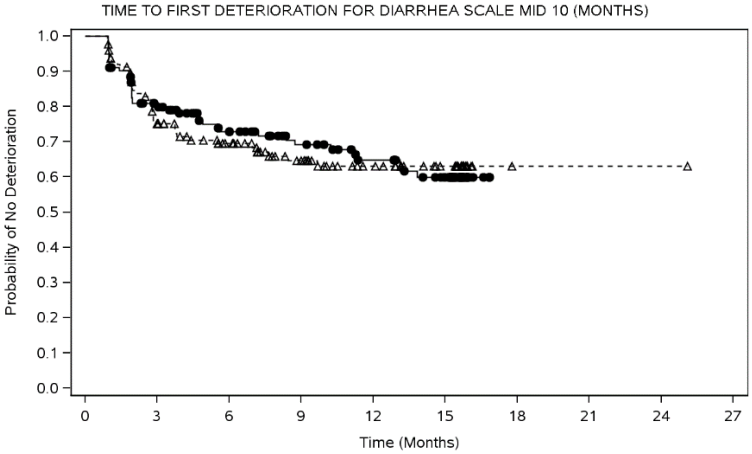
1.1.1.6 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



1.1.1.7 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Obstipation gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



1.1.1.8 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Diarrhoe gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)

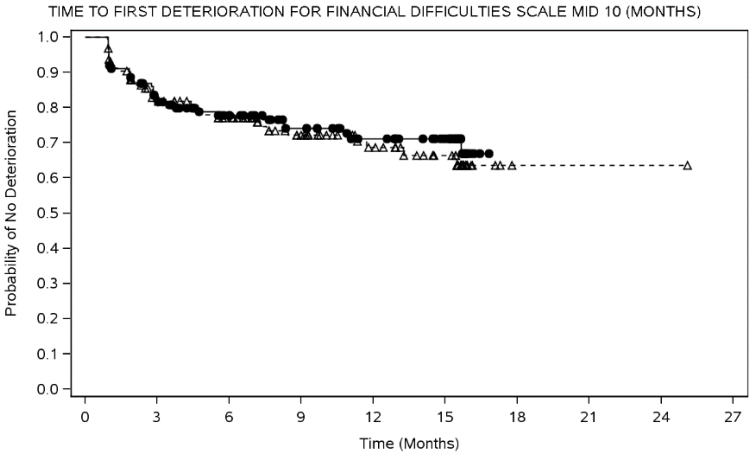


Number of Subjects at Risk

Placebo	127	86	66	47	32	21	1	1	1	0
Nivolumab	122	88	68	54	43	32	0	0	0	0

- - ▲ - - Placebo (events: 41/127), median and 95% CI: N.A.
—●— Nivolumab (events: 40/122), median and 95% CI: N.A. (13.83, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.936 (0.603, 1.451)

1.1.1.9 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik: Finanzielle Schwierigkeiten gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



Number of Subjects at Risk

Placebo	127	92	76	54	37	26	1	1	1	0
Nivolumab	123	91	73	58	46	36	0	0	0	0

- - ▲ - - Placebo (events: 35/127), median and 95% CI: N.A.
—●— Nivolumab (events: 32/123), median and 95% CI: N.A.
Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.942 (0.581, 1.529)

- **1.1.2 Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)**

Protocol: CA209274 Page 1 of 3

Analysis of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Domains	Placebo				Nivolumab				Nivolumab vs. Placebo	
	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR (2) [95%CI]	P-value (3)
PHYSICAL FUNCTIONING SCALE (MID=10)	128	54 (42.2)	74 (57.8)	N.A. (9.20, N.A.)	123	48 (39.0)	75 (61.0)	16.43 (8.84, N.A.)	0.840 (0.568, 1.244)	0.3872
ROLE FUNCTIONING SCALE (MID=10)	128	68 (53.1)	60 (46.9)	5.55 (4.04, N.A.)	123	68 (55.3)	55 (44.7)	8.31 (4.63, 12.75)	0.950 (0.674, 1.340)	0.6626
EMOTIONAL FUNCTIONING SCALE (MID=10)	127	53 (41.7)	74 (58.3)	13.14 (7.16, N.A.)	123	45 (36.6)	78 (63.4)	N.A. (15.24, N.A.)	0.795 (0.532, 1.187)	0.2576
COGNITIVE FUNCTIONING SCALE (MID=10)	127	64 (50.4)	63 (49.6)	8.61 (4.86, N.A.)	123	64 (52.0)	59 (48.0)	7.66 (4.67, 15.77)	1.009 (0.710, 1.432)	0.9464
SOCIAL FUNCTIONING SCALE (MID=10)	126	52 (41.3)	74 (58.7)	N.A. (7.56, N.A.)	122	55 (45.1)	67 (54.9)	14.06 (6.47, N.A.)	1.064 (0.726, 1.559)	0.6211

Updated AUG2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate
(1) KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
(2) Stratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate.
HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Log-rank Test stratified by prior neo-adjuvant cisplatin, pathological nodal status, as entered in IRT.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tdd-ebr2708.sas 01AUG2022:12:21:15

Analysis of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Domains	Placebo				Nivolumab				Nivolumab vs. Placebo	
	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR (2) [95%CI]	P-value (3)
GLOBAL HEALTH STATUS (MID=10)	127	64 (50.4)	63 (49.6)	10.51 (5.59, N.A.)	123	57 (46.3)	66 (53.7)	9.95 (6.93, N.A.)	0.946 (0.658, 1.361)	0.5293
FATIGUE SCALE (MID=10)	128	80 (62.5)	48 (37.5)	3.78 (2.50, 5.19)	123	77 (62.6)	46 (37.4)	4.90 (2.04, 7.39)	0.992 (0.722, 1.363)	0.7451
NAUSEA AND VOMITING SCALE (MID=10)	128	35 (27.3)	93 (72.7)	N.A. (N.A., N.A.)	123	44 (35.8)	79 (64.2)	N.A. (15.41, N.A.)	1.349 (0.864, 2.107)	0.1777
PAIN SCALE (MID=10)	128	81 (63.3)	47 (36.7)	4.76 (3.25, 7.16)	123	67 (54.5)	56 (45.5)	9.69 (5.16, 13.01)	0.749 (0.540, 1.040)	0.0788
DYSPNEA SCALE (MID=10)	127	43 (33.9)	84 (66.1)	N.A. (12.94, N.A.)	123	51 (41.5)	72 (58.5)	15.93 (8.90, N.A.)	1.198 (0.796, 1.804)	0.4000
INSOMNIA SCALE (MID=10)	128	62 (48.4)	66 (51.6)	11.04 (5.49, N.A.)	123	48 (39.0)	75 (61.0)	N.A. (8.87, N.A.)	0.723 (0.492, 1.063)	0.0535

Updated AUG2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate
(1) KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
(2) Stratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate.
HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Log-rank Test stratified by prior neo-adjuvant cisplatin, pathological nodal status, as entered in IRT.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tdd-ebr2708.sas 01AUG2022:12:21:15

Analysis of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Domains	Placebo N	Placebo Subjects with Event n (%)	Placebo Censored Subjects n (%)	Placebo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with Event n (%)	Nivolumab Censored Subjects n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR (2) [95%CI]	Nivolumab vs. Placebo P-value (3)
APPETITE LOSS SCALE (MID=10)	128	47 (36.7)	81 (63.3)	N.A. (11.73, N.A.)	122	51 (41.8)	71 (58.2)	15.90 (9.23, N.A.)	1.209 (0.807, 1.810)	0.6138
CONSTIPA-TION SCALE (MID=10)	127	42 (33.1)	85 (66.9)	N.A. (N.A., N.A.)	122	37 (30.3)	85 (69.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.909 (0.583, 1.416)	0.7494
DIARRHEA SCALE (MID=10)	127	41 (32.3)	86 (67.7)	N.A. (N.A., N.A.)	122	40 (32.8)	82 (67.2)	N.A. (13.83, N.A.)	0.936 (0.603, 1.451)	0.7393
FINANCIAL DIFFICULTIES SCALE (MID=10)	127	35 (27.6)	92 (72.4)	N.A. (N.A., N.A.)	123	32 (26.0)	91 (74.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.942 (0.581, 1.529)	0.8761

Updated AUG2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate
(1) KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
(2) Stratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate.
HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Log-rank Test stratified by prior neo-adjuvant cisplatin, pathological nodal status, as entered in IRT.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tdd-ebr2708.sas 01AUG2022:12:21:15

▪ 1.1.3 Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Physical Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	128	54 (42.2)	74 (57.8)	N.A. (9.20, N.A.)	123	48 (39.0)	75 (61.0)	16.43 (8.84, N.A.)	0.854 (0.579, 1.261) 0.4341	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.9247
YES	54	23 (42.6)	31 (57.4)	N.A. (6.87, N.A.)	49	19 (38.8)	30 (61.2)	N.A. (6.93, N.A.)	0.854 (0.465, 1.568) 0.6302	
NO	74	31 (41.9)	43 (58.1)	11.73 (7.49, N.A.)	74	29 (39.2)	45 (60.8)	16.43 (8.08, N.A.)	0.808 (0.484, 1.347) 0.4420	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Physical Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.9285
RECEIVED NEO-ADJUVANT	54	23 (42.6)	31 (57.4)	N.A. (6.87, N.A.)	49	19 (38.8)	30 (61.2)	N.A. (6.93, N.A.)	0.854 (0.465, 1.568) 0.6302	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	18 (42.9)	24 (57.1)	N.A. (7.03, N.A.)	46	18 (39.1)	28 (60.9)	16.43 (8.08, N.A.)	0.864 (0.445, 1.677) 0.6820	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	13 (41.9)	18 (58.1)	9.26 (2.83, N.A.)	23	10 (43.5)	13 (56.5)	11.07 (4.93, N.A.)	0.728 (0.318, 1.668) 0.4829	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Physical Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.7800
YES	55	23 (41.8)	32 (58.2)	N.A. (6.87, N.A.)	53	19 (35.8)	34 (64.2)	N.A. (7.39, N.A.)	0.803 (0.437, 1.475) 0.4629	
NO	73	31 (42.5)	42 (57.5)	11.73 (7.49, N.A.)	70	29 (41.4)	41 (58.6)	16.43 (7.03, N.A.)	0.865 (0.519, 1.442) 0.5839	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.5614
N+	57	24 (42.1)	33 (57.9)	11.24 (4.40, N.A.)	51	18 (35.3)	33 (64.7)	N.A. (6.97, N.A.)	0.705 (0.382, 1.301) 0.2808	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	17 (45.9)	20 (54.1)	11.73 (4.73, N.A.)	35	14 (40.0)	21 (60.0)	N.A. (6.01, N.A.)	0.815 (0.401, 1.659) 0.6110	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	13 (38.2)	21 (61.8)	N.A. (7.13, N.A.)	37	16 (43.2)	21 (56.8)	15.64 (7.03, N.A.)	1.203 (0.574, 2.520) 0.6167	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Physical Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.3849
PT0-2	29	12 (41.4)	17 (58.6)	N.A. (4.67, N.A.)	21	5 (23.8)	16 (76.2)	N.A. (6.93, N.A.)	0.466 (0.163, 1.336) 0.1927	
PT3	73	32 (43.8)	41 (56.2)	11.04 (7.03, N.A.)	78	33 (42.3)	45 (57.7)	16.43 (7.39, N.A.)	0.841 (0.517, 1.369) 0.5099	
PT4A	25	10 (40.0)	15 (60.0)	N.A. (4.40, N.A.)	21	10 (47.6)	11 (52.4)	8.38 (2.07, N.A.)	1.185 (0.484, 2.901) 0.5633	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	0	3 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.4999
< 65	54	19 (35.2)	35 (64.8)	N.A. (11.04, N.A.)	57	20 (35.1)	37 (64.9)	N.A. (6.93, N.A.)	1.023 (0.545, 1.922) 0.9346	
>= 65	74	35 (47.3)	39 (52.7)	9.95 (4.93, N.A.)	66	28 (42.4)	38 (57.6)	15.64 (7.39, 16.43)	0.769 (0.467, 1.265) 0.2854	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Physical Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.7044
< 65	54	19 (35.2)	35 (64.8)	N.A. (11.04, N.A.)	57	20 (35.1)	37 (64.9)	N.A. (6.93, N.A.)	1.023 (0.545, 1.922) 0.9346	
>= 65 AND < 75	54	25 (46.3)	29 (53.7)	10.61 (3.94, N.A.)	45	17 (37.8)	28 (62.2)	15.64 (7.39, 16.43)	0.698 (0.377, 1.296) 0.2507	
>= 75	20	10 (50.0)	10 (50.0)	9.26 (1.45, N.A.)	21	11 (52.4)	10 (47.6)	11.04 (4.50, N.A.)	0.886 (0.375, 2.094) 0.7516	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Physical Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.5953
US	21	9 (42.9)	12 (57.1)	N.A. (4.73, N.A.)	14	2 (14.3)	12 (85.7)	N.A. (8.84, N.A.)	0.303 (0.065, 1.406) 0.0913	
EUROPE	62	29 (46.8)	33 (53.2)	11.24 (6.77, N.A.)	65	30 (46.2)	35 (53.8)	15.64 (6.60, N.A.)	0.944 (0.567, 1.574) 0.8292	
ASIA	27	9 (33.3)	18 (66.7)	N.A. (9.26, N.A.)	28	9 (32.1)	19 (67.9)	N.A. (6.44, N.A.)	0.888 (0.352, 2.243) 0.8079	
REST OF WORLD	18	7 (38.9)	11 (61.1)	N.A. (1.87, N.A.)	16	7 (43.8)	9 (56.3)	N.A. (2.33, N.A.)	0.999 (0.341, 2.924) 0.8904	
SEX										0.6408
MALE	101	43 (42.6)	58 (57.4)	11.73 (9.20, N.A.)	90	34 (37.8)	56 (62.2)	N.A. (8.38, N.A.)	0.807 (0.515, 1.266) 0.3655	
FEMALE	27	11 (40.7)	16 (59.3)	N.A. (2.79, N.A.)	33	14 (42.4)	19 (57.6)	11.04 (6.97, 16.43)	0.987 (0.443, 2.200) 0.9427	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Physical Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.8102
WHITE	96	44 (45.8)	52 (54.2)	11.24 (7.03, N.A.)	94	38 (40.4)	56 (59.6)	16.43 (8.08, N.A.)	0.809 (0.524, 1.250) 0.3458	
ASIAN	27	9 (33.3)	18 (66.7)	N.A. (9.26, N.A.)	28	9 (32.1)	19 (67.9)	N.A. (6.44, N.A.)	0.888 (0.352, 2.243) 0.8079	
OTHER	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.1405
0	80	33 (41.3)	47 (58.8)	N.A. (9.00, N.A.)	76	33 (43.4)	43 (56.6)	15.64 (7.39, N.A.)	1.091 (0.672, 1.772) 0.7584	
1	44	20 (45.5)	24 (54.5)	N.A. (2.50, N.A.)	45	14 (31.1)	31 (68.9)	N.A. (11.04, N.A.)	0.588 (0.297, 1.166) 0.1102	
2	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	2	1 (50.0)	1 (50.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Physical Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.3332
NEVER SMOKED	36	11 (30.6)	25 (69.4)	N.A. (9.95, N.A.)	36	13 (36.1)	23 (63.9)	15.64 (8.84, N.A.)	1.032 (0.447, 2.381) 0.8469	
CURRENT/FORMER	91	42 (46.2)	49 (53.8)	11.24 (6.77, N.A.)	86	35 (40.7)	51 (59.3)	N.A. (7.03, N.A.)	0.769 (0.491, 1.205) 0.2811	
UNKNOWN	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.3840
<10 G/DL	13	5 (38.5)	8 (61.5)	N.A. (0.99, N.A.)	6	4 (66.7)	2 (33.3)	8.84 (6.60, N.A.)	1.737 (0.460, 6.555) 0.4140	
>=10 G/DL	115	49 (42.6)	66 (57.4)	N.A. (9.00, N.A.)	117	44 (37.6)	73 (62.4)	16.43 (11.07, N.A.)	0.817 (0.544, 1.228) 0.3282	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Physical Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.8097
<60 ML/MIN	57	24 (42.1)	33 (57.9)	N.A. (7.49, N.A.)	47	21 (44.7)	26 (55.3)	16.43 (6.47, N.A.)	0.919 (0.511, 1.655) 0.7728	
>=60 ML/MIN	71	30 (42.3)	41 (57.7)	N.A. (6.87, N.A.)	75	27 (36.0)	48 (64.0)	N.A. (8.38, N.A.)	0.827 (0.492, 1.392) 0.4785	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Physical Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.4517
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	7 (25.0)	21 (75.0)	N.A. (9.00, N.A.)	30	10 (33.3)	20 (66.7)	N.A. (6.01, N.A.)	1.263 (0.479, 3.328) 0.6784	
>60-90	57	27 (47.4)	30 (52.6)	11.24 (4.93, N.A.)	51	24 (47.1)	27 (52.9)	8.84 (6.47, N.A.)	0.931 (0.537, 1.615) 0.8431	
>90-120	38	20 (52.6)	18 (47.4)	9.95 (3.71, N.A.)	40	14 (35.0)	26 (65.0)	N.A. (11.04, N.A.)	0.578 (0.291, 1.150) 0.1581	
>120	5	0	5 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Physical Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.2922
URINARY BLADDER	104	42 (40.4)	62 (59.6)	N.A. (9.20, N.A.)	102	42 (41.2)	60 (58.8)	N.A. (7.03, N.A.)	0.992 (0.647, 1.523) 0.9887	
RENAL PELVIS	13	6 (46.2)	7 (53.8)	11.04 (0.99, N.A.)	15	4 (26.7)	11 (73.3)	N.A. (6.44, N.A.)	0.331 (0.090, 1.213) 0.0908	
URETER	11	6 (54.5)	5 (45.5)	7.03 (0.99, N.A.)	6	2 (33.3)	4 (66.7)	16.43 (0.95, 16.43)	0.262 (0.030, 2.257) 0.1629	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.3217
PRESENCE	54	21 (38.9)	33 (61.1)	N.A. (9.00, N.A.)	53	22 (41.5)	31 (58.5)	15.64 (6.97, N.A.)	1.080 (0.592, 1.968) 0.8534	
ABSENCE	74	33 (44.6)	41 (55.4)	11.04 (6.77, N.A.)	70	26 (37.1)	44 (62.9)	16.43 (7.39, N.A.)	0.720 (0.430, 1.206) 0.2133	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Role Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	128	68 (53.1)	60 (46.9)	5.55 (4.04, N.A.)	123	68 (55.3)	55 (44.7)	8.31 (4.63, 12.75)	0.981 (0.700, 1.374) 0.8643	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.2831
YES	54	26 (48.1)	28 (51.9)	N.A. (4.63, N.A.)	49	29 (59.2)	20 (40.8)	7.39 (3.58, 16.20)	1.236 (0.725, 2.106) 0.4281	
NO	74	42 (56.8)	32 (43.2)	4.67 (2.73, 7.16)	74	39 (52.7)	35 (47.3)	8.38 (3.98, 13.14)	0.830 (0.536, 1.285) 0.3409	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Role Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.3041
RECEIVED NEO-ADJUVANT	54	26 (48.1)	28 (51.9)	N.A. (4.63, N.A.)	49	29 (59.2)	20 (40.8)	7.39 (3.58, 16.20)	1.236 (0.725, 2.106) 0.4281	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	26 (61.9)	16 (38.1)	4.63 (1.91, 11.73)	46	22 (47.8)	24 (52.2)	11.56 (3.78, N.A.)	0.685 (0.388, 1.211) 0.2017	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	16 (51.6)	15 (48.4)	5.59 (1.87, N.A.)	23	16 (69.6)	7 (30.4)	4.63 (1.08, 11.07)	1.177 (0.582, 2.383) 0.7064	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Role Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.2637
YES	55	26 (47.3)	29 (52.7)	N.A. (4.63, N.A.)	53	31 (58.5)	22 (41.5)	7.39 (3.75, 12.88)	1.235 (0.731, 2.088) 0.3960	
NO	73	42 (57.5)	31 (42.5)	4.63 (2.73, 7.16)	70	37 (52.9)	33 (47.1)	8.38 (3.78, N.A.)	0.823 (0.528, 1.281) 0.3062	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.8193
N+	57	29 (50.9)	28 (49.1)	5.59 (3.38, N.A.)	51	26 (51.0)	25 (49.0)	8.31 (4.04, 16.20)	0.877 (0.512, 1.501) 0.5578	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	21 (56.8)	16 (43.2)	4.73 (1.91, N.A.)	35	21 (60.0)	14 (40.0)	10.74 (3.09, 13.14)	0.881 (0.480, 1.617) 0.6840	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	18 (52.9)	16 (47.1)	4.76 (2.76, N.A.)	37	21 (56.8)	16 (43.2)	5.75 (2.33, N.A.)	1.133 (0.603, 2.127) 0.6620	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Role Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.2307
PT0-2	29	19 (65.5)	10 (34.5)	5.45 (1.87, 11.73)	21	12 (57.1)	9 (42.9)	6.93 (3.78, 16.20)	0.754 (0.363, 1.563) 0.4773	
PT3	73	38 (52.1)	35 (47.9)	5.19 (2.76, N.A.)	78	43 (55.1)	35 (44.9)	10.74 (3.98, 12.88)	0.815 (0.525, 1.264) 0.5924	
PT4A	25	11 (44.0)	14 (56.0)	N.A. (3.02, N.A.)	21	12 (57.1)	9 (42.9)	7.03 (0.99, N.A.)	1.896 (0.820, 4.383) 0.2368	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	1 (33.3)	2 (66.7)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.0546
< 65	54	24 (44.4)	30 (55.6)	N.A. (3.91, N.A.)	57	34 (59.6)	23 (40.4)	5.75 (2.10, 16.20)	1.461 (0.865, 2.469) 0.1310	
>= 65	74	44 (59.5)	30 (40.5)	4.63 (2.83, 6.74)	66	34 (51.5)	32 (48.5)	11.07 (4.63, 13.14)	0.707 (0.451, 1.108) 0.0869	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Role Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.1492
< 65	54	24 (44.4)	30 (55.6)	N.A. (3.91, N.A.)	57	34 (59.6)	23 (40.4)	5.75 (2.10, 16.20)	1.461 (0.865, 2.469) 0.1310	
>= 65 AND < 75	54	31 (57.4)	23 (42.6)	4.63 (2.76, N.A.)	45	21 (46.7)	24 (53.3)	12.75 (4.63, N.A.)	0.685 (0.393, 1.196) 0.1231	
>= 75	20	13 (65.0)	7 (35.0)	5.82 (1.87, 11.73)	21	13 (61.9)	8 (38.1)	6.97 (3.75, 13.14)	0.658 (0.301, 1.442) 0.4267	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Role Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.8155
US	21	12 (57.1)	9 (42.9)	5.59 (1.87, N.A.)	14	8 (57.1)	6 (42.9)	4.50 (1.05, N.A.)	1.023 (0.415, 2.524) 0.9164	
EUROPE	62	35 (56.5)	27 (43.5)	4.67 (2.73, N.A.)	65	36 (55.4)	29 (44.6)	8.38 (5.09, 13.14)	0.855 (0.535, 1.365) 0.5141	
ASIA	27	14 (51.9)	13 (48.1)	6.74 (1.91, N.A.)	28	14 (50.0)	14 (50.0)	4.63 (3.75, N.A.)	1.034 (0.491, 2.174) 0.9366	
REST OF WORLD	18	7 (38.9)	11 (61.1)	N.A. (1.97, N.A.)	16	10 (62.5)	6 (37.5)	5.01 (1.91, 16.20)	1.616 (0.594, 4.397) 0.5160	
SEX										0.4020
MALE	101	50 (49.5)	51 (50.5)	5.65 (4.40, N.A.)	90	51 (56.7)	39 (43.3)	8.31 (4.04, 13.14)	1.070 (0.723, 1.584) 0.8088	
FEMALE	27	18 (66.7)	9 (33.3)	4.63 (1.08, 7.16)	33	17 (51.5)	16 (48.5)	7.39 (1.94, 12.88)	0.768 (0.394, 1.497) 0.4421	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Role Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.8078
WHITE	96	52 (54.2)	44 (45.8)	4.76 (3.02, N.A.)	94	53 (56.4)	41 (43.6)	8.31 (4.63, 12.88)	0.943 (0.642, 1.386) 0.7281	
ASIAN	27	14 (51.9)	13 (48.1)	6.74 (1.91, N.A.)	28	14 (50.0)	14 (50.0)	4.63 (3.75, N.A.)	1.034 (0.491, 2.174) 0.9366	
OTHER	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.3194
0	80	38 (47.5)	42 (52.5)	6.74 (4.67, N.A.)	76	42 (55.3)	34 (44.7)	8.31 (4.50, 12.88)	1.133 (0.728, 1.762) 0.6648	
1	44	28 (63.6)	16 (36.4)	4.63 (2.50, 7.16)	45	25 (55.6)	20 (44.4)	5.09 (3.58, 13.14)	0.787 (0.456, 1.359) 0.5090	
2	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	2	1 (50.0)	1 (50.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Role Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.5573
NEVER SMOKED	36	17 (47.2)	19 (52.8)	7.16 (2.50, N.A.)	36	19 (52.8)	17 (47.2)	12.65 (3.75, 16.20)	1.158 (0.601, 2.233) 0.7199	
CURRENT/FORMER	91	50 (54.9)	41 (45.1)	4.73 (3.38, N.A.)	86	48 (55.8)	38 (44.2)	7.39 (4.04, 13.14)	0.909 (0.611, 1.352) 0.5857	
UNKNOWN	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.9989
<10 G/DL	13	7 (53.8)	6 (46.2)	5.78 (0.99, N.A.)	6	3 (50.0)	3 (50.0)	12.65 (1.02, N.A.)	1.334 (0.280, 6.354) 0.6480	
>=10 G/DL	115	61 (53.0)	54 (47.0)	5.45 (4.04, N.A.)	117	65 (55.6)	52 (44.4)	7.39 (4.50, 12.75)	0.993 (0.699, 1.409) 0.9510	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Role Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.4622
<60 ML/MIN	57	31 (54.4)	26 (45.6)	5.78 (2.04, N.A.)	47	29 (61.7)	18 (38.3)	7.39 (3.09, 12.65)	1.153 (0.690, 1.925) 0.9047	
>=60 ML/MIN	71	37 (52.1)	34 (47.9)	5.45 (4.04, N.A.)	75	39 (52.0)	36 (48.0)	8.31 (3.98, N.A.)	0.922 (0.586, 1.450) 0.9131	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Role Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.1940
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	12 (42.9)	16 (57.1)	N.A. (1.87, N.A.)	30	16 (53.3)	14 (46.7)	11.56 (3.98, 16.20)	1.209 (0.563, 2.594) 0.7888	
>60-90	57	30 (52.6)	27 (47.4)	5.82 (3.91, N.A.)	51	30 (58.8)	21 (41.2)	6.93 (2.83, 10.74)	1.209 (0.727, 2.011) 0.5211	
>90-120	38	24 (63.2)	14 (36.8)	3.71 (1.91, 11.73)	40	21 (52.5)	19 (47.5)	11.56 (3.09, N.A.)	0.577 (0.313, 1.063) 0.2474	
>120	5	2 (40.0)	3 (60.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Role Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.6030
URINARY BLADDER	104	54 (51.9)	50 (48.1)	5.55 (3.91, N.A.)	102	57 (55.9)	45 (44.1)	7.03 (3.98, 12.88)	1.041 (0.716, 1.511) 0.7945	
RENAL PELVIS	13	7 (53.8)	6 (46.2)	5.82 (0.99, N.A.)	15	9 (60.0)	6 (40.0)	12.65 (3.75, 13.14)	1.024 (0.372, 2.819) 0.8475	
URETER	11	7 (63.6)	4 (36.4)	4.67 (0.95, N.A.)	6	2 (33.3)	4 (66.7)	N.A. (0.95, N.A.)	0.517 (0.104, 2.586) 0.3482	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.7116
PRESENCE	54	29 (53.7)	25 (46.3)	5.45 (2.83, N.A.)	53	30 (56.6)	23 (43.4)	8.31 (3.58, 13.14)	0.863 (0.514, 1.447) 0.8846	
ABSENCE	74	39 (52.7)	35 (47.3)	5.55 (3.02, N.A.)	70	38 (54.3)	32 (45.7)	7.39 (4.63, 16.20)	1.011 (0.645, 1.585) 0.8996	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Emotional Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	127	53 (41.7)	74 (58.3)	13.14 (7.16, N.A.)	123	45 (36.6)	78 (63.4)	N.A. (15.24, N.A.)	0.777 (0.522, 1.158) 0.2155	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.5048
YES	53	21 (39.6)	32 (60.4)	N.A. (5.32, N.A.)	49	19 (38.8)	30 (61.2)	N.A. (7.39, N.A.)	0.930 (0.499, 1.733) 0.7648	
NO	74	32 (43.2)	42 (56.8)	10.51 (5.55, N.A.)	74	26 (35.1)	48 (64.9)	N.A. (11.07, N.A.)	0.689 (0.409, 1.163) 0.1448	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Emotional Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.5225
RECEIVED NEO-ADJUVANT	53	21 (39.6)	32 (60.4)	N.A. (5.32, N.A.)	49	19 (38.8)	30 (61.2)	N.A. (7.39, N.A.)	0.930 (0.499, 1.733) 0.7648	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	22 (52.4)	20 (47.6)	9.40 (4.07, N.A.)	46	16 (34.8)	30 (65.2)	N.A. (9.66, N.A.)	0.611 (0.320, 1.167) 0.1229	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	9 (29.0)	22 (71.0)	N.A. (7.16, N.A.)	23	9 (39.1)	14 (60.9)	N.A. (4.63, N.A.)	1.083 (0.422, 2.783) 0.9353	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	0	4 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Emotional Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.5728
YES	54	21 (38.9)	33 (61.1)	N.A. (5.32, N.A.)	53	20 (37.7)	33 (62.3)	N.A. (8.61, N.A.)	0.912 (0.493, 1.687) 0.7074	
NO	73	32 (43.8)	41 (56.2)	10.51 (5.52, N.A.)	70	25 (35.7)	45 (64.3)	15.80 (10.35, N.A.)	0.711 (0.420, 1.206) 0.1823	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.5345
N+	56	20 (35.7)	36 (64.3)	N.A. (7.16, N.A.)	51	19 (37.3)	32 (62.7)	15.80 (7.39, N.A.)	0.982 (0.518, 1.863) 0.8062	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	19 (51.4)	18 (48.6)	5.55 (2.99, N.A.)	35	12 (34.3)	23 (65.7)	N.A. (9.66, N.A.)	0.577 (0.279, 1.192) 0.1223	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	14 (41.2)	20 (58.8)	N.A. (6.37, N.A.)	37	14 (37.8)	23 (62.2)	N.A. (8.61, N.A.)	0.882 (0.414, 1.880) 0.7305	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Emotional Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.9316
PT0-2	29	12 (41.4)	17 (58.6)	N.A. (2.96, N.A.)	21	9 (42.9)	12 (57.1)	N.A. (4.17, N.A.)	1.010 (0.425, 2.402) 0.7996	
PT3	73	26 (35.6)	47 (64.4)	N.A. (9.20, N.A.)	78	26 (33.3)	52 (66.7)	N.A. (11.07, N.A.)	0.847 (0.491, 1.461) 0.5206	
PT4A	25	15 (60.0)	10 (40.0)	7.16 (2.92, N.A.)	21	10 (47.6)	11 (52.4)	15.52 (1.87, N.A.)	0.708 (0.309, 1.623) 0.4157	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	0	3 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.3959
< 65	53	25 (47.2)	28 (52.8)	13.14 (4.07, N.A.)	57	25 (43.9)	32 (56.1)	N.A. (3.98, N.A.)	0.989 (0.565, 1.731) 0.7857	
>= 65	74	28 (37.8)	46 (62.2)	N.A. (7.16, N.A.)	66	20 (30.3)	46 (69.7)	N.A. (15.64, N.A.)	0.680 (0.381, 1.212) 0.1249	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Emotional Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.3565
< 65	53	25 (47.2)	28 (52.8)	13.14 (4.07, N.A.)	57	25 (43.9)	32 (56.1)	N.A. (3.98, N.A.)	0.989 (0.565, 1.731) 0.7857	
>= 65 AND < 75	54	20 (37.0)	34 (63.0)	N.A. (6.37, N.A.)	45	10 (22.2)	35 (77.8)	N.A. (15.64, N.A.)	0.512 (0.238, 1.100) 0.0601	
>= 75	20	8 (40.0)	12 (60.0)	N.A. (2.73, N.A.)	21	10 (47.6)	11 (52.4)	11.07 (4.63, N.A.)	0.883 (0.338, 2.307) 0.7721	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Emotional Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.6207
US	21	8 (38.1)	13 (61.9)	N.A. (2.89, N.A.)	14	6 (42.9)	8 (57.1)	8.61 (1.94, N.A.)	1.212 (0.418, 3.511) 0.7218	
EUROPE	61	27 (44.3)	34 (55.7)	13.14 (4.27, N.A.)	65	23 (35.4)	42 (64.6)	N.A. (15.24, N.A.)	0.708 (0.405, 1.236) 0.2179	
ASIA	27	11 (40.7)	16 (59.3)	N.A. (3.71, N.A.)	28	8 (28.6)	20 (71.4)	N.A. (9.66, N.A.)	0.599 (0.240, 1.494) 0.2338	
REST OF WORLD	18	7 (38.9)	11 (61.1)	N.A. (2.92, N.A.)	16	8 (50.0)	8 (50.0)	15.80 (1.94, N.A.)	1.211 (0.422, 3.474) 0.7213	
SEX										0.5975
MALE	100	40 (40.0)	60 (60.0)	N.A. (9.20, N.A.)	90	30 (33.3)	60 (66.7)	N.A. (15.80, N.A.)	0.717 (0.445, 1.154) 0.1744	
FEMALE	27	13 (48.1)	14 (51.9)	13.14 (2.83, N.A.)	33	15 (45.5)	18 (54.5)	15.24 (4.73, N.A.)	0.914 (0.433, 1.927) 0.8269	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Emotional Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.5415
WHITE	95	40 (42.1)	55 (57.9)	13.14 (6.97, N.A.)	94	36 (38.3)	58 (61.7)	15.80 (15.24, N.A.)	0.820 (0.522, 1.288) 0.4023	
ASIAN	27	11 (40.7)	16 (59.3)	N.A. (3.71, N.A.)	28	8 (28.6)	20 (71.4)	N.A. (9.66, N.A.)	0.599 (0.240, 1.494) 0.2338	
OTHER	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.9777
0	79	32 (40.5)	47 (59.5)	N.A. (5.55, N.A.)	76	28 (36.8)	48 (63.2)	15.80 (11.07, N.A.)	0.816 (0.491, 1.356) 0.4306	
1	44	19 (43.2)	25 (56.8)	13.14 (4.70, N.A.)	45	17 (37.8)	28 (62.2)	N.A. (8.05, N.A.)	0.840 (0.435, 1.619) 0.5984	
2	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	2	0	2 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Emotional Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.9620
NEVER SMOKED	36	15 (41.7)	21 (58.3)	N.A. (3.25, N.A.)	36	12 (33.3)	24 (66.7)	N.A. (9.66, N.A.)	0.735 (0.342, 1.579) 0.4412	
CURRENT/FORMER	90	38 (42.2)	52 (57.8)	13.14 (6.37, N.A.)	86	32 (37.2)	54 (62.8)	15.80 (10.35, N.A.)	0.748 (0.466, 1.200) 0.2472	
UNKNOWN	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.5008
<10 G/DL	13	5 (38.5)	8 (61.5)	N.A. (1.91, N.A.)	6	3 (50.0)	3 (50.0)	9.66 (1.02, N.A.)	1.708 (0.380, 7.678) 0.6532	
>=10 G/DL	114	48 (42.1)	66 (57.9)	13.14 (6.97, N.A.)	117	42 (35.9)	75 (64.1)	N.A. (15.24, N.A.)	0.751 (0.496, 1.139) 0.1826	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Emotional Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.2229
<60 ML/MIN	57	21 (36.8)	36 (63.2)	N.A. (6.97, N.A.)	47	20 (42.6)	27 (57.4)	15.80 (6.97, N.A.)	1.117 (0.603, 2.068) 0.8604	
>=60 ML/MIN	70	32 (45.7)	38 (54.3)	11.07 (4.73, N.A.)	75	25 (33.3)	50 (66.7)	N.A. (15.24, N.A.)	0.640 (0.378, 1.082) 0.0853	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Emotional Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.1883
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	15 (53.6)	13 (46.4)	4.73 (2.96, N.A.)	30	9 (30.0)	21 (70.0)	N.A. (8.05, N.A.)	0.439 (0.191, 1.009) 0.0286	
>60-90	57	23 (40.4)	34 (59.6)	N.A. (6.37, N.A.)	51	18 (35.3)	33 (64.7)	N.A. (9.95, N.A.)	0.822 (0.443, 1.527) 0.4993	
>90-120	37	15 (40.5)	22 (59.5)	N.A. (4.24, N.A.)	40	18 (45.0)	22 (55.0)	15.64 (6.97, N.A.)	1.141 (0.574, 2.268) 0.7054	
>120	5	0	5 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Emotional Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.9001
URINARY BLADDER	103	43 (41.7)	60 (58.3)	13.14 (9.20, N.A.)	102	38 (37.3)	64 (62.7)	N.A. (15.24, N.A.)	0.822 (0.531, 1.272) 0.3733	
RENAL PELVIS	13	5 (38.5)	8 (61.5)	N.A. (1.91, N.A.)	15	5 (33.3)	10 (66.7)	N.A. (8.05, N.A.)	0.591 (0.162, 2.147) 0.3428	
URETER	11	5 (45.5)	6 (54.5)	N.A. (2.96, N.A.)	6	2 (33.3)	4 (66.7)	15.80 (0.95, N.A.)	0.416 (0.048, 3.582) 0.3364	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.5583
PRESENCE	54	20 (37.0)	34 (63.0)	N.A. (4.73, N.A.)	53	19 (35.8)	34 (64.2)	N.A. (9.95, N.A.)	0.934 (0.495, 1.762) 0.8229	
ABSENCE	73	33 (45.2)	40 (54.8)	10.51 (6.37, N.A.)	70	26 (37.1)	44 (62.9)	15.80 (9.66, N.A.)	0.693 (0.414, 1.160) 0.1566	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Cognitive Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	127	64 (50.4)	63 (49.6)	8.61 (4.86, N.A.)	123	64 (52.0)	59 (48.0)	7.66 (4.67, 15.77)	1.013 (0.716, 1.433) 0.9017	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.5219
YES	53	25 (47.2)	28 (52.8)	15.64 (4.63, N.A.)	49	27 (55.1)	22 (44.9)	6.93 (3.75, N.A.)	1.164 (0.675, 2.010) 0.5243	
NO	74	39 (52.7)	35 (47.3)	5.52 (4.01, N.A.)	74	37 (50.0)	37 (50.0)	9.26 (3.38, N.A.)	0.926 (0.590, 1.452) 0.7498	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Cognitive Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.7749
RECEIVED NEO-ADJUVANT	53	25 (47.2)	28 (52.8)	15.64 (4.63, N.A.)	49	27 (55.1)	22 (44.9)	6.93 (3.75, N.A.)	1.164 (0.675, 2.010) 0.5243	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	22 (52.4)	20 (47.6)	5.52 (4.01, N.A.)	46	24 (52.2)	22 (47.8)	11.04 (2.86, N.A.)	1.058 (0.591, 1.894) 0.7440	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	17 (54.8)	14 (45.2)	5.49 (1.91, N.A.)	23	12 (52.2)	11 (47.8)	7.62 (1.94, N.A.)	0.774 (0.363, 1.654) 0.4692	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	0	4 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Cognitive Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.4110
YES	54	25 (46.3)	29 (53.7)	15.64 (4.63, N.A.)	53	29 (54.7)	24 (45.3)	6.93 (3.75, N.A.)	1.214 (0.710, 2.076) 0.4537	
NO	73	39 (53.4)	34 (46.6)	5.52 (3.94, 13.14)	70	35 (50.0)	35 (50.0)	9.26 (3.38, N.A.)	0.895 (0.567, 1.413) 0.6498	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.3412
N+	56	25 (44.6)	31 (55.4)	11.24 (3.71, N.A.)	51	21 (41.2)	30 (58.8)	N.A. (5.55, N.A.)	0.839 (0.467, 1.510) 0.5507	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	23 (62.2)	14 (37.8)	4.86 (2.33, 15.64)	35	21 (60.0)	14 (40.0)	5.55 (3.09, 15.93)	0.902 (0.498, 1.634) 0.6862	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	16 (47.1)	18 (52.9)	13.14 (4.63, N.A.)	37	22 (59.5)	15 (40.5)	5.68 (3.09, 15.77)	1.532 (0.803, 2.923) 0.2113	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Cognitive Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.7127
PT0-2	29	18 (62.1)	11 (37.9)	4.63 (1.05, N.A.)	21	13 (61.9)	8 (38.1)	5.55 (2.86, N.A.)	0.825 (0.396, 1.716) 0.6258	
PT3	73	34 (46.6)	39 (53.4)	11.24 (4.86, N.A.)	78	39 (50.0)	39 (50.0)	9.26 (4.63, N.A.)	1.008 (0.636, 1.600) 0.8762	
PT4A	25	12 (48.0)	13 (52.0)	13.14 (2.73, N.A.)	21	11 (52.4)	10 (47.6)	5.68 (1.87, N.A.)	1.297 (0.570, 2.949) 0.5431	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	1 (33.3)	2 (66.7)	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.9407
< 65	53	26 (49.1)	27 (50.9)	11.24 (4.01, N.A.)	57	27 (47.4)	30 (52.6)	15.77 (3.38, N.A.)	1.013 (0.590, 1.739) 0.8677	
>= 65	74	38 (51.4)	36 (48.6)	7.29 (4.40, N.A.)	66	37 (56.1)	29 (43.9)	7.62 (4.57, 12.88)	1.006 (0.639, 1.582) 0.9699	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Cognitive Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.7572
< 65	53	26 (49.1)	27 (50.9)	11.24 (4.01, N.A.)	57	27 (47.4)	30 (52.6)	15.77 (3.38, N.A.)	1.013 (0.590, 1.739) 0.8677	
>= 65 AND < 75	54	27 (50.0)	27 (50.0)	5.52 (3.94, N.A.)	45	23 (51.1)	22 (48.9)	8.38 (3.58, N.A.)	0.898 (0.514, 1.567) 0.7181	
>= 75	20	11 (55.0)	9 (45.0)	7.29 (1.91, N.A.)	21	14 (66.7)	7 (33.3)	5.55 (2.07, 11.04)	1.346 (0.609, 2.976) 0.5030	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Cognitive Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.0901
US	21	12 (57.1)	9 (42.9)	5.32 (1.15, N.A.)	14	5 (35.7)	9 (64.3)	N.A. (3.58, N.A.)	0.487 (0.170, 1.394) 0.1860	
EUROPE	61	28 (45.9)	33 (54.1)	13.14 (5.49, N.A.)	65	37 (56.9)	28 (43.1)	6.60 (3.09, 15.77)	1.345 (0.820, 2.208) 0.2571	
ASIA	27	16 (59.3)	11 (40.7)	4.63 (1.15, N.A.)	28	10 (35.7)	18 (64.3)	N.A. (2.83, N.A.)	0.595 (0.269, 1.316) 0.1373	
REST OF WORLD	18	8 (44.4)	10 (55.6)	9.00 (1.25, N.A.)	16	12 (75.0)	4 (25.0)	3.38 (1.05, 7.16)	1.766 (0.720, 4.335) 0.1362	
SEX										0.6183
MALE	100	47 (47.0)	53 (53.0)	11.24 (5.32, N.A.)	90	47 (52.2)	43 (47.8)	7.62 (4.67, 15.93)	1.061 (0.708, 1.590) 0.7321	
FEMALE	27	17 (63.0)	10 (37.0)	4.86 (1.02, N.A.)	33	17 (51.5)	16 (48.5)	8.38 (2.04, N.A.)	0.900 (0.456, 1.776) 0.7667	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Cognitive Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.1119
WHITE	95	47 (49.5)	48 (50.5)	11.24 (4.86, N.A.)	94	53 (56.4)	41 (43.6)	6.93 (4.17, 15.64)	1.149 (0.774, 1.705) 0.4233	
ASIAN	27	16 (59.3)	11 (40.7)	4.63 (1.15, N.A.)	28	10 (35.7)	18 (64.3)	N.A. (2.83, N.A.)	0.595 (0.269, 1.316) 0.1373	
OTHER	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.6467
0	79	37 (46.8)	42 (53.2)	13.11 (4.86, N.A.)	76	39 (51.3)	37 (48.7)	7.66 (3.75, N.A.)	1.094 (0.695, 1.722) 0.6762	
1	44	25 (56.8)	19 (43.2)	5.52 (2.83, N.A.)	45	23 (51.1)	22 (48.9)	9.26 (3.32, N.A.)	0.926 (0.523, 1.637) 0.6861	
2	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	2	2 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Cognitive Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.8445
NEVER SMOKED	36	17 (47.2)	19 (52.8)	7.49 (2.33, N.A.)	36	16 (44.4)	20 (55.6)	12.88 (2.83, N.A.)	1.006 (0.508, 1.995) 0.9959	
CURRENT/FORMER	90	47 (52.2)	43 (47.8)	8.61 (4.76, 15.64)	86	47 (54.7)	39 (45.3)	7.16 (4.63, 15.77)	0.974 (0.649, 1.460) 0.9286	
UNKNOWN	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.8385
<10 G/DL	13	9 (69.2)	4 (30.8)	7.29 (0.99, N.A.)	6	4 (66.7)	2 (33.3)	6.60 (1.02, N.A.)	1.145 (0.336, 3.899) 0.9561	
>=10 G/DL	114	55 (48.2)	59 (51.8)	11.24 (4.63, N.A.)	117	60 (51.3)	57 (48.7)	7.66 (4.57, 15.93)	1.045 (0.724, 1.507) 0.7880	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Cognitive Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.2728
<60 ML/MIN	57	32 (56.1)	25 (43.9)	7.13 (2.89, 13.11)	47	23 (48.9)	24 (51.1)	9.26 (3.09, N.A.)	0.823 (0.480, 1.410) 0.3705	
>=60 ML/MIN	70	32 (45.7)	38 (54.3)	15.64 (4.76, N.A.)	75	40 (53.3)	35 (46.7)	7.16 (4.63, 15.77)	1.228 (0.769, 1.962) 0.3432	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Cognitive Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.4239
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	16 (57.1)	12 (42.9)	5.52 (2.83, 15.64)	30	13 (43.3)	17 (56.7)	15.77 (3.38, N.A.)	0.698 (0.335, 1.455) 0.3112	
>60-90	57	25 (43.9)	32 (56.1)	N.A. (4.86, N.A.)	51	27 (52.9)	24 (47.1)	6.93 (2.86, N.A.)	1.246 (0.721, 2.155) 0.3112	
>90-120	37	20 (54.1)	17 (45.9)	7.49 (2.83, N.A.)	40	23 (57.5)	17 (42.5)	5.59 (3.32, 15.64)	1.023 (0.561, 1.865) 0.9304	
>120	5	3 (60.0)	2 (40.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Cognitive Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.1887
URINARY BLADDER	103	48 (46.6)	55 (53.4)	13.11 (5.32, N.A.)	102	54 (52.9)	48 (47.1)	7.16 (4.17, 15.77)	1.153 (0.781, 1.702) 0.4245	
RENAL PELVIS	13	10 (76.9)	3 (23.1)	2.37 (0.99, 7.29)	15	8 (53.3)	7 (46.7)	9.26 (1.94, N.A.)	0.402 (0.152, 1.059) 0.0561	
URETER	11	6 (54.5)	5 (45.5)	11.24 (1.02, N.A.)	6	2 (33.3)	4 (66.7)	N.A. (0.95, N.A.)	0.786 (0.151, 4.083) 0.5825	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.5007
PRESENCE	54	28 (51.9)	26 (48.1)	8.61 (3.71, N.A.)	53	26 (49.1)	27 (50.9)	12.88 (4.63, N.A.)	0.852 (0.498, 1.460) 0.6289	
ABSENCE	73	36 (49.3)	37 (50.7)	11.24 (4.40, N.A.)	70	38 (54.3)	32 (45.7)	6.93 (3.38, 15.64)	1.127 (0.714, 1.780) 0.5870	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Social Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	126	52 (41.3)	74 (58.7)	N.A. (7.56, N.A.)	122	55 (45.1)	67 (54.9)	14.06 (6.47, N.A.)	1.063 (0.727, 1.554) 0.5686	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.2668
YES	53	19 (35.8)	34 (64.2)	N.A. (7.43, N.A.)	49	23 (46.9)	26 (53.1)	15.64 (3.58, N.A.)	1.385 (0.754, 2.545) 0.2720	
NO	73	33 (45.2)	40 (54.8)	11.73 (4.76, N.A.)	73	32 (43.8)	41 (56.2)	11.27 (5.55, N.A.)	0.870 (0.533, 1.420) 0.8434	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Social Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.0663
RECEIVED NEO-ADJUVANT	53	19 (35.8)	34 (64.2)	N.A. (7.43, N.A.)	49	23 (46.9)	26 (53.1)	15.64 (3.58, N.A.)	1.385 (0.754, 2.545) 0.2720	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	23 (54.8)	19 (45.2)	8.54 (2.60, N.A.)	46	18 (39.1)	28 (60.9)	N.A. (6.97, N.A.)	0.591 (0.317, 1.103) 0.2214	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	30	10 (33.3)	20 (66.7)	N.A. (4.60, N.A.)	22	14 (63.6)	8 (36.4)	5.52 (3.32, 11.07)	1.945 (0.854, 4.428) 0.0718	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	0	4 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Social Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.4698
YES	54	20 (37.0)	34 (63.0)	N.A. (6.93, N.A.)	53	24 (45.3)	29 (54.7)	15.64 (3.71, N.A.)	1.267 (0.700, 2.296) 0.3926	
NO	72	32 (44.4)	40 (55.6)	11.73 (4.76, N.A.)	69	31 (44.9)	38 (55.1)	11.07 (5.55, N.A.)	0.925 (0.563, 1.519) 0.9742	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.8958
N+	55	17 (30.9)	38 (69.1)	N.A. (11.24, N.A.)	51	19 (37.3)	32 (62.7)	N.A. (6.97, N.A.)	1.019 (0.526, 1.977) 0.5465	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	21 (56.8)	16 (43.2)	7.56 (2.83, N.A.)	34	18 (52.9)	16 (47.1)	6.01 (2.89, N.A.)	0.998 (0.531, 1.875) 0.8035	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	14 (41.2)	20 (58.8)	N.A. (4.60, N.A.)	37	18 (48.6)	19 (51.4)	15.64 (3.32, N.A.)	1.269 (0.630, 2.553) 0.5079	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Social Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.6582
PT0-2	29	11 (37.9)	18 (62.1)	N.A. (6.93, N.A.)	21	10 (47.6)	11 (52.4)	11.27 (3.71, N.A.)	1.361 (0.577, 3.211) 0.4655	
PT3	72	31 (43.1)	41 (56.9)	11.24 (4.76, N.A.)	77	34 (44.2)	43 (55.8)	15.64 (5.55, N.A.)	0.890 (0.546, 1.452) 0.8724	
PT4A	25	10 (40.0)	15 (60.0)	N.A. (3.81, N.A.)	21	9 (42.9)	12 (57.1)	N.A. (1.81, N.A.)	1.188 (0.479, 2.945) 0.5669	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	2 (66.7)	1 (33.3)	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.5398
< 65	53	22 (41.5)	31 (58.5)	N.A. (6.93, N.A.)	56	26 (46.4)	30 (53.6)	N.A. (3.06, N.A.)	1.227 (0.695, 2.167) 0.3717	
>= 65	73	30 (41.1)	43 (58.9)	N.A. (5.55, N.A.)	66	29 (43.9)	37 (56.1)	14.06 (6.47, N.A.)	0.954 (0.571, 1.591) 0.9907	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Social Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.1422
< 65	53	22 (41.5)	31 (58.5)	N.A. (6.93, N.A.)	56	26 (46.4)	30 (53.6)	N.A. (3.06, N.A.)	1.227 (0.695, 2.167) 0.3717	
>= 65 AND < 75	53	24 (45.3)	29 (54.7)	N.A. (4.24, N.A.)	45	17 (37.8)	28 (62.2)	15.64 (7.62, N.A.)	0.692 (0.371, 1.292) 0.3118	
>= 75	20	6 (30.0)	14 (70.0)	N.A. (4.76, N.A.)	21	12 (57.1)	9 (42.9)	6.01 (2.83, N.A.)	2.013 (0.752, 5.392) 0.1272	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Social Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.9529
US	21	6 (28.6)	15 (71.4)	N.A. (4.73, N.A.)	14	5 (35.7)	9 (64.3)	N.A. (3.32, N.A.)	1.099 (0.323, 3.739) 0.6930	
EUROPE	60	27 (45.0)	33 (55.0)	N.A. (5.55, N.A.)	64	32 (50.0)	32 (50.0)	14.06 (3.98, N.A.)	1.122 (0.671, 1.877) 0.4782	
ASIA	27	13 (48.1)	14 (51.9)	7.56 (1.87, N.A.)	28	12 (42.9)	16 (57.1)	11.27 (5.52, N.A.)	0.811 (0.368, 1.784) 0.5946	
REST OF WORLD	18	6 (33.3)	12 (66.7)	N.A. (2.83, N.A.)	16	6 (37.5)	10 (62.5)	N.A. (2.33, N.A.)	1.280 (0.408, 4.014) 0.8055	
SEX										0.1761
MALE	99	36 (36.4)	63 (63.6)	N.A. (11.24, N.A.)	90	41 (45.6)	49 (54.4)	N.A. (5.52, N.A.)	1.204 (0.768, 1.887) 0.2369	
FEMALE	27	16 (59.3)	11 (40.7)	4.63 (1.45, N.A.)	32	14 (43.8)	18 (56.3)	11.27 (3.32, N.A.)	0.690 (0.335, 1.419) 0.3043	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Social Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.5547
WHITE	95	38 (40.0)	57 (60.0)	N.A. (8.44, N.A.)	93	43 (46.2)	50 (53.8)	15.64 (5.52, N.A.)	1.132 (0.731, 1.754) 0.4171	
ASIAN	27	13 (48.1)	14 (51.9)	7.56 (1.87, N.A.)	28	12 (42.9)	16 (57.1)	11.27 (5.52, N.A.)	0.811 (0.368, 1.784) 0.5946	
OTHER	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.3869
0	79	28 (35.4)	51 (64.6)	N.A. (8.54, N.A.)	75	32 (42.7)	43 (57.3)	15.64 (5.52, N.A.)	1.212 (0.728, 2.016) 0.3492	
1	44	23 (52.3)	21 (47.7)	8.44 (2.50, N.A.)	45	21 (46.7)	24 (53.3)	9.72 (4.63, N.A.)	0.815 (0.450, 1.476) 0.6539	
2	3	1 (33.3)	2 (66.7)	N.M.E.	2	2 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Social Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.4534
NEVER SMOKED	36	11 (30.6)	25 (69.4)	N.A. (4.76, N.A.)	36	13 (36.1)	23 (63.9)	15.64 (6.01, N.A.)	1.302 (0.582, 2.915) 0.6834	
CURRENT/FORMER	89	41 (46.1)	48 (53.9)	11.24 (6.37, N.A.)	85	41 (48.2)	44 (51.8)	9.72 (4.63, N.A.)	0.943 (0.609, 1.460) 0.8172	
UNKNOWN	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.3220
<10 G/DL	13	6 (46.2)	7 (53.8)	N.A. (2.99, N.A.)	6	4 (66.7)	2 (33.3)	2.86 (1.02, N.A.)	2.659 (0.612, 11.565) 0.1111	
>=10 G/DL	113	46 (40.7)	67 (59.3)	N.A. (7.43, N.A.)	116	51 (44.0)	65 (56.0)	15.64 (6.97, N.A.)	1.039 (0.697, 1.549) 0.7388	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Social Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.0804
<60 ML/MIN	57	21 (36.8)	36 (63.2)	N.A. (6.93, N.A.)	46	25 (54.3)	21 (45.7)	6.97 (2.89, N.A.)	1.554 (0.869, 2.778) 0.1216	
>=60 ML/MIN	69	31 (44.9)	38 (55.1)	11.73 (4.73, N.A.)	75	29 (38.7)	46 (61.3)	N.A. (7.62, N.A.)	0.781 (0.469, 1.299) 0.5167	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Social Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.4248
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	27	15 (55.6)	12 (44.4)	4.73 (1.87, N.A.)	29	12 (41.4)	17 (58.6)	N.A. (4.63, N.A.)	0.661 (0.308, 1.419) 0.2262	
>60-90	57	23 (40.4)	34 (59.6)	N.A. (6.37, N.A.)	51	22 (43.1)	29 (56.9)	N.A. (3.75, N.A.)	1.160 (0.646, 2.083) 0.6652	
>90-120	37	12 (32.4)	25 (67.6)	N.A. (11.73, N.A.)	40	20 (50.0)	20 (50.0)	11.27 (3.32, N.A.)	1.289 (0.611, 2.717) 0.1374	
>120	5	2 (40.0)	3 (60.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Social Functioning Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.4055
URINARY BLADDER	102	40 (39.2)	62 (60.8)	N.A. (8.44, N.A.)	101	48 (47.5)	53 (52.5)	11.27 (5.52, N.A.)	1.187 (0.778, 1.811) 0.2158	
RENAL PELVIS	13	6 (46.2)	7 (53.8)	N.A. (1.05, N.A.)	15	6 (40.0)	9 (60.0)	N.A. (2.83, N.A.)	0.778 (0.247, 2.446) 0.4289	
URETER	11	6 (54.5)	5 (45.5)	7.56 (0.95, N.A.)	6	1 (16.7)	5 (83.3)	N.A. (0.95, N.A.)	0.300 (0.035, 2.606) 0.1752	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.1178
PRESENCE	54	18 (33.3)	36 (66.7)	N.A. (11.73, N.A.)	52	27 (51.9)	25 (48.1)	9.72 (4.50, N.A.)	1.449 (0.785, 2.675) 0.0502	
ABSENCE	72	34 (47.2)	38 (52.8)	8.54 (4.24, N.A.)	70	28 (40.0)	42 (60.0)	N.A. (5.52, N.A.)	0.817 (0.495, 1.349) 0.3602	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Global Health Status (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	127	64 (50.4)	63 (49.6)	10.51 (5.59, N.A.)	123	57 (46.3)	66 (53.7)	9.95 (6.93, N.A.)	0.957 (0.669, 1.369) 0.4678	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.9497
YES	53	26 (49.1)	27 (50.9)	12.91 (4.01, N.A.)	49	23 (46.9)	26 (53.1)	13.17 (6.60, N.A.)	0.923 (0.526, 1.619) 0.6498	
NO	74	38 (51.4)	36 (48.6)	10.51 (3.29, N.A.)	74	34 (45.9)	40 (54.1)	9.95 (4.67, N.A.)	0.953 (0.599, 1.516) 0.5333	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Global Health Status (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.8777
RECEIVED NEO-ADJUVANT	53	26 (49.1)	27 (50.9)	12.91 (4.01, N.A.)	49	23 (46.9)	26 (53.1)	13.17 (6.60, N.A.)	0.923 (0.526, 1.619) 0.6498	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	19 (45.2)	23 (54.8)	12.16 (2.83, N.A.)	46	23 (50.0)	23 (50.0)	8.28 (2.46, N.A.)	1.128 (0.612, 2.078) 0.6284	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	18 (58.1)	13 (41.9)	5.59 (1.91, N.A.)	23	11 (47.8)	12 (52.2)	9.23 (2.10, N.A.)	0.842 (0.388, 1.829) 0.3540	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	0	4 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Global Health Status (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.9555
YES	54	26 (48.1)	28 (51.9)	12.91 (5.19, N.A.)	53	25 (47.2)	28 (52.8)	13.17 (6.47, N.A.)	0.955 (0.551, 1.654) 0.7423	
NO	73	38 (52.1)	35 (47.9)	7.62 (2.83, N.A.)	70	32 (45.7)	38 (54.3)	9.23 (4.67, N.A.)	0.934 (0.583, 1.498) 0.4708	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.7380
N+	56	30 (53.6)	26 (46.4)	7.16 (5.49, 12.91)	51	21 (41.2)	30 (58.8)	N.A. (5.13, N.A.)	0.833 (0.475, 1.462) 0.3731	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	18 (48.6)	19 (51.4)	11.73 (2.79, N.A.)	35	15 (42.9)	20 (57.1)	14.49 (8.28, N.A.)	1.081 (0.541, 2.163) 0.5764	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	16 (47.1)	18 (52.9)	7.62 (3.02, N.A.)	37	21 (56.8)	16 (43.2)	6.93 (3.78, N.A.)	1.104 (0.576, 2.116) 0.7587	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Global Health Status (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.2635
PT0-2	29	14 (48.3)	15 (51.7)	12.16 (5.49, N.A.)	21	8 (38.1)	13 (61.9)	N.A. (4.67, N.A.)	0.814 (0.340, 1.951) 0.5714	
PT3	73	33 (45.2)	40 (54.8)	11.24 (6.18, N.A.)	78	40 (51.3)	38 (48.7)	8.34 (5.13, N.A.)	1.196 (0.753, 1.899) 0.6722	
PT4A	25	17 (68.0)	8 (32.0)	2.83 (1.87, 7.16)	21	9 (42.9)	12 (57.1)	N.A. (1.94, N.A.)	0.602 (0.266, 1.365) 0.1281	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	0	3 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.1296
< 65	53	22 (41.5)	31 (58.5)	N.A. (6.77, N.A.)	57	28 (49.1)	29 (50.9)	13.17 (4.76, N.A.)	1.351 (0.772, 2.363) 0.2519	
>= 65	74	42 (56.8)	32 (43.2)	5.59 (2.83, 12.16)	66	29 (43.9)	37 (56.1)	9.95 (6.60, N.A.)	0.772 (0.478, 1.246) 0.0456	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Global Health Status (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.2982
< 65	53	22 (41.5)	31 (58.5)	N.A. (6.77, N.A.)	57	28 (49.1)	29 (50.9)	13.17 (4.76, N.A.)	1.351 (0.772, 2.363) 0.2519	
>= 65 AND < 75	54	29 (53.7)	25 (46.3)	5.19 (2.14, N.A.)	45	18 (40.0)	27 (60.0)	N.A. (6.47, N.A.)	0.697 (0.383, 1.269) 0.0573	
>= 75	20	13 (65.0)	7 (35.0)	5.59 (1.05, 12.91)	21	11 (52.4)	10 (47.6)	9.23 (1.15, N.A.)	0.852 (0.380, 1.908) 0.3779	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Global Health Status (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.5506
US	21	8 (38.1)	13 (61.9)	N.A. (2.83, N.A.)	14	6 (42.9)	8 (57.1)	6.97 (3.32, N.A.)	0.927 (0.313, 2.752) 0.7837	
EUROPE	61	36 (59.0)	25 (41.0)	6.97 (4.01, 12.91)	65	33 (50.8)	32 (49.2)	8.38 (5.13, N.A.)	1.092 (0.669, 1.781) 0.5399	
ASIA	27	9 (33.3)	18 (66.7)	N.A. (1.91, N.A.)	28	11 (39.3)	17 (60.7)	13.17 (4.67, N.A.)	0.823 (0.332, 2.038) 0.8800	
REST OF WORLD	18	11 (61.1)	7 (38.9)	3.75 (1.45, N.A.)	16	7 (43.8)	9 (56.3)	N.A. (1.87, N.A.)	0.657 (0.253, 1.709) 0.2718	
SEX										0.0467*
MALE	100	52 (52.0)	48 (48.0)	10.51 (5.19, N.A.)	90	37 (41.1)	53 (58.9)	N.A. (8.38, N.A.)	0.767 (0.502, 1.172) 0.0901	
FEMALE	27	12 (44.4)	15 (55.6)	N.A. (3.71, N.A.)	33	20 (60.6)	13 (39.4)	5.13 (2.04, 8.28)	1.752 (0.851, 3.606) 0.1611	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Global Health Status (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.8337
WHITE	95	52 (54.7)	43 (45.3)	7.16 (4.01, 12.91)	94	45 (47.9)	49 (52.1)	9.95 (6.47, N.A.)	0.985 (0.658, 1.474) 0.3970	
ASIAN	27	9 (33.3)	18 (66.7)	N.A. (1.91, N.A.)	28	11 (39.3)	17 (60.7)	13.17 (4.67, N.A.)	0.823 (0.332, 2.038) 0.8800	
OTHER	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.2019
0	79	35 (44.3)	44 (55.7)	12.91 (5.72, N.A.)	76	38 (50.0)	38 (50.0)	9.23 (6.83, N.A.)	1.224 (0.773, 1.941) 0.6742	
1	44	25 (56.8)	19 (43.2)	6.97 (3.29, 12.91)	45	19 (42.2)	26 (57.8)	N.A. (3.71, N.A.)	0.743 (0.409, 1.350) 0.2598	
2	4	4 (100.0)	0	N.M.E.	2	0	2 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Global Health Status (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.0053*
NEVER SMOKED	36	11 (30.6)	25 (69.4)	N.A. (10.51, N.A.)	36	20 (55.6)	16 (44.4)	6.97 (3.78, 13.17)	2.461 (1.168, 5.188) 0.0214	
CURRENT/FORMER	90	52 (57.8)	38 (42.2)	6.18 (3.71, 11.73)	86	37 (43.0)	49 (57.0)	N.A. (6.93, N.A.)	0.698 (0.457, 1.067) 0.0349	
UNKNOWN	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.6613
<10 G/DL	13	6 (46.2)	7 (53.8)	N.A. (1.87, N.A.)	6	2 (33.3)	4 (66.7)	N.A. (1.02, N.A.)	1.162 (0.198, 6.831) 0.6952	
>=10 G/DL	114	58 (50.9)	56 (49.1)	7.62 (5.49, N.A.)	117	55 (47.0)	62 (53.0)	9.95 (6.83, N.A.)	0.978 (0.675, 1.415) 0.5038	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Global Health Status (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.6422
<60 ML/MIN	57	29 (50.9)	28 (49.1)	7.16 (3.29, N.A.)	47	21 (44.7)	26 (55.3)	14.49 (5.55, N.A.)	1.091 (0.606, 1.966) 0.3611	
>=60 ML/MIN	70	35 (50.0)	35 (50.0)	11.73 (5.19, N.A.)	75	35 (46.7)	40 (53.3)	8.38 (6.60, N.A.)	0.904 (0.565, 1.447) 0.8093	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Global Health Status (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.7784
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	11 (39.3)	17 (60.7)	N.A. (1.91, N.A.)	30	13 (43.3)	17 (56.7)	N.A. (2.79, N.A.)	1.119 (0.500, 2.502) 0.8630	
>60-90	57	29 (50.9)	28 (49.1)	11.24 (5.49, N.A.)	51	22 (43.1)	29 (56.9)	13.17 (8.28, N.A.)	0.885 (0.503, 1.555) 0.3712	
>90-120	37	22 (59.5)	15 (40.5)	7.16 (3.29, N.A.)	40	22 (55.0)	18 (45.0)	6.93 (3.65, N.A.)	0.802 (0.442, 1.455) 0.7394	
>120	5	2 (40.0)	3 (60.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Global Health Status (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.5174
URINARY BLADDER	103	54 (52.4)	49 (47.6)	7.62 (5.19, N.A.)	102	47 (46.1)	55 (53.9)	14.49 (6.60, N.A.)	0.882 (0.596, 1.304) 0.3809	
RENAL PELVIS	13	5 (38.5)	8 (61.5)	N.A. (1.15, N.A.)	15	7 (46.7)	8 (53.3)	9.23 (4.60, N.A.)	1.064 (0.334, 3.391) 0.9000	
URETER	11	5 (45.5)	6 (54.5)	11.24 (0.99, N.A.)	6	3 (50.0)	3 (50.0)	13.17 (0.95, N.A.)	2.021 (0.409, 9.984) 0.8771	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.0312*
PRESENCE	54	21 (38.9)	33 (61.1)	N.A. (6.87, N.A.)	53	26 (49.1)	27 (50.9)	9.23 (5.13, N.A.)	1.578 (0.882, 2.825) 0.3038	
ABSENCE	73	43 (58.9)	30 (41.1)	6.18 (3.29, 11.24)	70	31 (44.3)	39 (55.7)	14.49 (6.47, N.A.)	0.672 (0.423, 1.067) 0.0530	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Fatigue Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	128	80 (62.5)	48 (37.5)	3.78 (2.50, 5.19)	123	77 (62.6)	46 (37.4)	4.90 (2.04, 7.39)	1.019 (0.744, 1.396) 0.8484	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.4110
YES	54	33 (61.1)	21 (38.9)	3.94 (1.97, 9.20)	49	33 (67.3)	16 (32.7)	3.58 (1.02, 6.60)	1.130 (0.696, 1.835) 0.6911	
NO	74	47 (63.5)	27 (36.5)	3.71 (1.91, 5.59)	74	44 (59.5)	30 (40.5)	5.65 (2.04, 12.88)	0.910 (0.601, 1.378) 0.4660	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Fatigue Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.7376
RECEIVED NEO-ADJUVANT	54	33 (61.1)	21 (38.9)	3.94 (1.97, 9.20)	49	33 (67.3)	16 (32.7)	3.58 (1.02, 6.60)	1.130 (0.696, 1.835) 0.6911	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	28 (66.7)	14 (33.3)	3.75 (1.87, 7.39)	46	27 (58.7)	19 (41.3)	5.75 (1.84, N.A.)	0.924 (0.544, 1.570) 0.6145	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	19 (61.3)	12 (38.7)	2.83 (1.87, 9.26)	23	17 (73.9)	6 (26.1)	3.98 (1.97, 9.26)	0.900 (0.454, 1.785) 0.8251	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	0	4 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Fatigue Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.2975
YES	55	33 (60.0)	22 (40.0)	3.94 (1.97, 9.20)	53	36 (67.9)	17 (32.1)	3.58 (1.02, 6.60)	1.187 (0.738, 1.908) 0.5415	
NO	73	47 (64.4)	26 (35.6)	3.71 (1.91, 4.73)	70	41 (58.6)	29 (41.4)	5.65 (2.04, 12.88)	0.896 (0.589, 1.365) 0.4032	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.8847
N+	57	34 (59.6)	23 (40.4)	3.78 (1.91, 6.93)	51	28 (54.9)	23 (45.1)	5.55 (1.18, N.A.)	0.927 (0.560, 1.536) 0.6290	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	23 (62.2)	14 (37.8)	1.91 (1.87, N.A.)	35	24 (68.6)	11 (31.4)	3.58 (1.08, 11.07)	1.035 (0.579, 1.847) 0.9736	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	23 (67.6)	11 (32.4)	3.94 (2.83, 9.26)	37	25 (67.6)	12 (32.4)	4.90 (1.97, 6.60)	1.104 (0.625, 1.951) 0.8322	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Fatigue Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.5760
PT0-2	29	20 (69.0)	9 (31.0)	2.83 (1.05, 6.93)	21	14 (66.7)	7 (33.3)	3.58 (0.99, N.A.)	0.920 (0.464, 1.825) 0.8119	
PT3	73	45 (61.6)	28 (38.4)	3.94 (1.91, 7.39)	78	49 (62.8)	29 (37.2)	5.55 (2.33, 9.26)	0.988 (0.657, 1.485) 0.7309	
PT4A	25	15 (60.0)	10 (40.0)	3.78 (2.83, N.A.)	21	14 (66.7)	7 (33.3)	1.94 (0.99, N.A.)	1.445 (0.695, 3.006) 0.3088	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	0	3 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.6408
< 65	54	32 (59.3)	22 (40.7)	4.70 (1.97, N.A.)	57	35 (61.4)	22 (38.6)	3.98 (1.18, 16.59)	1.120 (0.693, 1.810) 0.6464	
>= 65	74	48 (64.9)	26 (35.1)	3.02 (1.91, 4.63)	66	42 (63.6)	24 (36.4)	4.90 (2.33, 8.28)	0.977 (0.641, 1.489) 0.4635	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Fatigue Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.0568
< 65	54	32 (59.3)	22 (40.7)	4.70 (1.97, N.A.)	57	35 (61.4)	22 (38.6)	3.98 (1.18, 16.59)	1.120 (0.693, 1.810) 0.6464	
>= 65 AND < 75	54	36 (66.7)	18 (33.3)	3.02 (1.91, 4.24)	45	24 (53.3)	21 (46.7)	6.60 (3.32, 16.43)	0.649 (0.382, 1.104) 0.0378	
>= 75	20	12 (60.0)	8 (40.0)	3.75 (1.02, N.A.)	21	18 (85.7)	3 (14.3)	2.04 (0.99, 8.28)	1.990 (0.944, 4.197) 0.1297	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Fatigue Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.0177*
US	21	15 (71.4)	6 (28.6)	2.83 (1.02, 7.13)	14	9 (64.3)	5 (35.7)	3.32 (0.99, N.A.)	0.815 (0.345, 1.925) 0.8578	
EUROPE	62	41 (66.1)	21 (33.9)	3.02 (1.97, 4.63)	65	45 (69.2)	20 (30.8)	2.83 (1.84, 5.85)	1.137 (0.738, 1.751) 0.8815	
ASIA	27	17 (63.0)	10 (37.0)	3.78 (1.84, N.A.)	28	10 (35.7)	18 (64.3)	N.A. (8.28, N.A.)	0.404 (0.182, 0.896) 0.0327	
REST OF WORLD	18	7 (38.9)	11 (61.1)	N.A. (1.45, N.A.)	16	13 (81.3)	3 (18.8)	1.87 (0.99, 5.55)	2.918 (1.153, 7.384) 0.0220	
SEX										0.5855
MALE	101	60 (59.4)	41 (40.6)	4.24 (2.83, 7.39)	90	54 (60.0)	36 (40.0)	4.63 (1.94, 12.88)	1.049 (0.724, 1.518) 0.9750	
FEMALE	27	20 (74.1)	7 (25.9)	1.87 (1.02, 4.63)	33	23 (69.7)	10 (30.3)	5.09 (1.94, 6.60)	0.818 (0.446, 1.501) 0.4240	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Fatigue Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.0242*
WHITE	96	61 (63.5)	35 (36.5)	3.02 (1.97, 4.73)	94	66 (70.2)	28 (29.8)	2.56 (1.84, 5.55)	1.199 (0.844, 1.702) 0.4650	
ASIAN	27	17 (63.0)	10 (37.0)	3.78 (1.84, N.A.)	28	10 (35.7)	18 (64.3)	N.A. (8.28, N.A.)	0.404 (0.182, 0.896) 0.0327	
OTHER	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.9187
0	80	51 (63.8)	29 (36.3)	3.94 (1.97, 6.93)	76	49 (64.5)	27 (35.5)	4.90 (1.91, 7.39)	1.024 (0.691, 1.519) 0.9595	
1	44	27 (61.4)	17 (38.6)	2.96 (1.45, N.A.)	45	27 (60.0)	18 (40.0)	4.63 (1.87, 12.88)	1.117 (0.648, 1.926) 0.8856	
2	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	2	1 (50.0)	1 (50.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Fatigue Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.8014
NEVER SMOKED	36	19 (52.8)	17 (47.2)	4.70 (1.91, N.A.)	36	20 (55.6)	16 (44.4)	6.60 (2.96, N.A.)	1.121 (0.596, 2.109) 0.9228	
CURRENT/FORMER	91	60 (65.9)	31 (34.1)	3.71 (1.97, 4.73)	86	56 (65.1)	30 (34.9)	2.79 (1.87, 7.39)	0.991 (0.687, 1.429) 0.8020	
UNKNOWN	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.0181*
<10 G/DL	13	3 (23.1)	10 (76.9)	N.A. (1.87, N.A.)	6	5 (83.3)	1 (16.7)	1.49 (0.95, 8.28)	4.289 (0.920, 20.000) 0.0117	
>=10 G/DL	115	77 (67.0)	38 (33.0)	3.02 (1.97, 4.67)	117	72 (61.5)	45 (38.5)	5.09 (2.79, 9.26)	0.907 (0.655, 1.255) 0.3028	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Fatigue Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.2098
<60 ML/MIN	57	31 (54.4)	26 (45.6)	5.59 (1.91, N.A.)	47	31 (66.0)	16 (34.0)	5.55 (2.04, 11.56)	1.314 (0.792, 2.182) 0.5521	
>=60 ML/MIN	71	49 (69.0)	22 (31.0)	2.86 (1.91, 4.70)	75	45 (60.0)	30 (40.0)	3.58 (1.87, 12.88)	0.855 (0.570, 1.284) 0.4051	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Fatigue Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.9326
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	14 (50.0)	14 (50.0)	4.73 (1.87, N.A.)	30	18 (60.0)	12 (40.0)	5.55 (2.04, N.A.)	1.087 (0.539, 2.193) 0.7713	
>60-90	57	37 (64.9)	20 (35.1)	2.86 (1.91, 7.39)	51	32 (62.7)	19 (37.3)	5.09 (1.84, 12.88)	0.948 (0.585, 1.538) 0.6704	
>90-120	38	26 (68.4)	12 (31.6)	3.78 (1.91, 7.13)	40	26 (65.0)	14 (35.0)	2.83 (1.05, 11.56)	0.999 (0.578, 1.727) 0.9682	
>120	5	3 (60.0)	2 (40.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Fatigue Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.6358
URINARY BLADDER	104	63 (60.6)	41 (39.4)	3.94 (2.83, 6.93)	102	61 (59.8)	41 (40.2)	5.09 (1.94, 11.56)	1.037 (0.728, 1.478) 0.9287	
RENAL PELVIS	13	8 (61.5)	5 (38.5)	4.17 (1.45, N.A.)	15	13 (86.7)	2 (13.3)	2.86 (1.02, 8.28)	1.214 (0.494, 2.983) 0.5298	
URETER	11	9 (81.8)	2 (18.2)	1.91 (0.95, 4.73)	6	3 (50.0)	3 (50.0)	16.43 (0.95, 16.43)	0.551 (0.112, 2.721) 0.1424	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.6347
PRESENCE	54	35 (64.8)	19 (35.2)	4.63 (1.97, 7.13)	53	34 (64.2)	19 (35.8)	2.86 (1.87, 6.60)	1.157 (0.719, 1.860) 0.7486	
ABSENCE	74	45 (60.8)	29 (39.2)	3.02 (1.91, 7.39)	70	43 (61.4)	27 (38.6)	5.55 (2.04, 11.56)	0.915 (0.600, 1.395) 0.5817	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Nausea and Vomiting Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	128	35 (27.3)	93 (72.7)	N.A. (N.A., N.A.)	123	44 (35.8)	79 (64.2)	N.A. (15.41, N.A.)	1.355 (0.869, 2.114) 0.1751	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.1884
YES	54	16 (29.6)	38 (70.4)	N.A. (13.14, N.A.)	49	13 (26.5)	36 (73.5)	N.A. (15.90, N.A.)	0.916 (0.440, 1.906) 0.8112	
NO	74	19 (25.7)	55 (74.3)	N.A. (15.28, N.A.)	74	31 (41.9)	43 (58.1)	N.A. (6.67, N.A.)	1.732 (0.975, 3.075) 0.0646	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Nausea and Vomiting Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.3107
RECEIVED NEO-ADJUVANT	54	16 (29.6)	38 (70.4)	N.A. (13.14, N.A.)	49	13 (26.5)	36 (73.5)	N.A. (15.90, N.A.)	0.916 (0.440, 1.906) 0.8112	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	13 (31.0)	29 (69.0)	N.A. (11.73, N.A.)	46	21 (45.7)	25 (54.3)	11.20 (5.75, N.A.)	1.629 (0.809, 3.282) 0.1967	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	6 (19.4)	25 (80.6)	N.A. (9.26, N.A.)	23	10 (43.5)	13 (56.5)	N.A. (3.32, N.A.)	2.665 (0.903, 7.864) 0.0933	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	0	4 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Nausea and Vomiting Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.1948
YES	55	16 (29.1)	39 (70.9)	N.A. (13.14, N.A.)	53	14 (26.4)	39 (73.6)	N.A. (15.90, N.A.)	0.928 (0.453, 1.903) 0.8555	
NO	73	19 (26.0)	54 (74.0)	N.A. (15.28, N.A.)	70	30 (42.9)	40 (57.1)	15.41 (5.75, N.A.)	1.736 (0.975, 3.090) 0.0635	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.1757
N+	57	19 (33.3)	38 (66.7)	15.28 (9.43, N.A.)	51	16 (31.4)	35 (68.6)	N.A. (15.41, N.A.)	0.857 (0.439, 1.673) 0.6473	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	7 (18.9)	30 (81.1)	N.A. (N.A., N.A.)	35	10 (28.6)	25 (71.4)	N.A. (11.07, N.A.)	1.481 (0.551, 3.979) 0.3988	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	9 (26.5)	25 (73.5)	N.A. (9.26, N.A.)	37	18 (48.6)	19 (51.4)	15.90 (3.32, N.A.)	2.292 (1.022, 5.137) 0.0308	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Nausea and Vomiting Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.3011
PT0-2	29	10 (34.5)	19 (65.5)	N.A. (9.43, N.A.)	21	5 (23.8)	16 (76.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.739 (0.252, 2.165) 0.5490	
PT3	73	18 (24.7)	55 (75.3)	N.A. (15.28, N.A.)	78	27 (34.6)	51 (65.4)	15.90 (11.20, N.A.)	1.359 (0.747, 2.473) 0.3037	
PT4A	25	7 (28.0)	18 (72.0)	N.A. (7.16, N.A.)	21	11 (52.4)	10 (47.6)	8.97 (3.09, N.A.)	2.315 (0.890, 6.022) 0.0875	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	1 (33.3)	2 (66.7)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.3107
< 65	54	21 (38.9)	33 (61.1)	N.A. (9.43, N.A.)	57	24 (42.1)	33 (57.9)	15.90 (8.90, N.A.)	1.071 (0.595, 1.926) 0.8104	
>= 65	74	14 (18.9)	60 (81.1)	N.A. (N.A., N.A.)	66	20 (30.3)	46 (69.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.737 (0.877, 3.442) 0.1071	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Nausea and Vomiting Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.6026
< 65	54	21 (38.9)	33 (61.1)	N.A. (9.43, N.A.)	57	24 (42.1)	33 (57.9)	15.90 (8.90, N.A.)	1.071 (0.595, 1.926) 0.8104	
>= 65 AND < 75	54	10 (18.5)	44 (81.5)	N.A. (N.A., N.A.)	45	13 (28.9)	32 (71.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.719 (0.752, 3.932) 0.1906	
>= 75	20	4 (20.0)	16 (80.0)	N.A. (9.26, N.A.)	21	7 (33.3)	14 (66.7)	N.A. (5.59, N.A.)	1.639 (0.478, 5.619) 0.4173	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Nausea and Vomiting Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.2300
US	21	7 (33.3)	14 (66.7)	N.A. (4.73, N.A.)	14	4 (28.6)	10 (71.4)	N.A. (3.32, N.A.)	0.891 (0.259, 3.059) 0.8560	
EUROPE	62	17 (27.4)	45 (72.6)	N.A. (13.14, N.A.)	65	28 (43.1)	37 (56.9)	15.90 (5.75, N.A.)	1.750 (0.957, 3.199) 0.0691	
ASIA	27	5 (18.5)	22 (81.5)	N.A. (N.A., N.A.)	28	9 (32.1)	19 (67.9)	N.A. (5.59, N.A.)	1.834 (0.613, 5.488) 0.2513	
REST OF WORLD	18	6 (33.3)	12 (66.7)	N.A. (2.83, N.A.)	16	3 (18.8)	13 (81.3)	N.A. (8.90, N.A.)	0.410 (0.093, 1.816) 0.1479	
SEX										0.5222
MALE	101	25 (24.8)	76 (75.2)	N.A. (N.A., N.A.)	90	28 (31.1)	62 (68.9)	N.A. (15.90, N.A.)	1.214 (0.706, 2.087) 0.4798	
FEMALE	27	10 (37.0)	17 (63.0)	N.A. (5.55, N.A.)	33	16 (48.5)	17 (51.5)	4.67 (1.97, N.A.)	1.679 (0.752, 3.750) 0.2421	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Nausea and Vomiting Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.6070
WHITE	96	28 (29.2)	68 (70.8)	N.A. (15.28, N.A.)	94	35 (37.2)	59 (62.8)	15.90 (11.20, N.A.)	1.320 (0.802, 2.170) 0.2708	
ASIAN	27	5 (18.5)	22 (81.5)	N.A. (N.A., N.A.)	28	9 (32.1)	19 (67.9)	N.A. (5.59, N.A.)	1.834 (0.613, 5.488) 0.2513	
OTHER	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.8293
0	80	22 (27.5)	58 (72.5)	N.A. (N.A., N.A.)	76	26 (34.2)	50 (65.8)	15.90 (11.20, N.A.)	1.349 (0.764, 2.382) 0.3011	
1	44	12 (27.3)	32 (72.7)	N.A. (13.14, N.A.)	45	18 (40.0)	27 (60.0)	N.A. (5.82, N.A.)	1.548 (0.745, 3.217) 0.2282	
2	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	2	0	2 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Nausea and Vomiting Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.3597
NEVER SMOKED	36	8 (22.2)	28 (77.8)	N.A. (N.A., N.A.)	36	14 (38.9)	22 (61.1)	N.A. (4.63, N.A.)	1.924 (0.806, 4.595) 0.1331	
CURRENT/FORMER	91	27 (29.7)	64 (70.3)	N.A. (13.14, N.A.)	86	30 (34.9)	56 (65.1)	N.A. (15.41, N.A.)	1.177 (0.699, 1.981) 0.5300	
UNKNOWN	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.1673
<10 G/DL	13	2 (15.4)	11 (84.6)	N.A. (15.28, N.A.)	6	3 (50.0)	3 (50.0)	5.82 (0.95, N.A.)	3.318 (0.544, 20.257) 0.1491	
>=10 G/DL	115	33 (28.7)	82 (71.3)	N.A. (N.A., N.A.)	117	41 (35.0)	76 (65.0)	N.A. (15.41, N.A.)	1.237 (0.782, 1.957) 0.3579	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Nausea and Vomiting Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.4305
<60 ML/MIN	57	15 (26.3)	42 (73.7)	N.A. (N.A., N.A.)	47	20 (42.6)	27 (57.4)	N.A. (4.67, N.A.)	1.762 (0.901, 3.446) 0.0887	
>=60 ML/MIN	71	20 (28.2)	51 (71.8)	N.A. (13.14, N.A.)	75	24 (32.0)	51 (68.0)	N.A. (15.41, N.A.)	1.169 (0.646, 2.117) 0.6048	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Nausea and Vomiting Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.7842
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	5 (17.9)	23 (82.1)	N.A. (N.A., N.A.)	30	9 (30.0)	21 (70.0)	N.A. (11.20, N.A.)	1.663 (0.554, 4.995) 0.3138	
>60-90	57	19 (33.3)	38 (66.7)	N.A. (9.43, N.A.)	51	20 (39.2)	31 (60.8)	15.90 (8.90, N.A.)	1.197 (0.638, 2.246) 0.5763	
>90-120	38	10 (26.3)	28 (73.7)	N.A. (11.73, N.A.)	40	15 (37.5)	25 (62.5)	N.A. (4.67, N.A.)	1.648 (0.736, 3.686) 0.2156	
>120	5	1 (20.0)	4 (80.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Nausea and Vomiting Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.5244
URINARY BLADDER	104	28 (26.9)	76 (73.1)	N.A. (N.A., N.A.)	102	37 (36.3)	65 (63.7)	N.A. (11.20, N.A.)	1.439 (0.880, 2.354) 0.1411	
RENAL PELVIS	13	2 (15.4)	11 (84.6)	N.A. (4.27, N.A.)	15	5 (33.3)	10 (66.7)	N.A. (4.63, N.A.)	2.355 (0.456, 12.148) 0.3496	
URETER	11	5 (45.5)	6 (54.5)	N.A. (0.99, N.A.)	6	2 (33.3)	4 (66.7)	N.A. (1.02, N.A.)	0.607 (0.112, 3.290) 0.5337	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.4870
PRESENCE	54	13 (24.1)	41 (75.9)	N.A. (N.A., N.A.)	53	19 (35.8)	34 (64.2)	15.90 (11.07, N.A.)	1.554 (0.765, 3.158) 0.1839	
ABSENCE	74	22 (29.7)	52 (70.3)	N.A. (13.14, N.A.)	70	25 (35.7)	45 (64.3)	N.A. (8.90, N.A.)	1.189 (0.670, 2.109) 0.5544	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Pain Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	128	81 (63.3)	47 (36.7)	4.76 (3.25, 7.16)	123	67 (54.5)	56 (45.5)	9.69 (5.16, 13.01)	0.754 (0.545, 1.043) 0.0942	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.2271
YES	54	33 (61.1)	21 (38.9)	4.63 (2.83, 9.72)	49	31 (63.3)	18 (36.7)	5.55 (2.83, 15.64)	0.966 (0.591, 1.578) 0.8693	
NO	74	48 (64.9)	26 (35.1)	4.76 (2.83, 7.16)	74	36 (48.6)	38 (51.4)	11.07 (5.52, N.A.)	0.638 (0.413, 0.984) 0.0436	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Pain Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.4659
RECEIVED NEO-ADJUVANT	54	33 (61.1)	21 (38.9)	4.63 (2.83, 9.72)	49	31 (63.3)	18 (36.7)	5.55 (2.83, 15.64)	0.966 (0.591, 1.578) 0.8693	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	27 (64.3)	15 (35.7)	6.08 (2.86, 11.10)	46	20 (43.5)	26 (56.5)	12.88 (7.13, N.A.)	0.561 (0.312, 1.010) 0.0923	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	21 (67.7)	10 (32.3)	2.83 (1.87, 9.26)	23	14 (60.9)	9 (39.1)	9.99 (1.97, N.A.)	0.664 (0.328, 1.346) 0.2726	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Pain Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.2741
YES	55	34 (61.8)	21 (38.2)	4.63 (2.83, 9.72)	53	34 (64.2)	19 (35.8)	5.55 (2.86, 10.94)	0.920 (0.571, 1.481) 0.7201	
NO	73	47 (64.4)	26 (35.6)	4.76 (2.83, 7.16)	70	33 (47.1)	37 (52.9)	11.60 (5.16, N.A.)	0.636 (0.407, 0.994) 0.0489	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.9706
N+	57	36 (63.2)	21 (36.8)	4.63 (2.83, 7.16)	51	28 (54.9)	23 (45.1)	9.99 (4.63, 16.20)	0.722 (0.436, 1.195) 0.1868	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	22 (59.5)	15 (40.5)	5.52 (1.91, N.A.)	35	18 (51.4)	17 (48.6)	8.80 (1.97, N.A.)	0.674 (0.357, 1.273) 0.5459	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	23 (67.6)	11 (32.4)	4.32 (2.79, 9.72)	37	21 (56.8)	16 (43.2)	7.13 (3.71, N.A.)	0.743 (0.410, 1.348) 0.3381	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Pain Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.9879
PT0-2	29	18 (62.1)	11 (37.9)	4.63 (1.05, N.A.)	21	12 (57.1)	9 (42.9)	5.55 (1.97, 16.20)	0.747 (0.352, 1.586) 0.4336	
PT3	73	45 (61.6)	28 (38.4)	4.73 (2.86, 7.16)	78	42 (53.8)	36 (46.2)	8.80 (4.67, 15.64)	0.768 (0.504, 1.171) 0.2299	
PT4A	25	18 (72.0)	7 (28.0)	5.68 (2.83, 9.72)	21	12 (57.1)	9 (42.9)	9.69 (2.86, N.A.)	0.628 (0.296, 1.335) 0.3280	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	1 (33.3)	2 (66.7)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.1551
< 65	54	29 (53.7)	25 (46.3)	6.90 (3.71, N.A.)	57	33 (57.9)	24 (42.1)	8.80 (4.01, 16.20)	1.041 (0.627, 1.728) 0.9000	
>= 65	74	52 (70.3)	22 (29.7)	3.94 (2.79, 7.03)	66	34 (51.5)	32 (48.5)	11.07 (4.50, N.A.)	0.618 (0.400, 0.957) 0.0192	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Pain Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.3292
< 65	54	29 (53.7)	25 (46.3)	6.90 (3.71, N.A.)	57	33 (57.9)	24 (42.1)	8.80 (4.01, 16.20)	1.041 (0.627, 1.728) 0.9000	
>= 65 AND < 75	54	37 (68.5)	17 (31.5)	4.63 (2.76, 7.03)	45	21 (46.7)	24 (53.3)	13.01 (4.67, N.A.)	0.580 (0.338, 0.995) 0.0338	
>= 75	20	15 (75.0)	5 (25.0)	3.83 (1.05, 9.26)	21	13 (61.9)	8 (38.1)	4.90 (2.33, N.A.)	0.715 (0.336, 1.521) 0.2847	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Pain Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.9372
US	21	15 (71.4)	6 (28.6)	3.25 (1.97, 8.48)	14	7 (50.0)	7 (50.0)	5.59 (1.02, N.A.)	0.599 (0.242, 1.481) 0.2504	
EUROPE	62	40 (64.5)	22 (35.5)	4.63 (2.76, 9.63)	65	37 (56.9)	28 (43.1)	9.69 (4.67, 13.01)	0.790 (0.504, 1.236) 0.3053	
ASIA	27	14 (51.9)	13 (48.1)	9.26 (4.01, N.A.)	28	13 (46.4)	15 (53.6)	10.94 (3.71, N.A.)	0.797 (0.372, 1.705) 0.6735	
REST OF WORLD	18	12 (66.7)	6 (33.3)	3.71 (1.05, 7.16)	16	10 (62.5)	6 (37.5)	3.94 (1.87, 16.20)	0.694 (0.291, 1.655) 0.4742	
SEX										0.9898
MALE	101	61 (60.4)	40 (39.6)	5.52 (3.94, 9.26)	90	47 (52.2)	43 (47.8)	10.94 (4.90, N.A.)	0.731 (0.499, 1.072) 0.1349	
FEMALE	27	20 (74.1)	7 (25.9)	2.86 (1.15, 6.08)	33	20 (60.6)	13 (39.4)	5.55 (2.04, 11.60)	0.739 (0.397, 1.376) 0.3421	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Pain Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.7220
WHITE	96	64 (66.7)	32 (33.3)	4.47 (2.83, 6.97)	94	53 (56.4)	41 (43.6)	7.39 (4.67, 15.64)	0.730 (0.506, 1.051) 0.0897	
ASIAN	27	14 (51.9)	13 (48.1)	9.26 (4.01, N.A.)	28	13 (46.4)	15 (53.6)	10.94 (3.71, N.A.)	0.797 (0.372, 1.705) 0.6735	
OTHER	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.9031
0	80	47 (58.8)	33 (41.3)	5.68 (2.96, 9.72)	76	40 (52.6)	36 (47.4)	9.99 (5.52, 16.20)	0.750 (0.490, 1.148) 0.1747	
1	44	30 (68.2)	14 (31.8)	4.01 (2.76, 7.16)	45	25 (55.6)	20 (44.4)	8.28 (2.99, N.A.)	0.773 (0.453, 1.317) 0.3797	
2	4	4 (100.0)	0	N.M.E.	2	2 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Pain Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.1814
NEVER SMOKED	36	21 (58.3)	15 (41.7)	6.97 (2.83, N.A.)	36	22 (61.1)	14 (38.9)	8.80 (3.71, 15.64)	1.040 (0.567, 1.906) 0.8706	
CURRENT/FORMER	91	59 (64.8)	32 (35.2)	4.47 (2.83, 7.03)	86	45 (52.3)	41 (47.7)	9.99 (4.63, N.A.)	0.663 (0.449, 0.978) 0.0393	
UNKNOWN	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.9559
<10 G/DL	13	9 (69.2)	4 (30.8)	4.76 (1.15, N.A.)	6	4 (66.7)	2 (33.3)	8.28 (1.02, N.A.)	0.556 (0.160, 1.935) 0.6030	
>=10 G/DL	115	72 (62.6)	43 (37.4)	4.73 (2.96, 7.16)	117	63 (53.8)	54 (46.2)	9.69 (5.16, 15.64)	0.765 (0.545, 1.073) 0.1207	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Pain Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.9544
<60 ML/MIN	57	35 (61.4)	22 (38.6)	6.90 (2.83, 9.63)	47	25 (53.2)	22 (46.8)	9.99 (3.75, N.A.)	0.746 (0.444, 1.252) 0.1939	
>=60 ML/MIN	71	46 (64.8)	25 (35.2)	4.63 (2.83, 7.03)	75	41 (54.7)	34 (45.3)	8.80 (4.63, 15.64)	0.764 (0.500, 1.167) 0.2133	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Pain Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.2740
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	17 (60.7)	11 (39.3)	4.73 (2.04, N.A.)	30	16 (53.3)	14 (46.7)	11.07 (3.61, 16.20)	0.698 (0.346, 1.408) 0.4880	
>60-90	57	31 (54.4)	26 (45.6)	8.48 (3.71, N.A.)	51	29 (56.9)	22 (43.1)	7.39 (4.67, 13.01)	1.024 (0.616, 1.702) 0.9361	
>90-120	38	31 (81.6)	7 (18.4)	3.48 (2.76, 6.08)	40	22 (55.0)	18 (45.0)	8.28 (2.33, N.A.)	0.544 (0.312, 0.947) 0.0244	
>120	5	2 (40.0)	3 (60.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Pain Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.6925
URINARY BLADDER	104	67 (64.4)	37 (35.6)	4.63 (2.86, 6.97)	102	59 (57.8)	43 (42.2)	6.97 (4.01, 13.01)	0.796 (0.560, 1.130) 0.2198	
RENAL PELVIS	13	8 (61.5)	5 (38.5)	7.16 (1.05, N.A.)	15	6 (40.0)	9 (60.0)	11.07 (7.13, N.A.)	0.524 (0.178, 1.537) 0.1980	
URETER	11	6 (54.5)	5 (45.5)	7.03 (0.99, N.A.)	6	2 (33.3)	4 (66.7)	N.A. (0.95, N.A.)	0.490 (0.087, 2.752) 0.3494	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.8840
PRESENCE	54	35 (64.8)	19 (35.2)	5.19 (2.83, 9.63)	53	29 (54.7)	24 (45.3)	10.64 (4.90, 15.64)	0.730 (0.445, 1.196) 0.2123	
ABSENCE	74	46 (62.2)	28 (37.8)	4.63 (2.86, 7.16)	70	38 (54.3)	32 (45.7)	7.39 (3.61, N.A.)	0.782 (0.509, 1.204) 0.2697	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Dyspnea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	127	43 (33.9)	84 (66.1)	N.A. (12.94, N.A.)	123	51 (41.5)	72 (58.5)	15.93 (8.90, N.A.)	1.227 (0.818, 1.843) 0.3556	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.0556
YES	53	16 (30.2)	37 (69.8)	N.A. (11.01, N.A.)	49	24 (49.0)	25 (51.0)	11.56 (4.04, N.A.)	1.979 (1.048, 3.737) 0.0507	
NO	74	27 (36.5)	47 (63.5)	N.A. (9.79, N.A.)	74	27 (36.5)	47 (63.5)	N.A. (8.90, N.A.)	0.870 (0.510, 1.485) 0.6677	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Dyspnea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.1892
RECEIVED NEO-ADJUVANT	53	16 (30.2)	37 (69.8)	N.A. (11.01, N.A.)	49	24 (49.0)	25 (51.0)	11.56 (4.04, N.A.)	1.979 (1.048, 3.737) 0.0507	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	14 (33.3)	28 (66.7)	N.A. (9.79, N.A.)	46	15 (32.6)	31 (67.4)	N.A. (8.90, N.A.)	0.831 (0.399, 1.730) 0.8088	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	13 (41.9)	18 (58.1)	12.94 (2.83, N.A.)	23	11 (47.8)	12 (52.2)	11.07 (3.09, N.A.)	1.005 (0.445, 2.267) 0.8666	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Dyspnea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.1123
YES	54	16 (29.6)	38 (70.4)	N.A. (11.01, N.A.)	53	24 (45.3)	29 (54.7)	15.93 (4.50, N.A.)	1.832 (0.970, 3.461) 0.1026	
NO	73	27 (37.0)	46 (63.0)	N.A. (9.79, N.A.)	70	27 (38.6)	43 (61.4)	N.A. (8.28, N.A.)	0.917 (0.538, 1.564) 0.8255	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.6085
N+	56	18 (32.1)	38 (67.9)	N.A. (9.66, N.A.)	51	18 (35.3)	33 (64.7)	N.A. (7.23, N.A.)	0.998 (0.517, 1.925) 0.7436	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	15 (40.5)	22 (59.5)	13.14 (5.65, N.A.)	35	17 (48.6)	18 (51.4)	11.07 (4.63, N.A.)	1.236 (0.615, 2.481) 0.6657	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	10 (29.4)	24 (70.6)	N.A. (11.10, N.A.)	37	16 (43.2)	21 (56.8)	N.A. (5.65, N.A.)	1.479 (0.662, 3.305) 0.3869	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Dyspnea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.7568
PT0-2	29	9 (31.0)	20 (69.0)	N.A. (9.66, N.A.)	21	9 (42.9)	12 (57.1)	15.93 (2.86, N.A.)	1.362 (0.538, 3.447) 0.5711	
PT3	72	24 (33.3)	48 (66.7)	N.A. (11.10, N.A.)	78	29 (37.2)	49 (62.8)	N.A. (8.90, N.A.)	1.039 (0.605, 1.785) 0.8830	
PT4A	25	10 (40.0)	15 (60.0)	N.A. (3.02, N.A.)	21	11 (52.4)	10 (47.6)	4.04 (1.87, N.A.)	1.468 (0.620, 3.476) 0.4270	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	2 (66.7)	1 (33.3)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.5617
< 65	53	17 (32.1)	36 (67.9)	N.A. (11.01, N.A.)	57	18 (31.6)	39 (68.4)	N.A. (11.56, N.A.)	1.070 (0.550, 2.082) 0.9476	
>= 65	74	26 (35.1)	48 (64.9)	N.A. (9.63, N.A.)	66	33 (50.0)	33 (50.0)	8.28 (4.63, 15.93)	1.374 (0.821, 2.299) 0.2033	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Dyspnea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.7862
< 65	53	17 (32.1)	36 (67.9)	N.A. (11.01, N.A.)	57	18 (31.6)	39 (68.4)	N.A. (11.56, N.A.)	1.070 (0.550, 2.082) 0.9476	
>= 65 AND < 75	54	17 (31.5)	37 (68.5)	N.A. (12.94, N.A.)	45	20 (44.4)	25 (55.6)	10.91 (4.63, 15.93)	1.291 (0.674, 2.474) 0.3723	
>= 75	20	9 (45.0)	11 (55.0)	9.63 (2.83, N.A.)	21	13 (61.9)	8 (38.1)	6.97 (2.83, 11.07)	1.566 (0.661, 3.708) 0.4304	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Dyspnea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.4989
US	21	8 (38.1)	13 (61.9)	12.94 (5.59, N.A.)	14	7 (50.0)	7 (50.0)	5.85 (1.87, N.A.)	1.466 (0.527, 4.079) 0.4915	
EUROPE	61	24 (39.3)	37 (60.7)	N.A. (9.63, N.A.)	65	29 (44.6)	36 (55.4)	15.93 (7.23, N.A.)	1.130 (0.656, 1.946) 0.7481	
ASIA	27	8 (29.6)	19 (70.4)	N.A. (13.14, N.A.)	28	9 (32.1)	19 (67.9)	N.A. (8.05, N.A.)	0.797 (0.305, 2.080) 0.9715	
REST OF WORLD	18	3 (16.7)	15 (83.3)	N.A. (5.62, N.A.)	16	6 (37.5)	10 (62.5)	N.A. (1.15, N.A.)	3.896 (0.963, 15.757) 0.1624	
SEX										0.7346
MALE	100	33 (33.0)	67 (67.0)	N.A. (12.94, N.A.)	90	37 (41.1)	53 (58.9)	15.93 (9.69, N.A.)	1.177 (0.735, 1.883) 0.5061	
FEMALE	27	10 (37.0)	17 (63.0)	N.A. (1.87, N.A.)	33	14 (42.4)	19 (57.6)	8.28 (3.32, N.A.)	1.207 (0.529, 2.755) 0.6213	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Dyspnea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.3864
WHITE	95	33 (34.7)	62 (65.3)	N.A. (11.01, N.A.)	94	42 (44.7)	52 (55.3)	15.93 (7.23, N.A.)	1.360 (0.860, 2.151) 0.2704	
ASIAN	27	8 (29.6)	19 (70.4)	N.A. (13.14, N.A.)	28	9 (32.1)	19 (67.9)	N.A. (8.05, N.A.)	0.797 (0.305, 2.080) 0.9715	
OTHER	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.3257
0	80	24 (30.0)	56 (70.0)	N.A. (13.14, N.A.)	76	32 (42.1)	44 (57.9)	N.A. (8.90, N.A.)	1.447 (0.852, 2.458) 0.1866	
1	43	17 (39.5)	26 (60.5)	11.10 (5.59, N.A.)	45	18 (40.0)	27 (60.0)	15.93 (6.01, N.A.)	0.966 (0.496, 1.878) 0.9165	
2	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	2	1 (50.0)	1 (50.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Dyspnea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.8390
NEVER SMOKED	36	11 (30.6)	25 (69.4)	N.A. (12.94, N.A.)	36	13 (36.1)	23 (63.9)	N.A. (6.01, N.A.)	1.213 (0.540, 2.727) 0.6767	
CURRENT/FORMER	90	32 (35.6)	58 (64.4)	N.A. (9.79, N.A.)	86	37 (43.0)	49 (57.0)	15.93 (8.05, N.A.)	1.157 (0.720, 1.861) 0.5118	
UNKNOWN	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.3557
<10 G/DL	13	4 (30.8)	9 (69.2)	N.A. (5.62, N.A.)	6	4 (66.7)	2 (33.3)	6.05 (1.02, N.A.)	3.011 (0.641, 14.145) 0.1199	
>=10 G/DL	114	39 (34.2)	75 (65.8)	N.A. (11.10, N.A.)	117	47 (40.2)	70 (59.8)	15.93 (9.69, N.A.)	1.172 (0.766, 1.793) 0.5481	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Dyspnea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.1725
<60 ML/MIN	57	18 (31.6)	39 (68.4)	N.A. (11.10, N.A.)	47	23 (48.9)	24 (51.1)	8.28 (4.63, N.A.)	1.776 (0.956, 3.300) 0.1220	
>=60 ML/MIN	70	25 (35.7)	45 (64.3)	N.A. (9.79, N.A.)	75	27 (36.0)	48 (64.0)	N.A. (9.69, N.A.)	0.964 (0.559, 1.661) 0.9320	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Dyspnea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.9179
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	9 (32.1)	19 (67.9)	N.A. (9.79, N.A.)	30	11 (36.7)	19 (63.3)	15.93 (6.01, N.A.)	1.356 (0.557, 3.301) 0.8299	
>60-90	56	20 (35.7)	36 (64.3)	N.A. (9.63, N.A.)	51	21 (41.2)	30 (58.8)	N.A. (5.65, N.A.)	1.140 (0.617, 2.107) 0.6081	
>90-120	38	14 (36.8)	24 (63.2)	12.94 (9.66, N.A.)	40	19 (47.5)	21 (52.5)	8.28 (4.50, N.A.)	1.319 (0.659, 2.641) 0.4744	
>120	5	0	5 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Dyspnea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.4888
URINARY BLADDER	103	32 (31.1)	71 (68.9)	N.A. (11.10, N.A.)	102	42 (41.2)	60 (58.8)	15.93 (7.39, N.A.)	1.375 (0.867, 2.180) 0.2198	
RENAL PELVIS	13	8 (61.5)	5 (38.5)	12.94 (0.99, N.A.)	15	8 (53.3)	7 (46.7)	9.95 (2.99, N.A.)	0.833 (0.308, 2.249) 0.6753	
URETER	11	3 (27.3)	8 (72.7)	N.A. (1.87, N.A.)	6	1 (16.7)	5 (83.3)	N.A. (1.94, N.A.)	0.520 (0.049, 5.508) 0.6705	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.7600
PRESENCE	54	19 (35.2)	35 (64.8)	N.A. (9.79, N.A.)	53	24 (45.3)	29 (54.7)	11.07 (6.97, 15.93)	1.309 (0.716, 2.393) 0.3739	
ABSENCE	73	24 (32.9)	49 (67.1)	N.A. (11.01, N.A.)	70	27 (38.6)	43 (61.4)	N.A. (7.39, N.A.)	1.152 (0.664, 1.999) 0.6502	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Insomnia Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	128	62 (48.4)	66 (51.6)	11.04 (5.49, N.A.)	123	48 (39.0)	75 (61.0)	N.A. (8.87, N.A.)	0.784 (0.537, 1.144) 0.0866	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.7842
YES	54	27 (50.0)	27 (50.0)	10.61 (4.47, N.A.)	49	19 (38.8)	30 (61.2)	N.A. (8.77, N.A.)	0.837 (0.463, 1.511) 0.2837	
NO	74	35 (47.3)	39 (52.7)	11.04 (3.75, N.A.)	74	29 (39.2)	45 (60.8)	N.A. (7.89, N.A.)	0.752 (0.459, 1.231) 0.1924	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Insomnia Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.6931
RECEIVED NEO-ADJUVANT	54	27 (50.0)	27 (50.0)	10.61 (4.47, N.A.)	49	19 (38.8)	30 (61.2)	N.A. (8.77, N.A.)	0.837 (0.463, 1.511) 0.2837	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	21 (50.0)	21 (50.0)	11.73 (3.75, N.A.)	46	19 (41.3)	27 (58.7)	N.A. (3.38, N.A.)	0.826 (0.444, 1.539) 0.6210	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	14 (45.2)	17 (54.8)	4.67 (1.87, N.A.)	23	8 (34.8)	15 (65.2)	N.A. (7.89, N.A.)	0.528 (0.217, 1.285) 0.0971	
NO NEO-ADJUVANT	0	0	0	N.M.E.	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	N.M.E.	
FOR OTHER REASON NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Insomnia Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.8281
YES	55	28 (50.9)	27 (49.1)	10.61 (4.47, N.A.)	53	20 (37.7)	33 (62.3)	N.A. (8.77, N.A.)	0.749 (0.421, 1.333) 0.1738	
NO	73	34 (46.6)	39 (53.4)	11.73 (4.63, N.A.)	70	28 (40.0)	42 (60.0)	N.A. (7.89, N.A.)	0.813 (0.493, 1.343) 0.2880	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.5670
N+	57	30 (52.6)	27 (47.4)	7.92 (3.94, N.A.)	51	21 (41.2)	30 (58.8)	15.31 (5.55, N.A.)	0.643 (0.367, 1.125) 0.1878	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	17 (45.9)	20 (54.1)	12.91 (1.97, N.A.)	35	13 (37.1)	22 (62.9)	N.A. (5.52, N.A.)	0.725 (0.349, 1.502) 0.3165	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	15 (44.1)	19 (55.9)	N.A. (2.96, N.A.)	37	14 (37.8)	23 (62.2)	N.A. (8.05, N.A.)	1.120 (0.534, 2.352) 0.4888	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Insomnia Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.7225
PT0-2	29	14 (48.3)	15 (51.7)	12.91 (4.67, N.A.)	21	10 (47.6)	11 (52.4)	N.A. (1.87, N.A.)	1.027 (0.449, 2.348) 0.8670	
PT3	73	32 (43.8)	41 (56.2)	15.64 (4.76, N.A.)	78	29 (37.2)	49 (62.8)	N.A. (8.87, N.A.)	0.851 (0.513, 1.413) 0.2260	
PT4A	25	16 (64.0)	9 (36.0)	3.75 (1.87, 10.61)	21	9 (42.9)	12 (57.1)	N.A. (2.07, N.A.)	0.637 (0.277, 1.464) 0.1432	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	0	3 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.9566
< 65	54	25 (46.3)	29 (53.7)	15.64 (5.49, N.A.)	57	20 (35.1)	37 (64.9)	N.A. (8.87, N.A.)	0.799 (0.443, 1.440) 0.2926	
>= 65	74	37 (50.0)	37 (50.0)	10.61 (3.75, N.A.)	66	28 (42.4)	38 (57.6)	11.10 (8.05, N.A.)	0.801 (0.489, 1.311) 0.2117	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Insomnia Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.4761
< 65	54	25 (46.3)	29 (53.7)	15.64 (5.49, N.A.)	57	20 (35.1)	37 (64.9)	N.A. (8.87, N.A.)	0.799 (0.443, 1.440) 0.2926	
>= 65 AND < 75	54	27 (50.0)	27 (50.0)	7.92 (2.96, N.A.)	45	17 (37.8)	28 (62.2)	15.31 (8.05, N.A.)	0.635 (0.346, 1.167) 0.1355	
>= 75	20	10 (50.0)	10 (50.0)	11.73 (1.87, N.A.)	21	11 (52.4)	10 (47.6)	11.07 (4.57, N.A.)	1.518 (0.615, 3.743) 0.9545	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Insomnia Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.4613
US	21	11 (52.4)	10 (47.6)	12.91 (1.94, N.A.)	14	3 (21.4)	11 (78.6)	N.A. (12.75, N.A.)	0.481 (0.131, 1.765) 0.1431	
EUROPE	62	30 (48.4)	32 (51.6)	11.73 (5.49, N.A.)	65	29 (44.6)	36 (55.4)	15.31 (5.55, N.A.)	0.972 (0.583, 1.621) 0.7021	
ASIA	27	14 (51.9)	13 (48.1)	11.04 (1.45, N.A.)	28	9 (32.1)	19 (67.9)	N.A. (8.05, N.A.)	0.526 (0.224, 1.234) 0.0554	
REST OF WORLD	18	7 (38.9)	11 (61.1)	N.A. (1.87, N.A.)	16	7 (43.8)	9 (56.3)	8.77 (3.38, N.A.)	1.139 (0.383, 3.389) 0.9717	
SEX										0.3783
MALE	101	45 (44.6)	56 (55.4)	12.91 (8.34, N.A.)	90	33 (36.7)	57 (63.3)	N.A. (8.87, N.A.)	0.847 (0.539, 1.331) 0.1967	
FEMALE	27	17 (63.0)	10 (37.0)	3.75 (1.45, N.A.)	33	15 (45.5)	18 (54.5)	11.10 (3.81, N.A.)	0.581 (0.288, 1.172) 0.1577	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Insomnia Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.2353
WHITE	96	47 (49.0)	49 (51.0)	11.73 (6.57, N.A.)	94	39 (41.5)	55 (58.5)	N.A. (8.71, N.A.)	0.879 (0.574, 1.346) 0.3218	
ASIAN	27	14 (51.9)	13 (48.1)	11.04 (1.45, N.A.)	28	9 (32.1)	19 (67.9)	N.A. (8.05, N.A.)	0.526 (0.224, 1.234) 0.0554	
OTHER	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.9525
0	80	35 (43.8)	45 (56.3)	12.91 (9.43, N.A.)	76	28 (36.8)	48 (63.2)	N.A. (11.07, N.A.)	0.818 (0.497, 1.345) 0.3430	
1	44	24 (54.5)	20 (45.5)	5.49 (2.76, N.A.)	45	19 (42.2)	26 (57.8)	N.A. (4.63, N.A.)	0.806 (0.439, 1.482) 0.2472	
2	4	3 (75.0)	1 (25.0)	N.M.E.	2	1 (50.0)	1 (50.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Insomnia Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.4077
NEVER SMOKED	36	14 (38.9)	22 (61.1)	N.A. (3.75, N.A.)	36	13 (36.1)	23 (63.9)	N.A. (6.60, N.A.)	1.034 (0.483, 2.212) 0.8262	
CURRENT/FORMER	91	47 (51.6)	44 (48.4)	9.69 (4.47, N.A.)	86	35 (40.7)	51 (59.3)	N.A. (8.05, N.A.)	0.720 (0.464, 1.116) 0.0713	
UNKNOWN	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.4674
<10 G/DL	13	7 (53.8)	6 (46.2)	8.34 (0.95, N.A.)	6	3 (50.0)	3 (50.0)	8.71 (0.95, N.A.)	1.362 (0.326, 5.688) 0.8770	
>=10 G/DL	115	55 (47.8)	60 (52.2)	11.04 (5.49, N.A.)	117	45 (38.5)	72 (61.5)	N.A. (11.07, N.A.)	0.777 (0.523, 1.153) 0.0936	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Insomnia Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.7779
<60 ML/MIN	57	28 (49.1)	29 (50.9)	7.13 (3.29, N.A.)	47	19 (40.4)	28 (59.6)	15.31 (8.77, N.A.)	0.801 (0.439, 1.460) 0.1342	
>=60 ML/MIN	71	34 (47.9)	37 (52.1)	11.73 (7.92, N.A.)	75	28 (37.3)	47 (62.7)	N.A. (7.46, N.A.)	0.732 (0.443, 1.209) 0.2699	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Insomnia Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.2585
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	17 (60.7)	11 (39.3)	3.75 (1.45, 15.64)	30	12 (40.0)	18 (60.0)	N.A. (5.55, N.A.)	0.514 (0.241, 1.093) 0.0413	
>60-90	57	23 (40.4)	34 (59.6)	N.A. (9.43, N.A.)	51	22 (43.1)	29 (56.9)	15.31 (8.71, N.A.)	1.123 (0.625, 2.018) 0.8270	
>90-120	38	20 (52.6)	18 (47.4)	8.34 (4.47, N.A.)	40	14 (35.0)	26 (65.0)	N.A. (6.60, N.A.)	0.678 (0.342, 1.343) 0.1526	
>120	5	2 (40.0)	3 (60.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Insomnia Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.8946
URINARY BLADDER	104	50 (48.1)	54 (51.9)	10.61 (5.49, N.A.)	102	41 (40.2)	61 (59.8)	N.A. (8.77, N.A.)	0.826 (0.547, 1.249) 0.2491	
RENAL PELVIS	13	6 (46.2)	7 (53.8)	11.04 (1.15, N.A.)	15	5 (33.3)	10 (66.7)	N.A. (7.89, N.A.)	0.783 (0.221, 2.772) 0.1639	
URETER	11	6 (54.5)	5 (45.5)	12.91 (0.99, N.A.)	6	2 (33.3)	4 (66.7)	N.A. (0.95, N.A.)	0.542 (0.103, 2.848) 0.4405	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.0715
PRESENCE	54	24 (44.4)	30 (55.6)	15.64 (7.13, N.A.)	53	26 (49.1)	27 (50.9)	8.87 (4.67, N.A.)	1.145 (0.656, 1.998) 0.5142	
ABSENCE	74	38 (51.4)	36 (48.6)	10.61 (3.29, N.A.)	70	22 (31.4)	48 (68.6)	N.A. (15.31, N.A.)	0.545 (0.320, 0.929) 0.0042	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Appetite Loss Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	128	47 (36.7)	81 (63.3)	N.A. (11.73, N.A.)	122	51 (41.8)	71 (58.2)	15.90 (9.23, N.A.)	1.224 (0.822, 1.822) 0.5354	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.7517
YES	54	19 (35.2)	35 (64.8)	N.A. (10.35, N.A.)	49	21 (42.9)	28 (57.1)	15.90 (5.55, N.A.)	1.271 (0.682, 2.369) 0.4655	
NO	74	28 (37.8)	46 (62.2)	N.A. (10.05, N.A.)	73	30 (41.1)	43 (58.9)	16.59 (8.38, N.A.)	1.161 (0.688, 1.957) 0.9450	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Appetite Loss Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.7005
RECEIVED NEO-ADJUVANT	54	19 (35.2)	35 (64.8)	N.A. (10.35, N.A.)	49	21 (42.9)	28 (57.1)	15.90 (5.55, N.A.)	1.271 (0.682, 2.369) 0.4655	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	18 (42.9)	24 (57.1)	N.A. (8.34, N.A.)	46	22 (47.8)	24 (52.2)	8.97 (4.24, N.A.)	1.438 (0.763, 2.709) 0.5435	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	10 (32.3)	21 (67.7)	N.A. (4.17, N.A.)	22	8 (36.4)	14 (63.6)	16.59 (3.98, 16.59)	0.900 (0.337, 2.401) 0.7552	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	0	4 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Appetite Loss Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.8053
YES	55	19 (34.5)	36 (65.5)	N.A. (10.35, N.A.)	53	23 (43.4)	30 (56.6)	15.90 (8.80, 16.59)	1.290 (0.701, 2.376) 0.3979	
NO	73	28 (38.4)	45 (61.6)	N.A. (10.05, N.A.)	69	28 (40.6)	41 (59.4)	N.A. (8.08, N.A.)	1.212 (0.715, 2.054) 0.8833	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.3971
N+	57	23 (40.4)	34 (59.6)	12.16 (8.34, N.A.)	50	18 (36.0)	32 (64.0)	N.A. (8.97, N.A.)	0.883 (0.476, 1.641) 0.5394	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	13 (35.1)	24 (64.9)	N.A. (7.16, N.A.)	35	18 (51.4)	17 (48.6)	11.56 (3.75, 16.59)	1.596 (0.761, 3.344) 0.3240	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	11 (32.4)	23 (67.6)	N.A. (4.63, N.A.)	37	15 (40.5)	22 (59.5)	15.90 (8.08, N.A.)	1.409 (0.645, 3.080) 0.4998	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Appetite Loss Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.8014
PT0-2	29	11 (37.9)	18 (62.1)	13.14 (10.35, N.A.)	21	10 (47.6)	11 (52.4)	15.93 (3.65, N.A.)	1.065 (0.443, 2.561) 0.5846	
PT3	73	29 (39.7)	44 (60.3)	N.A. (7.49, N.A.)	77	33 (42.9)	44 (57.1)	15.90 (8.80, N.A.)	1.122 (0.678, 1.859) 0.9541	
PT4A	25	7 (28.0)	18 (72.0)	N.A. (3.78, N.A.)	21	8 (38.1)	13 (61.9)	N.A. (3.61, N.A.)	1.781 (0.635, 4.994) 0.4825	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	0	3 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.2872
< 65	54	23 (42.6)	31 (57.4)	N.A. (7.66, N.A.)	56	22 (39.3)	34 (60.7)	15.90 (11.56, N.A.)	0.986 (0.547, 1.779) 0.6711	
>= 65	74	24 (32.4)	50 (67.6)	N.A. (11.73, N.A.)	66	29 (43.9)	37 (56.1)	9.26 (8.05, N.A.)	1.505 (0.874, 2.590) 0.2060	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Appetite Loss Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.4885
< 65	54	23 (42.6)	31 (57.4)	N.A. (7.66, N.A.)	56	22 (39.3)	34 (60.7)	15.90 (11.56, N.A.)	0.986 (0.547, 1.779) 0.6711	
>= 65 AND < 75	54	17 (31.5)	37 (68.5)	N.A. (10.05, N.A.)	45	20 (44.4)	25 (55.6)	9.23 (4.47, N.A.)	1.664 (0.868, 3.189) 0.2053	
>= 75	20	7 (35.0)	13 (65.0)	N.A. (7.16, N.A.)	21	9 (42.9)	12 (57.1)	N.A. (2.92, N.A.)	1.216 (0.451, 3.280) 0.6513	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Appetite Loss Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.8818
US	21	10 (47.6)	11 (52.4)	10.35 (1.91, N.A.)	13	6 (46.2)	7 (53.8)	4.01 (1.91, N.A.)	0.859 (0.309, 2.387) 0.9690	
EUROPE	62	24 (38.7)	38 (61.3)	N.A. (10.05, N.A.)	65	31 (47.7)	34 (52.3)	15.90 (8.08, 16.59)	1.339 (0.784, 2.289) 0.3972	
ASIA	27	7 (25.9)	20 (74.1)	N.A. (7.16, N.A.)	28	6 (21.4)	22 (78.6)	N.A. (9.26, N.A.)	0.806 (0.259, 2.502) 0.6253	
REST OF WORLD	18	6 (33.3)	12 (66.7)	N.A. (5.09, N.A.)	16	8 (50.0)	8 (50.0)	4.47 (1.15, N.A.)	1.586 (0.548, 4.589) 0.3055	
SEX										0.0446*
MALE	101	32 (31.7)	69 (68.3)	N.A. (12.16, N.A.)	89	39 (43.8)	50 (56.2)	15.90 (8.80, 16.59)	1.515 (0.946, 2.424) 0.1621	
FEMALE	27	15 (55.6)	12 (44.4)	4.63 (1.87, N.A.)	33	12 (36.4)	21 (63.6)	N.A. (4.24, N.A.)	0.611 (0.285, 1.310) 0.1495	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Appetite Loss Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.5681
WHITE	96	38 (39.6)	58 (60.4)	N.A. (10.35, N.A.)	93	44 (47.3)	49 (52.7)	15.90 (5.55, 16.59)	1.275 (0.825, 1.970) 0.3451	
ASIAN	27	7 (25.9)	20 (74.1)	N.A. (7.16, N.A.)	28	6 (21.4)	22 (78.6)	N.A. (9.26, N.A.)	0.806 (0.259, 2.502) 0.6253	
OTHER	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.0888
0	80	28 (35.0)	52 (65.0)	N.A. (10.35, N.A.)	76	24 (31.6)	52 (68.4)	16.59 (15.90, 16.59)	0.916 (0.530, 1.581) 0.6202	
1	44	17 (38.6)	27 (61.4)	N.A. (7.16, N.A.)	44	25 (56.8)	19 (43.2)	8.97 (3.58, 15.93)	1.907 (1.020, 3.564) 0.1350	
2	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	2	2 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Appetite Loss Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.4393
NEVER SMOKED	36	12 (33.3)	24 (66.7)	N.A. (7.49, N.A.)	35	9 (25.7)	26 (74.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.942 (0.394, 2.253) 0.5597	
CURRENT/FORMER	91	35 (38.5)	56 (61.5)	N.A. (11.24, N.A.)	86	41 (47.7)	45 (52.3)	15.90 (8.08, 16.59)	1.289 (0.820, 2.027) 0.3431	
UNKNOWN	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.1158
<10 G/DL	13	5 (38.5)	8 (61.5)	N.A. (3.25, N.A.)	6	3 (50.0)	3 (50.0)	N.A. (0.95, N.A.)	14.107 (1.425,>99.999) 0.4245	
>=10 G/DL	115	42 (36.5)	73 (63.5)	N.A. (11.73, N.A.)	116	48 (41.4)	68 (58.6)	15.90 (9.23, N.A.)	1.176 (0.776, 1.782) 0.6266	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Appetite Loss Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.8442
<60 ML/MIN	57	17 (29.8)	40 (70.2)	N.A. (12.16, N.A.)	46	17 (37.0)	29 (63.0)	16.59 (9.26, 16.59)	1.230 (0.618, 2.451) 0.8339	
>=60 ML/MIN	71	30 (42.3)	41 (57.7)	13.14 (8.34, N.A.)	75	33 (44.0)	42 (56.0)	15.90 (5.55, N.A.)	1.161 (0.707, 1.907) 0.6959	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Appetite Loss Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.3937
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	7 (25.0)	21 (75.0)	N.A. (7.66, N.A.)	30	12 (40.0)	18 (60.0)	15.93 (8.05, N.A.)	2.045 (0.797, 5.251) 0.3265	
>60-90	57	20 (35.1)	37 (64.9)	N.A. (10.35, N.A.)	51	23 (45.1)	28 (54.9)	15.90 (4.67, 16.59)	1.349 (0.739, 2.462) 0.3805	
>90-120	38	17 (44.7)	21 (55.3)	12.16 (5.09, N.A.)	39	16 (41.0)	23 (59.0)	N.A. (4.01, N.A.)	0.969 (0.489, 1.921) 0.8527	
>120	5	3 (60.0)	2 (40.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Appetite Loss Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.6875
URINARY BLADDER	104	38 (36.5)	66 (63.5)	N.A. (11.73, N.A.)	101	45 (44.6)	56 (55.4)	15.90 (8.38, N.A.)	1.302 (0.844, 2.009) 0.2744	
RENAL PELVIS	13	4 (30.8)	9 (69.2)	N.A. (1.91, N.A.)	15	5 (33.3)	10 (66.7)	N.A. (8.05, N.A.)	0.898 (0.228, 3.540) 0.8369	
URETER	11	5 (45.5)	6 (54.5)	11.24 (0.99, N.A.)	6	1 (16.7)	5 (83.3)	N.A. (2.92, N.A.)	0.366 (0.022, 5.989) 0.2211	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.2166
PRESENCE	54	18 (33.3)	36 (66.7)	N.A. (10.35, N.A.)	53	26 (49.1)	27 (50.9)	15.90 (3.98, N.A.)	1.540 (0.841, 2.821) 0.1690	
ABSENCE	74	29 (39.2)	45 (60.8)	N.A. (7.49, N.A.)	69	25 (36.2)	44 (63.8)	16.59 (9.23, N.A.)	0.949 (0.552, 1.629) 0.5563	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Constipation Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	127	42 (33.1)	85 (66.9)	N.A. (N.A., N.A.)	122	37 (30.3)	85 (69.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.886 (0.569, 1.379) 0.6013	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.8971
YES	53	20 (37.7)	33 (62.3)	N.A. (6.77, N.A.)	49	15 (30.6)	34 (69.4)	N.A. (15.61, N.A.)	0.840 (0.429, 1.644) 0.5692	
NO	74	22 (29.7)	52 (70.3)	N.A. (N.A., N.A.)	73	22 (30.1)	51 (69.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.895 (0.495, 1.619) 0.8619	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Constipation Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.8966
RECEIVED NEO-ADJUVANT	53	20 (37.7)	33 (62.3)	N.A. (6.77, N.A.)	49	15 (30.6)	34 (69.4)	N.A. (15.61, N.A.)	0.840 (0.429, 1.644) 0.5692	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	10 (23.8)	32 (76.2)	N.A. (N.A., N.A.)	45	12 (26.7)	33 (73.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.045 (0.450, 2.427) 0.8241	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	12 (38.7)	19 (61.3)	N.A. (4.17, N.A.)	23	9 (39.1)	14 (60.9)	N.A. (5.55, N.A.)	0.803 (0.338, 1.910) 0.7084	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Constipation Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.6696
YES	54	21 (38.9)	33 (61.1)	N.A. (6.77, N.A.)	53	16 (30.2)	37 (69.8)	N.A. (15.61, N.A.)	0.788 (0.410, 1.514) 0.4454	
NO	73	21 (28.8)	52 (71.2)	N.A. (N.A., N.A.)	69	21 (30.4)	48 (69.6)	N.A. (11.07, N.A.)	0.955 (0.521, 1.751) 0.9911	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.7280
N+	56	17 (30.4)	39 (69.6)	N.A. (13.14, N.A.)	51	12 (23.5)	39 (76.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.701 (0.334, 1.468) 0.3636	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	12 (32.4)	25 (67.6)	N.A. (7.29, N.A.)	35	10 (28.6)	25 (71.4)	N.A. (6.44, N.A.)	0.963 (0.412, 2.248) 0.6644	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	13 (38.2)	21 (61.8)	N.A. (6.37, N.A.)	36	15 (41.7)	21 (58.3)	N.A. (5.55, N.A.)	1.132 (0.534, 2.401) 0.5471	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Constipation Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.2590
PT0-2	29	13 (44.8)	16 (55.2)	N.A. (5.32, N.A.)	21	4 (19.0)	17 (81.0)	N.A. (11.07, N.A.)	0.409 (0.133, 1.257) 0.1085	
PT3	73	23 (31.5)	50 (68.5)	N.A. (7.29, N.A.)	77	25 (32.5)	52 (67.5)	N.A. (15.61, N.A.)	1.028 (0.582, 1.813) 0.9035	
PT4A	25	6 (24.0)	19 (76.0)	N.A. (N.A., N.A.)	21	7 (33.3)	14 (66.7)	N.A. (3.68, N.A.)	1.294 (0.423, 3.952) 0.3991	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	1 (33.3)	2 (66.7)	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.6582
< 65	53	17 (32.1)	36 (67.9)	N.A. (13.14, N.A.)	56	15 (26.8)	41 (73.2)	N.A. (15.61, N.A.)	0.781 (0.390, 1.567) 0.5122	
>= 65	74	25 (33.8)	49 (66.2)	N.A. (7.29, N.A.)	66	22 (33.3)	44 (66.7)	N.A. (7.59, N.A.)	0.979 (0.552, 1.736) 0.9058	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Constipation Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.6587
< 65	53	17 (32.1)	36 (67.9)	N.A. (13.14, N.A.)	56	15 (26.8)	41 (73.2)	N.A. (15.61, N.A.)	0.781 (0.390, 1.567) 0.5122	
>= 65 AND < 75	54	20 (37.0)	34 (63.0)	N.A. (6.37, N.A.)	45	15 (33.3)	30 (66.7)	N.A. (7.23, N.A.)	0.863 (0.441, 1.687) 0.6804	
>= 75	20	5 (25.0)	15 (75.0)	N.A. (7.29, N.A.)	21	7 (33.3)	14 (66.7)	N.A. (6.44, N.A.)	1.563 (0.493, 4.952) 0.5134	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Constipation Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.5990
US	21	8 (38.1)	13 (61.9)	N.A. (4.67, N.A.)	14	2 (14.3)	12 (85.7)	N.A. (15.61, N.A.)	0.318 (0.065, 1.560) 0.1658	
EUROPE	61	21 (34.4)	40 (65.6)	N.A. (9.69, N.A.)	64	20 (31.3)	44 (68.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.930 (0.504, 1.717) 0.7826	
ASIA	27	7 (25.9)	20 (74.1)	N.A. (6.74, N.A.)	28	7 (25.0)	21 (75.0)	N.A. (7.59, N.A.)	0.879 (0.308, 2.508) 0.7420	
REST OF WORLD	18	6 (33.3)	12 (66.7)	N.A. (1.45, N.A.)	16	8 (50.0)	8 (50.0)	5.55 (1.91, N.A.)	1.447 (0.496, 4.224) 0.3762	
SEX										0.8506
MALE	100	31 (31.0)	69 (69.0)	N.A. (N.A., N.A.)	89	27 (30.3)	62 (69.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.907 (0.541, 1.521) 0.8092	
FEMALE	27	11 (40.7)	16 (59.3)	N.A. (4.70, N.A.)	33	10 (30.3)	23 (69.7)	N.A. (5.55, N.A.)	0.846 (0.356, 2.011) 0.5048	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Constipation Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.9843
WHITE	95	35 (36.8)	60 (63.2)	N.A. (9.69, N.A.)	93	29 (31.2)	64 (68.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.845 (0.517, 1.383) 0.4892	
ASIAN	27	7 (25.9)	20 (74.1)	N.A. (6.74, N.A.)	28	7 (25.0)	21 (75.0)	N.A. (7.59, N.A.)	0.879 (0.308, 2.508) 0.7420	
OTHER	4	0	4 (100.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.4242
0	79	26 (32.9)	53 (67.1)	N.A. (9.69, N.A.)	75	20 (26.7)	55 (73.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.773 (0.431, 1.386) 0.4088	
1	44	16 (36.4)	28 (63.6)	N.A. (7.29, N.A.)	45	17 (37.8)	28 (62.2)	N.A. (6.44, N.A.)	1.127 (0.566, 2.244) 0.8240	
2	4	0	4 (100.0)	N.M.E.	2	0	2 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Constipation Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.6677
NEVER SMOKED	36	9 (25.0)	27 (75.0)	N.A. (N.A., N.A.)	36	7 (19.4)	29 (80.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.725 (0.270, 1.950) 0.4999	
CURRENT/FORMER	90	33 (36.7)	57 (63.3)	N.A. (9.69, N.A.)	85	30 (35.3)	55 (64.7)	N.A. (11.07, N.A.)	0.934 (0.569, 1.533) 0.8127	
UNKNOWN	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.6553
<10 G/DL	13	4 (30.8)	9 (69.2)	N.A. (1.91, N.A.)	6	1 (16.7)	5 (83.3)	N.A. (15.61, N.A.)	0.310 (0.029, 3.328) 0.3061	
>=10 G/DL	114	38 (33.3)	76 (66.7)	N.A. (N.A., N.A.)	116	36 (31.0)	80 (69.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.898 (0.569, 1.418) 0.6752	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Constipation Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.2923
<60 ML/MIN	57	19 (33.3)	38 (66.7)	N.A. (7.29, N.A.)	47	18 (38.3)	29 (61.7)	N.A. (6.44, N.A.)	1.175 (0.616, 2.242) 0.7182	
>=60 ML/MIN	70	23 (32.9)	47 (67.1)	N.A. (13.14, N.A.)	74	19 (25.7)	55 (74.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.731 (0.398, 1.344) 0.3803	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Constipation Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.7948
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	8 (28.6)	20 (71.4)	N.A. (7.29, N.A.)	30	10 (33.3)	20 (66.7)	N.A. (5.55, N.A.)	1.249 (0.488, 3.196) 0.7983	
>60-90	57	22 (38.6)	35 (61.4)	N.A. (6.97, N.A.)	50	16 (32.0)	34 (68.0)	N.A. (8.28, N.A.)	0.824 (0.433, 1.570) 0.5625	
>90-120	37	9 (24.3)	28 (75.7)	N.A. (N.A., N.A.)	40	10 (25.0)	30 (75.0)	N.A. (15.61, N.A.)	0.902 (0.364, 2.235) 0.9840	
>120	5	3 (60.0)	2 (40.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Constipation Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.9997
URINARY BLADDER	103	33 (32.0)	70 (68.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	31 (30.7)	70 (69.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.938 (0.574, 1.533) 0.8800	
RENAL PELVIS	13	5 (38.5)	8 (61.5)	7.29 (1.05, N.A.)	15	6 (40.0)	9 (60.0)	N.A. (4.63, N.A.)	0.964 (0.293, 3.166) 0.6753	
URETER	11	4 (36.4)	7 (63.6)	N.A. (1.94, N.A.)	6	0	6 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1133	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.7545
PRESENCE	54	19 (35.2)	35 (64.8)	N.A. (8.31, N.A.)	53	17 (32.1)	36 (67.9)	N.A. (11.07, N.A.)	0.967 (0.502, 1.861) 0.8600	
ABSENCE	73	23 (31.5)	50 (68.5)	N.A. (13.14, N.A.)	69	20 (29.0)	49 (71.0)	N.A. (15.61, N.A.)	0.828 (0.454, 1.509) 0.5794	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Diarrhea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	127	41 (32.3)	86 (67.7)	N.A. (N.A., N.A.)	122	40 (32.8)	82 (67.2)	N.A. (13.83, N.A.)	0.974 (0.630, 1.507) 0.8508	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.7657
YES	53	20 (37.7)	33 (62.3)	N.A. (3.75, N.A.)	49	18 (36.7)	31 (63.3)	N.A. (11.27, N.A.)	0.933 (0.492, 1.766) 0.8608	
NO	74	21 (28.4)	53 (71.6)	N.A. (N.A., N.A.)	73	22 (30.1)	51 (69.9)	N.A. (13.11, N.A.)	1.028 (0.565, 1.872) 0.9677	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Diarrhea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.9439
RECEIVED NEO-ADJUVANT	53	20 (37.7)	33 (62.3)	N.A. (3.75, N.A.)	49	18 (36.7)	31 (63.3)	N.A. (11.27, N.A.)	0.933 (0.492, 1.766) 0.8608	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	11 (26.2)	31 (73.8)	N.A. (N.A., N.A.)	45	13 (28.9)	32 (71.1)	N.A. (10.22, N.A.)	1.100 (0.492, 2.460) 0.7572	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	10 (32.3)	21 (67.7)	N.A. (6.97, N.A.)	23	7 (30.4)	16 (69.6)	N.A. (7.23, N.A.)	1.059 (0.401, 2.798) 0.5669	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Diarrhea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.7817
YES	54	20 (37.0)	34 (63.0)	N.A. (3.75, N.A.)	53	19 (35.8)	34 (64.2)	N.A. (11.27, N.A.)	0.917 (0.488, 1.723) 0.7683	
NO	73	21 (28.8)	52 (71.2)	N.A. (N.A., N.A.)	69	21 (30.4)	48 (69.6)	N.A. (13.11, N.A.)	1.023 (0.558, 1.874) 0.9989	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.5964
N+	56	18 (32.1)	38 (67.9)	N.A. (8.44, N.A.)	51	15 (29.4)	36 (70.6)	N.A. (13.11, N.A.)	0.748 (0.375, 1.490) 0.3926	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	12 (32.4)	25 (67.6)	N.A. (7.16, N.A.)	35	10 (28.6)	25 (71.4)	N.A. (13.83, N.A.)	0.905 (0.388, 2.108) 0.7648	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	11 (32.4)	23 (67.6)	N.A. (7.62, N.A.)	36	15 (41.7)	21 (58.3)	N.A. (4.70, N.A.)	1.324 (0.608, 2.886) 0.4378	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Diarrhea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.0849
PT0-2	29	7 (24.1)	22 (75.9)	N.A. (N.A., N.A.)	21	7 (33.3)	14 (66.7)	N.A. (4.90, N.A.)	1.270 (0.445, 3.628) 0.6499	
PT3	73	27 (37.0)	46 (63.0)	N.A. (7.16, N.A.)	77	21 (27.3)	56 (72.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.651 (0.366, 1.157) 0.1249	
PT4A	25	7 (28.0)	18 (72.0)	N.A. (8.44, N.A.)	21	10 (47.6)	11 (52.4)	11.27 (3.81, N.A.)	2.218 (0.837, 5.875) 0.1447	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	2 (66.7)	1 (33.3)	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.0942
< 65	53	25 (47.2)	28 (52.8)	9.66 (2.83, N.A.)	56	20 (35.7)	36 (64.3)	N.A. (11.27, N.A.)	0.673 (0.373, 1.214) 0.1944	
>= 65	74	16 (21.6)	58 (78.4)	N.A. (N.A., N.A.)	66	20 (30.3)	46 (69.7)	N.A. (13.11, N.A.)	1.413 (0.731, 2.730) 0.3492	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Diarrhea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.2091
< 65	53	25 (47.2)	28 (52.8)	9.66 (2.83, N.A.)	56	20 (35.7)	36 (64.3)	N.A. (11.27, N.A.)	0.673 (0.373, 1.214) 0.1944	
>= 65 AND < 75	54	13 (24.1)	41 (75.9)	N.A. (N.A., N.A.)	45	14 (31.1)	31 (68.9)	N.A. (8.38, N.A.)	1.253 (0.588, 2.669) 0.5174	
>= 75	20	3 (15.0)	17 (85.0)	N.A. (N.A., N.A.)	21	6 (28.6)	15 (71.4)	N.A. (13.11, N.A.)	2.022 (0.501, 8.160) 0.4459	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Diarrhea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.9841
US	21	8 (38.1)	13 (61.9)	N.A. (2.79, N.A.)	14	5 (35.7)	9 (64.3)	N.A. (1.91, N.A.)	0.776 (0.253, 2.378) 0.9630	
EUROPE	61	21 (34.4)	40 (65.6)	N.A. (7.62, N.A.)	64	23 (35.9)	41 (64.1)	N.A. (8.74, N.A.)	0.990 (0.548, 1.790) 0.9577	
ASIA	27	5 (18.5)	22 (81.5)	N.A. (N.A., N.A.)	28	5 (17.9)	23 (82.1)	N.A. (13.83, N.A.)	1.063 (0.302, 3.735) 0.8907	
REST OF WORLD	18	7 (38.9)	11 (61.1)	N.A. (2.60, N.A.)	16	7 (43.8)	9 (56.3)	13.11 (2.99, N.A.)	0.598 (0.177, 2.022) 0.6035	
SEX										0.7511
MALE	100	31 (31.0)	69 (69.0)	N.A. (N.A., N.A.)	89	29 (32.6)	60 (67.4)	N.A. (13.11, N.A.)	0.995 (0.598, 1.654) 0.8705	
FEMALE	27	10 (37.0)	17 (63.0)	N.A. (2.79, N.A.)	33	11 (33.3)	22 (66.7)	N.A. (4.73, N.A.)	0.906 (0.384, 2.138) 0.8306	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Diarrhea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.8084
WHITE	95	34 (35.8)	61 (64.2)	N.A. (8.44, N.A.)	93	35 (37.6)	58 (62.4)	N.A. (11.27, N.A.)	0.966 (0.602, 1.550) 0.9524	
ASIAN	27	5 (18.5)	22 (81.5)	N.A. (N.A., N.A.)	28	5 (17.9)	23 (82.1)	N.A. (13.83, N.A.)	1.063 (0.302, 3.735) 0.8907	
OTHER	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.5610
0	79	26 (32.9)	53 (67.1)	N.A. (9.66, N.A.)	75	26 (34.7)	49 (65.3)	N.A. (13.11, N.A.)	1.014 (0.587, 1.749) 0.9235	
1	44	14 (31.8)	30 (68.2)	N.A. (7.62, N.A.)	45	12 (26.7)	33 (73.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.800 (0.370, 1.731) 0.6443	
2	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	2	2 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Diarrhea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.7821
NEVER SMOKED	36	12 (33.3)	24 (66.7)	N.A. (2.83, N.A.)	36	11 (30.6)	25 (69.4)	N.A. (11.33, N.A.)	0.872 (0.382, 1.993) 0.8210	
CURRENT/FORMER	90	29 (32.2)	61 (67.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	28 (32.9)	57 (67.1)	N.A. (13.11, N.A.)	0.994 (0.591, 1.674) 0.8063	
UNKNOWN	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.6700
<10 G/DL	13	5 (38.5)	8 (61.5)	N.A. (2.10, N.A.)	6	3 (50.0)	3 (50.0)	4.90 (1.91, N.A.)	0.538 (0.125, 2.313) 0.8647	
>=10 G/DL	114	36 (31.6)	78 (68.4)	N.A. (N.A., N.A.)	116	37 (31.9)	79 (68.1)	N.A. (13.83, N.A.)	1.003 (0.633, 1.590) 0.8633	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Diarrhea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.2656
<60 ML/MIN	57	16 (28.1)	41 (71.9)	N.A. (N.A., N.A.)	47	17 (36.2)	30 (63.8)	N.A. (10.22, N.A.)	1.343 (0.677, 2.663) 0.4823	
>=60 ML/MIN	70	25 (35.7)	45 (64.3)	N.A. (8.44, N.A.)	74	23 (31.1)	51 (68.9)	N.A. (13.11, N.A.)	0.801 (0.454, 1.412) 0.4405	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Diarrhea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.4939
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	8 (28.6)	20 (71.4)	N.A. (5.52, N.A.)	30	6 (20.0)	24 (80.0)	N.A. (13.11, N.A.)	0.567 (0.196, 1.641) 0.2891	
>60-90	57	21 (36.8)	36 (63.2)	N.A. (7.16, N.A.)	50	18 (36.0)	32 (64.0)	N.A. (8.38, N.A.)	0.993 (0.528, 1.866) 0.8419	
>90-120	37	12 (32.4)	25 (67.6)	N.A. (8.44, N.A.)	40	16 (40.0)	24 (60.0)	N.A. (4.73, N.A.)	1.320 (0.623, 2.796) 0.4672	
>120	5	0	5 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Diarrhea Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.9453
URINARY BLADDER	103	33 (32.0)	70 (68.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	34 (33.7)	67 (66.3)	N.A. (13.11, N.A.)	1.024 (0.634, 1.654) 0.9332	
RENAL PELVIS	13	2 (15.4)	11 (84.6)	N.A. (7.16, N.A.)	15	3 (20.0)	12 (80.0)	N.A. (11.33, N.A.)	1.005 (0.163, 6.209) 0.9785	
URETER	11	6 (54.5)	5 (45.5)	3.81 (1.08, N.A.)	6	3 (50.0)	3 (50.0)	13.11 (0.99, 13.11)	0.795 (0.193, 3.269) 0.7499	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.2788
PRESENCE	54	20 (37.0)	34 (63.0)	N.A. (7.16, N.A.)	53	16 (30.2)	37 (69.8)	N.A. (13.83, N.A.)	0.778 (0.402, 1.505) 0.4640	
ABSENCE	73	21 (28.8)	52 (71.2)	N.A. (N.A., N.A.)	69	24 (34.8)	45 (65.2)	N.A. (11.27, N.A.)	1.208 (0.671, 2.175) 0.6605	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Financial Difficulties Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	127	35 (27.6)	92 (72.4)	N.A. (N.A., N.A.)	123	32 (26.0)	91 (74.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.880 (0.544, 1.422) 0.6754	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.3062
YES	53	16 (30.2)	37 (69.8)	N.A. (N.A., N.A.)	49	11 (22.4)	38 (77.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.646 (0.300, 1.393) 0.3293	
NO	74	19 (25.7)	55 (74.3)	N.A. (15.47, N.A.)	74	21 (28.4)	53 (71.6)	N.A. (15.67, N.A.)	1.073 (0.576, 1.999) 0.8015	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Financial Difficulties Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.1316
RECEIVED NEO-ADJUVANT	53	16 (30.2)	37 (69.8)	N.A. (N.A., N.A.)	49	11 (22.4)	38 (77.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.646 (0.300, 1.393) 0.3293	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	11 (26.2)	31 (73.8)	N.A. (15.47, N.A.)	46	10 (21.7)	36 (78.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.752 (0.315, 1.792) 0.6514	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	8 (25.8)	23 (74.2)	N.A. (7.16, N.A.)	23	11 (47.8)	12 (52.2)	11.07 (2.76, N.A.)	1.796 (0.689, 4.681) 0.1940	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	0	4 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Financial Difficulties Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.5129
YES	54	16 (29.6)	38 (70.4)	N.A. (N.A., N.A.)	53	13 (24.5)	40 (75.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.733 (0.352, 1.526) 0.4721	
NO	73	19 (26.0)	54 (74.0)	N.A. (13.27, N.A.)	70	19 (27.1)	51 (72.9)	N.A. (15.67, N.A.)	1.001 (0.529, 1.893) 0.9613	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.0388*
N+	56	16 (28.6)	40 (71.4)	N.A. (11.30, N.A.)	51	9 (17.6)	42 (82.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.528 (0.232, 1.198) 0.1297	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	9 (24.3)	28 (75.7)	N.A. (11.73, N.A.)	35	16 (45.7)	19 (54.3)	11.07 (3.38, N.A.)	2.128 (0.937, 4.829) 0.0689	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	10 (29.4)	24 (70.6)	N.A. (N.A., N.A.)	37	7 (18.9)	30 (81.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.612 (0.232, 1.613) 0.3645	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Financial Difficulties Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.0221*
PT0-2	29	10 (34.5)	19 (65.5)	N.A. (5.55, N.A.)	21	4 (19.0)	17 (81.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.487 (0.153, 1.554) 0.2104	
PT3	73	14 (19.2)	59 (80.8)	N.A. (N.A., N.A.)	78	25 (32.1)	53 (67.9)	N.A. (15.67, N.A.)	1.551 (0.802, 2.999) 0.1234	
PT4A	25	11 (44.0)	14 (56.0)	15.47 (4.40, N.A.)	21	2 (9.5)	19 (90.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.173 (0.037, 0.802) 0.0169	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	1 (33.3)	2 (66.7)	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.6503
< 65	53	16 (30.2)	37 (69.8)	N.A. (13.27, N.A.)	57	14 (24.6)	43 (75.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.771 (0.375, 1.584) 0.5486	
>= 65	74	19 (25.7)	55 (74.3)	N.A. (N.A., N.A.)	66	18 (27.3)	48 (72.7)	N.A. (15.67, N.A.)	0.978 (0.512, 1.866) 0.9890	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Financial Difficulties Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.7590
< 65	53	16 (30.2)	37 (69.8)	N.A. (13.27, N.A.)	57	14 (24.6)	43 (75.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.771 (0.375, 1.584) 0.5486	
>= 65 AND < 75	54	13 (24.1)	41 (75.9)	N.A. (N.A., N.A.)	45	10 (22.2)	35 (77.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.807 (0.353, 1.846) 0.6661	
>= 75	20	6 (30.0)	14 (70.0)	N.A. (7.29, N.A.)	21	8 (38.1)	13 (61.9)	15.67 (2.92, N.A.)	1.268 (0.439, 3.665) 0.6597	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Financial Difficulties Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.4583
US	21	5 (23.8)	16 (76.2)	N.A. (5.55, N.A.)	14	1 (7.1)	13 (92.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.267 (0.031, 2.305) 0.1999	
EUROPE	61	21 (34.4)	40 (65.6)	N.A. (11.73, N.A.)	65	19 (29.2)	46 (70.8)	N.A. (15.67, N.A.)	0.785 (0.422, 1.461) 0.4558	
ASIA	27	6 (22.2)	21 (77.8)	N.A. (11.30, N.A.)	28	7 (25.0)	21 (75.0)	N.A. (11.07, N.A.)	1.121 (0.374, 3.357) 0.7662	
REST OF WORLD	18	3 (16.7)	15 (83.3)	N.A. (7.16, N.A.)	16	5 (31.3)	11 (68.8)	N.A. (2.89, N.A.)	1.875 (0.444, 7.924) 0.3241	
SEX										0.3733
MALE	100	26 (26.0)	74 (74.0)	N.A. (N.A., N.A.)	90	25 (27.8)	65 (72.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.998 (0.576, 1.729) 0.9671	
FEMALE	27	9 (33.3)	18 (66.7)	N.A. (7.29, N.A.)	33	7 (21.2)	26 (78.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.591 (0.218, 1.603) 0.3448	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Financial Difficulties Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.5393
WHITE	95	28 (29.5)	67 (70.5)	N.A. (N.A., N.A.)	94	24 (25.5)	70 (74.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.801 (0.464, 1.382) 0.4612	
ASIAN	27	6 (22.2)	21 (77.8)	N.A. (11.30, N.A.)	28	7 (25.0)	21 (75.0)	N.A. (11.07, N.A.)	1.121 (0.374, 3.357) 0.7662	
OTHER	4	1 (25.0)	3 (75.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.4669
0	79	18 (22.8)	61 (77.2)	N.A. (N.A., N.A.)	76	19 (25.0)	57 (75.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.041 (0.546, 1.985) 0.8933	
1	44	15 (34.1)	29 (65.9)	N.A. (11.73, N.A.)	45	12 (26.7)	33 (73.3)	N.A. (15.67, N.A.)	0.694 (0.323, 1.493) 0.5297	
2	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	2	1 (50.0)	1 (50.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Financial Difficulties Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.2045
NEVER SMOKED	36	7 (19.4)	29 (80.6)	N.A. (11.30, N.A.)	36	10 (27.8)	26 (72.2)	N.A. (11.07, N.A.)	1.506 (0.572, 3.968) 0.3875	
CURRENT/FORMER	90	28 (31.1)	62 (68.9)	N.A. (15.47, N.A.)	86	22 (25.6)	64 (74.4)	N.A. (15.67, N.A.)	0.721 (0.412, 1.261) 0.3012	
UNKNOWN	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.7808
<10 G/DL	13	3 (23.1)	10 (76.9)	N.A. (4.57, N.A.)	6	1 (16.7)	5 (83.3)	N.A. (8.28, N.A.)	0.491 (0.050, 4.786) 0.7587	
>=10 G/DL	114	32 (28.1)	82 (71.9)	N.A. (15.47, N.A.)	117	31 (26.5)	86 (73.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.885 (0.540, 1.452) 0.6599	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Financial Difficulties Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.2286
<60 ML/MIN	57	13 (22.8)	44 (77.2)	N.A. (15.47, N.A.)	47	15 (31.9)	32 (68.1)	N.A. (10.74, N.A.)	1.229 (0.574, 2.632) 0.4876	
>=60 ML/MIN	70	22 (31.4)	48 (68.6)	N.A. (11.73, N.A.)	75	16 (21.3)	59 (78.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.668 (0.351, 1.274) 0.1958	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Financial Difficulties Scale (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.1040
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	5 (17.9)	23 (82.1)	N.A. (15.47, N.A.)	30	11 (36.7)	19 (63.3)	N.A. (5.55, N.A.)	2.269 (0.772, 6.665) 0.1285	
>60-90	57	16 (28.1)	41 (71.9)	N.A. (13.27, N.A.)	51	10 (19.6)	41 (80.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.660 (0.299, 1.455) 0.2760	
>90-120	37	14 (37.8)	23 (62.2)	N.A. (7.16, N.A.)	40	9 (22.5)	31 (77.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.537 (0.230, 1.253) 0.1441	
>120	5	0	5 (100.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

Subgroup Analyses of EORTC QLQ-C30 Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Financial Difficulties Scale (MID=10)

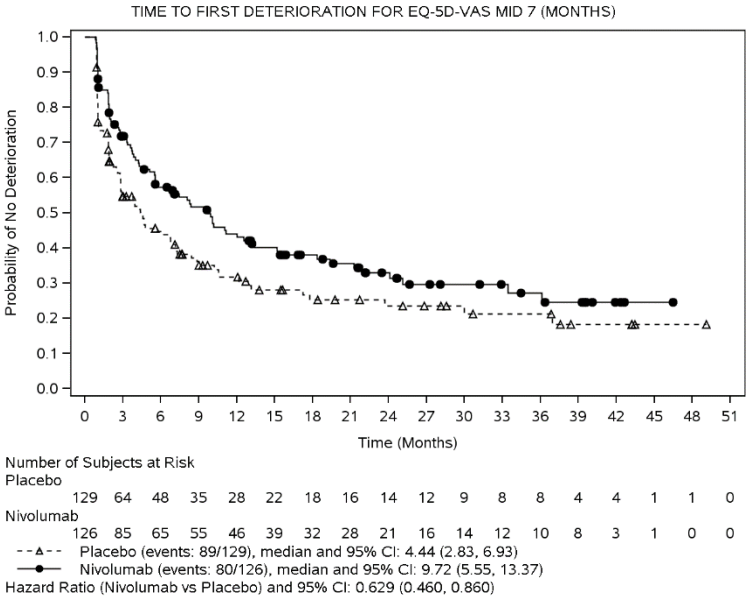
Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.3601
URINARY BLADDER	103	31 (30.1)	72 (69.9)	N.A. (15.47, N.A.)	102	25 (24.5)	77 (75.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.745 (0.439, 1.263) 0.3282	
RENAL PELVIS	13	2 (15.4)	11 (84.6)	N.A. (7.29, N.A.)	15	6 (40.0)	9 (60.0)	15.67 (2.83, N.A.)	2.667 (0.530, 13.426) 0.1995	
URETER	11	2 (18.2)	9 (81.8)	13.27 (7.56, N.A.)	6	1 (16.7)	5 (83.3)	N.A. (2.92, N.A.)	1.144 (0.065, 20.024) 0.7269	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.1079
PRESENCE	54	20 (37.0)	34 (63.0)	N.A. (8.44, N.A.)	53	13 (24.5)	40 (75.5)	N.A. (15.67, N.A.)	0.591 (0.294, 1.190) 0.1314	
ABSENCE	73	15 (20.5)	58 (79.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	19 (27.1)	51 (72.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.294 (0.655, 2.557) 0.3897	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:28:35

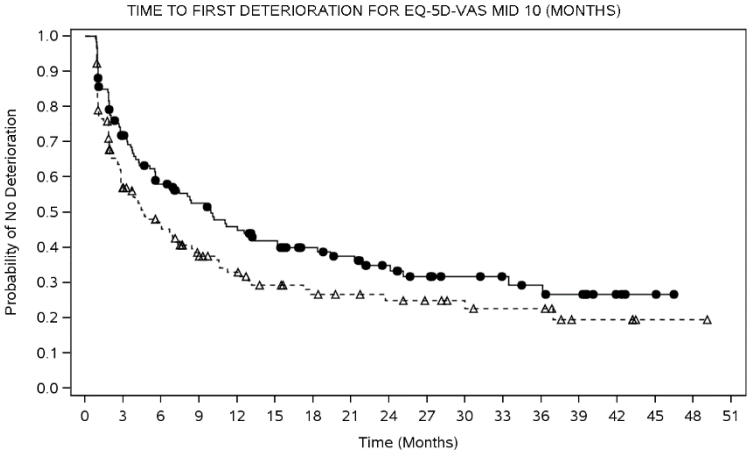
1.2 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS

1.2.1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS

1.2.1.1 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS MID = 7 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



1.2.1.2 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)

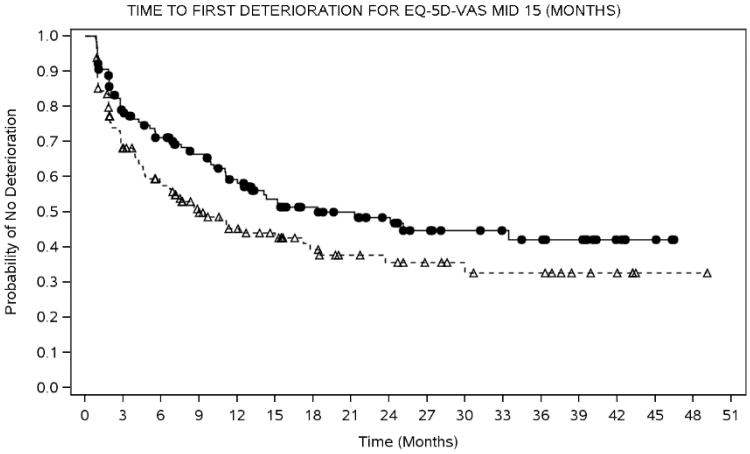


Number of Subjects at Risk

Placebo	129	67	50	37	29	23	19	17	15	13	10	9	9	4	4	1	1	0
Nivolumab	126	85	66	56	48	41	34	30	23	18	15	13	11	9	4	2	0	0

--△-- Placebo (events: 87/129), median and 95% CI: 4.60 (2.83, 7.29)
—●— Nivolumab (events: 78/126), median and 95% CI: 9.95 (5.55, 15.18)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.659 (0.481, 0.902)

1.2.1.3 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS MID = 15 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



Number of Subjects at Risk

Placebo	129	81	64	48	38	33	24	19	17	14	11	10	10	6	4	1	1	0
Nivolumab	126	92	79	68	57	45	38	34	28	21	18	16	14	12	6	3	0	0

--△-- Placebo (events: 71/129), median and 95% CI: 9.00 (5.88, 17.77)
—●— Nivolumab (events: 59/126), median and 95% CI: 18.37 (11.14, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.638 (0.449, 0.908)

1.2.2 Ergebnisse der EQ-5D-3L VAS für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7, 10 und 15 Punkte (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)

Protocol: CA209274 Page 1 of 1

Analysis of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Domains	Placebo				Nivolumab				Nivolumab vs. Placebo	
	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Subjects with Event n (%)	Censored Subjects n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR (2) [95%CI]	P-value (3)
UTILITY INDEX SCORE (MID=0.08)	130	84 (64.6)	46 (35.4)	6.34 (4.47, 8.31)	127	74 (58.3)	53 (41.7)	11.14 (8.80, 18.14)	0.828 (0.602, 1.139)	0.1098
EQ-5D-VAS (MID=7)	129	89 (69.0)	40 (31.0)	4.44 (2.83, 6.93)	126	80 (63.5)	46 (36.5)	9.72 (5.55, 13.37)	0.629 (0.460, 0.860)	0.0141
EQ-5D-VAS (MID=10)	129	87 (67.4)	42 (32.6)	4.60 (2.83, 7.29)	126	78 (61.9)	48 (38.1)	9.95 (5.55, 15.18)	0.659 (0.481, 0.902)	0.0223
EQ-5D-VAS (MID=15)	129	71 (55.0)	58 (45.0)	9.00 (5.88, 17.77)	126	59 (46.8)	67 (53.2)	18.37 (11.14, N.A.)	0.638 (0.449, 0.908)	0.0358

Updated AUG2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate
(1) KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
(2) Stratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate.
HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Log-rank Test stratified by prior neo-adjuvant cisplatin, pathological nodal status, as entered in IRT.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tdd-ebr2708.sas 01AUG2022:12:22:09

1.2.3 Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-3L VAS MID = 7, 10 und 15 (CA209-274, ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Utility Index Score (MID=0.08)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	130	84 (64.6)	46 (35.4)	6.34 (4.47, 8.31)	127	74 (58.3)	53 (41.7)	11.14 (8.80, 18.14)	0.782 (0.571, 1.071) 0.0651	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.0644
YES	56	34 (60.7)	22 (39.3)	5.65 (3.02, 21.06)	51	34 (66.7)	17 (33.3)	6.93 (2.33, 18.14)	1.171 (0.723, 1.897) 0.8804	
NO	74	50 (67.6)	24 (32.4)	7.16 (3.71, 8.31)	76	40 (52.6)	36 (47.4)	15.64 (9.49, 23.06)	0.597 (0.393, 0.907) 0.0106	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Utility Index Score (MID=0.08)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.1855
RECEIVED NEO-ADJUVANT	56	34 (60.7)	22 (39.3)	5.65 (3.02, 21.06)	51	34 (66.7)	17 (33.3)	6.93 (2.33, 18.14)	1.171 (0.723, 1.897) 0.8804	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	30 (71.4)	12 (28.6)	7.39 (2.76, 11.04)	47	23 (48.9)	24 (51.1)	16.43 (8.97, N.A.)	0.565 (0.328, 0.975) 0.0318	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	20 (64.5)	11 (35.5)	4.60 (2.83, 8.31)	24	15 (62.5)	9 (37.5)	9.66 (4.57, 30.36)	0.668 (0.339, 1.316) 0.2056	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Utility Index Score (MID=0.08)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.0336*
YES	57	34 (59.6)	23 (40.4)	6.34 (3.02, 21.06)	55	37 (67.3)	18 (32.7)	6.93 (2.83, 18.14)	1.204 (0.751, 1.931) 0.7707	
NO	73	50 (68.5)	23 (31.5)	7.16 (3.71, 8.31)	72	37 (51.4)	35 (48.6)	15.64 (9.66, 30.36)	0.566 (0.369, 0.868) 0.0061	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.5255
N+	59	39 (66.1)	20 (33.9)	6.34 (3.71, 11.24)	52	28 (53.8)	24 (46.2)	14.29 (4.67, N.A.)	0.644 (0.395, 1.048) 0.0800	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	25 (67.6)	12 (32.4)	7.16 (2.79, 11.04)	36	24 (66.7)	12 (33.3)	9.66 (3.38, 23.06)	0.949 (0.540, 1.669) 0.8072	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	20 (58.8)	14 (41.2)	5.59 (2.86, N.A.)	39	22 (56.4)	17 (43.6)	12.88 (4.76, N.A.)	0.939 (0.508, 1.736) 0.4390	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Utility Index Score (MID=0.08)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.2987
PT0-2	30	16 (53.3)	14 (46.7)	7.69 (3.02, N.A.)	22	11 (50.0)	11 (50.0)	14.29 (2.83, N.A.)	0.992 (0.456, 2.158) 0.7150	
PT3	73	44 (60.3)	29 (39.7)	7.49 (3.42, 11.24)	81	50 (61.7)	31 (38.3)	11.14 (8.80, 18.14)	0.841 (0.560, 1.263) 0.3437	
PT4A	26	24 (92.3)	2 (7.7)	4.58 (2.79, 7.16)	21	11 (52.4)	10 (47.6)	9.69 (3.38, N.A.)	0.440 (0.210, 0.923) 0.0105	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	2 (66.7)	1 (33.3)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.6584
< 65	55	32 (58.2)	23 (41.8)	8.34 (4.47, 21.06)	59	32 (54.2)	27 (45.8)	14.92 (4.76, N.A.)	0.881 (0.539, 1.441) 0.5691	
>= 65	75	52 (69.3)	23 (30.7)	5.13 (2.96, 7.62)	68	42 (61.8)	26 (38.2)	11.07 (5.55, 17.97)	0.752 (0.498, 1.134) 0.0596	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Utility Index Score (MID=0.08)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.8316
< 65	55	32 (58.2)	23 (41.8)	8.34 (4.47, 21.06)	59	32 (54.2)	27 (45.8)	14.92 (4.76, N.A.)	0.881 (0.539, 1.441) 0.5691	
>= 65 AND < 75	55	38 (69.1)	17 (30.9)	5.13 (2.96, 7.92)	47	28 (59.6)	19 (40.4)	12.81 (4.63, 21.91)	0.705 (0.430, 1.156) 0.0813	
>= 75	20	14 (70.0)	6 (30.0)	4.57 (1.02, 21.75)	21	14 (66.7)	7 (33.3)	9.66 (2.33, 21.95)	0.833 (0.394, 1.760) 0.4307	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Utility Index Score (MID=0.08)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.5742
US	21	12 (57.1)	9 (42.9)	5.13 (1.02, N.A.)	14	7 (50.0)	7 (50.0)	24.44 (1.02, N.A.)	1.047 (0.400, 2.743) 0.4693	
EUROPE	64	41 (64.1)	23 (35.9)	7.49 (4.57, 20.60)	68	41 (60.3)	27 (39.7)	12.81 (4.63, 17.97)	0.929 (0.601, 1.435) 0.6513	
ASIA	27	19 (70.4)	8 (29.6)	7.39 (1.45, 11.04)	29	16 (55.2)	13 (44.8)	11.14 (8.97, 32.92)	0.571 (0.292, 1.115) 0.0775	
REST OF WORLD	18	12 (66.7)	6 (33.3)	3.02 (1.87, 7.69)	16	10 (62.5)	6 (37.5)	6.24 (1.15, N.A.)	0.789 (0.327, 1.904) 0.4831	
SEX										0.1543
MALE	103	67 (65.0)	36 (35.0)	6.34 (4.17, 8.48)	93	51 (54.8)	42 (45.2)	15.64 (6.93, 32.92)	0.696 (0.482, 1.006) 0.0246	
FEMALE	27	17 (63.0)	10 (37.0)	7.16 (2.10, N.A.)	34	23 (67.6)	11 (32.4)	10.05 (4.73, 14.92)	1.199 (0.633, 2.271) 0.6122	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Utility Index Score (MID=0.08)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.3325
WHITE	98	63 (64.3)	35 (35.7)	5.65 (4.47, 8.31)	96	57 (59.4)	39 (40.6)	9.69 (4.73, 18.14)	0.863 (0.601, 1.238) 0.2675	
ASIAN	27	19 (70.4)	8 (29.6)	7.39 (1.45, 11.04)	29	16 (55.2)	13 (44.8)	11.14 (8.97, 32.92)	0.571 (0.292, 1.115) 0.0775	
OTHER	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	2	1 (50.0)	1 (50.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.4819
0	82	53 (64.6)	29 (35.4)	7.39 (3.78, 8.48)	78	45 (57.7)	33 (42.3)	11.07 (6.93, 18.14)	0.734 (0.492, 1.095) 0.1236	
1	44	28 (63.6)	16 (36.4)	5.55 (2.50, 20.60)	47	28 (59.6)	19 (40.4)	11.14 (4.17, 23.06)	0.992 (0.582, 1.692) 0.4856	
2	4	3 (75.0)	1 (25.0)	N.M.E.	2	1 (50.0)	1 (50.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Utility Index Score (MID=0.08)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.1978
NEVER SMOKED	36	22 (61.1)	14 (38.9)	7.69 (4.70, 21.75)	37	24 (64.9)	13 (35.1)	12.81 (4.76, 21.91)	1.124 (0.627, 2.017) 0.7756	
CURRENT/FORMER	93	61 (65.6)	32 (34.4)	5.55 (3.71, 8.34)	89	50 (56.2)	39 (43.8)	9.69 (4.73, 30.36)	0.714 (0.490, 1.041) 0.0443	
UNKNOWN	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.7634
<10 G/DL	13	7 (53.8)	6 (46.2)	8.31 (3.02, N.A.)	6	3 (50.0)	3 (50.0)	9.66 (1.02, N.A.)	1.139 (0.287, 4.523) 0.8756	
>=10 G/DL	117	77 (65.8)	40 (34.2)	5.59 (3.71, 7.92)	121	71 (58.7)	50 (41.3)	12.81 (8.80, 18.14)	0.767 (0.554, 1.061) 0.0515	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Utility Index Score (MID=0.08)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.2804
<60 ML/MIN	57	39 (68.4)	18 (31.6)	7.16 (2.79, 11.04)	48	33 (68.8)	15 (31.3)	9.66 (4.17, 16.43)	0.969 (0.608, 1.545) 0.6624	
>=60 ML/MIN	73	45 (61.6)	28 (38.4)	6.34 (4.47, 10.61)	78	40 (51.3)	38 (48.7)	15.64 (9.23, N.A.)	0.675 (0.439, 1.037) 0.0489	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Utility Index Score (MID=0.08)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.2194
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	18 (64.3)	10 (35.7)	3.42 (1.45, 11.04)	31	19 (61.3)	12 (38.7)	11.07 (4.63, 21.91)	0.554 (0.287, 1.069) 0.0791	
>60-90	58	34 (58.6)	24 (41.4)	7.62 (4.60, 21.75)	52	30 (57.7)	22 (42.3)	9.23 (4.30, 32.92)	1.048 (0.638, 1.721) 0.9304	
>90-120	39	30 (76.9)	9 (23.1)	6.34 (2.50, 8.31)	42	24 (57.1)	18 (42.9)	12.88 (3.65, N.A.)	0.611 (0.355, 1.051) 0.0614	
>120	5	2 (40.0)	3 (60.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

Utility Index Score (MID=0.08)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.8759
URINARY BLADDER	106	68 (64.2)	38 (35.8)	6.34 (3.71, 8.34)	105	60 (57.1)	45 (42.9)	9.69 (4.73, 18.14)	0.816 (0.575, 1.157) 0.1417	
RENAL PELVIS	13	10 (76.9)	3 (23.1)	7.16 (1.15, 11.04)	15	10 (66.7)	5 (33.3)	11.07 (4.76, 23.06)	0.646 (0.266, 1.572) 0.2505	
URETER	11	6 (54.5)	5 (45.5)	11.24 (0.99, N.A.)	7	4 (57.1)	3 (42.9)	32.92 (0.95, N.A.)	0.598 (0.162, 2.204) 0.4964	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.2526
PRESENCE	54	30 (55.6)	24 (44.4)	7.62 (4.17, N.A.)	55	32 (58.2)	23 (41.8)	12.88 (5.55, 21.95)	0.989 (0.600, 1.630) 0.9575	
ABSENCE	76	54 (71.1)	22 (28.9)	5.59 (3.02, 7.69)	72	42 (58.3)	30 (41.7)	9.69 (4.76, 23.06)	0.659 (0.438, 0.992) 0.0131	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=7)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	129	89 (69.0)	40 (31.0)	4.44 (2.83, 6.93)	126	80 (63.5)	46 (36.5)	9.72 (5.55, 13.37)	0.632 (0.466, 0.858) 0.0252	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.0205*
YES	55	33 (60.0)	22 (40.0)	10.22 (3.78, 17.77)	50	33 (66.0)	17 (34.0)	6.97 (4.63, 15.18)	0.972 (0.599, 1.579) 0.9442	
NO	74	56 (75.7)	18 (24.3)	2.83 (1.87, 4.70)	76	47 (61.8)	29 (38.2)	10.18 (4.30, 18.37)	0.443 (0.296, 0.661) 0.0018	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=7)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.0213*
RECEIVED NEO-ADJUVANT	55	33 (60.0)	22 (40.0)	10.22 (3.78, 17.77)	50	33 (66.0)	17 (34.0)	6.97 (4.63, 15.18)	0.972 (0.599, 1.579) 0.9442	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	30 (71.4)	12 (28.6)	4.40 (2.60, 6.93)	47	29 (61.7)	18 (38.3)	10.05 (4.24, 21.29)	0.597 (0.353, 1.011) 0.1762	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	26 (83.9)	5 (16.1)	1.91 (1.05, 4.17)	24	15 (62.5)	9 (37.5)	11.07 (3.32, N.A.)	0.297 (0.147, 0.602) 0.0007	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	3 (75.0)	1 (25.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=7)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.0224*
YES	56	34 (60.7)	22 (39.3)	10.22 (2.86, 17.77)	54	36 (66.7)	18 (33.3)	6.97 (4.63, 15.18)	0.947 (0.591, 1.517) 0.9846	
NO	73	55 (75.3)	18 (24.7)	2.83 (1.87, 4.70)	72	44 (61.1)	28 (38.9)	10.18 (4.30, 18.37)	0.442 (0.293, 0.666) 0.0021	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.5784
N+	58	41 (70.7)	17 (29.3)	2.83 (1.91, 7.23)	51	33 (64.7)	18 (35.3)	9.49 (4.24, 15.41)	0.478 (0.293, 0.780) 0.0170	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	25 (67.6)	12 (32.4)	2.86 (1.84, 6.05)	36	21 (58.3)	15 (41.7)	10.05 (3.84, 21.91)	0.706 (0.392, 1.269) 0.2398	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	23 (67.6)	11 (32.4)	6.77 (3.78, 17.77)	39	26 (66.7)	13 (33.3)	7.46 (3.09, 21.29)	0.786 (0.446, 1.388) 0.6789	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=7)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.8992
PT0-2	30	19 (63.3)	11 (36.7)	6.93 (1.97, 17.25)	21	13 (61.9)	8 (38.1)	6.60 (3.84, N.A.)	0.818 (0.400, 1.674) 0.5836	
PT3	73	49 (67.1)	24 (32.9)	4.17 (2.60, 8.84)	81	54 (66.7)	27 (33.3)	9.95 (4.24, 13.14)	0.645 (0.436, 0.954) 0.1921	
PT4A	26	21 (80.8)	5 (19.2)	3.29 (1.87, 8.41)	21	13 (61.9)	8 (38.1)	21.29 (3.38, 33.41)	0.592 (0.295, 1.188) 0.1103	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	0	3 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.6663
< 65	54	36 (66.7)	18 (33.3)	4.67 (2.83, 12.91)	58	36 (62.1)	22 (37.9)	10.18 (5.65, 21.29)	0.582 (0.361, 0.937) 0.2553	
>= 65	75	53 (70.7)	22 (29.3)	4.17 (1.91, 6.93)	68	44 (64.7)	24 (35.3)	8.08 (3.75, 15.18)	0.695 (0.464, 1.041) 0.0506	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=7)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.7511
< 65	54	36 (66.7)	18 (33.3)	4.67 (2.83, 12.91)	58	36 (62.1)	22 (37.9)	10.18 (5.65, 21.29)	0.582 (0.361, 0.937) 0.2553	
>= 65 AND < 75	55	39 (70.9)	16 (29.1)	4.40 (1.91, 7.23)	47	28 (59.6)	19 (40.4)	8.08 (4.24, 21.91)	0.719 (0.440, 1.175) 0.0722	
>= 75	20	14 (70.0)	6 (30.0)	1.97 (0.99, 12.16)	21	16 (76.2)	5 (23.8)	8.28 (2.33, 18.37)	0.505 (0.234, 1.092) 0.3616	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=7)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.6358
US	21	14 (66.7)	7 (33.3)	2.83 (1.18, 30.00)	14	9 (64.3)	5 (35.7)	13.37 (1.02, N.A.)	0.629 (0.268, 1.479) 0.5026	
EUROPE	63	42 (66.7)	21 (33.3)	5.65 (2.83, 8.84)	67	42 (62.7)	25 (37.3)	8.38 (5.09, 13.14)	0.724 (0.471, 1.113) 0.2594	
ASIA	27	19 (70.4)	8 (29.6)	4.40 (0.99, 23.72)	29	19 (65.5)	10 (34.5)	11.14 (2.86, 33.41)	0.695 (0.367, 1.315) 0.4748	
REST OF WORLD	18	14 (77.8)	4 (22.2)	2.60 (1.05, 7.16)	16	10 (62.5)	6 (37.5)	5.55 (1.91, N.A.)	0.417 (0.176, 0.985) 0.0428	
SEX										0.0328*
MALE	102	72 (70.6)	30 (29.4)	4.17 (2.76, 6.05)	92	54 (58.7)	38 (41.3)	12.58 (8.28, 21.91)	0.514 (0.359, 0.737) 0.0017	
FEMALE	27	17 (63.0)	10 (37.0)	7.23 (1.08, 30.00)	34	26 (76.5)	8 (23.5)	3.75 (1.97, 8.08)	1.112 (0.599, 2.067) 0.3720	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=7)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.9161
WHITE	97	67 (69.1)	30 (30.9)	4.60 (2.83, 7.16)	96	61 (63.5)	35 (36.5)	8.38 (5.52, 13.37)	0.636 (0.448, 0.904) 0.0418	
ASIAN	27	19 (70.4)	8 (29.6)	4.40 (0.99, 23.72)	29	19 (65.5)	10 (34.5)	11.14 (2.86, 33.41)	0.695 (0.367, 1.315) 0.4748	
OTHER	4	3 (75.0)	1 (25.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.9078
0	81	56 (69.1)	25 (30.9)	3.78 (1.91, 7.29)	77	49 (63.6)	28 (36.4)	9.49 (4.01, 15.18)	0.662 (0.450, 0.975) 0.0723	
1	44	31 (70.5)	13 (29.5)	4.76 (2.60, 12.16)	47	31 (66.0)	16 (34.0)	10.05 (4.63, 18.37)	0.642 (0.388, 1.063) 0.3305	
2	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	2	0	2 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=7)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.8218
NEVER SMOKED	36	26 (72.2)	10 (27.8)	4.44 (2.50, 10.22)	37	25 (67.6)	12 (32.4)	5.55 (1.87, 15.18)	0.659 (0.372, 1.170) 0.5930	
CURRENT/FORMER	92	62 (67.4)	30 (32.6)	4.60 (2.60, 8.41)	88	54 (61.4)	34 (38.6)	9.72 (5.65, 21.29)	0.623 (0.432, 0.899) 0.0313	
UNKNOWN	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.1546
<10 G/DL	13	10 (76.9)	3 (23.1)	2.83 (0.99, 17.25)	6	4 (66.7)	2 (33.3)	18.37 (1.02, 25.13)	0.111 (0.018, 0.673) 0.0796	
>=10 G/DL	116	79 (68.1)	37 (31.9)	4.67 (2.83, 7.23)	120	76 (63.3)	44 (36.7)	9.49 (5.52, 13.14)	0.677 (0.493, 0.930) 0.0623	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=7)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.8339
<60 ML/MIN	57	40 (70.2)	17 (29.8)	4.44 (1.91, 7.23)	48	32 (66.7)	16 (33.3)	9.72 (3.75, 19.38)	0.681 (0.426, 1.088) 0.2073	
>=60 ML/MIN	72	49 (68.1)	23 (31.9)	4.40 (2.79, 8.41)	77	47 (61.0)	30 (39.0)	9.95 (5.55, 15.41)	0.595 (0.396, 0.893) 0.0562	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=7)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.2014
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	14 (50.0)	14 (50.0)	9.00 (2.76, N.A.)	31	21 (67.7)	10 (32.3)	10.05 (4.63, 11.14)	0.960 (0.479, 1.923) 0.4780	
>60-90	58	44 (75.9)	14 (24.1)	4.44 (1.91, 6.77)	52	28 (53.8)	24 (46.2)	19.38 (6.60, N.A.)	0.501 (0.310, 0.809) 0.0067	
>90-120	38	30 (78.9)	8 (21.1)	2.83 (1.05, 7.16)	41	30 (73.2)	11 (26.8)	3.84 (2.33, 12.58)	0.588 (0.349, 0.991) 0.0983	
>120	5	1 (20.0)	4 (80.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=7)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.2104
URINARY BLADDER	105	74 (70.5)	31 (29.5)	4.40 (2.76, 7.16)	104	68 (65.4)	36 (34.6)	8.08 (4.63, 13.14)	0.639 (0.458, 0.891) 0.0263	
RENAL PELVIS	13	8 (61.5)	5 (38.5)	6.05 (0.99, N.A.)	15	10 (66.7)	5 (33.3)	11.14 (0.99, 36.11)	0.987 (0.380, 2.563) 0.7410	
URETER	11	7 (63.6)	4 (36.4)	4.67 (0.99, N.A.)	7	2 (28.6)	5 (71.4)	N.A. (0.95, N.A.)	0.202 (0.029, 1.420) 0.1232	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.6268
PRESENCE	54	40 (74.1)	14 (25.9)	4.40 (2.60, 6.93)	55	37 (67.3)	18 (32.7)	10.05 (4.63, 13.14)	0.667 (0.424, 1.050) 0.0519	
ABSENCE	75	49 (65.3)	26 (34.7)	4.67 (2.10, 10.55)	71	43 (60.6)	28 (39.4)	8.28 (4.30, 21.29)	0.595 (0.392, 0.902) 0.1691	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	129	87 (67.4)	42 (32.6)	4.60 (2.83, 7.29)	126	78 (61.9)	48 (38.1)	9.95 (5.55, 15.18)	0.661 (0.486, 0.900) 0.0362	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.0668
YES	55	33 (60.0)	22 (40.0)	10.22 (3.78, 17.77)	50	32 (64.0)	18 (36.0)	7.46 (5.09, 24.11)	0.943 (0.578, 1.537) 0.9278	
NO	74	54 (73.0)	20 (27.0)	2.89 (1.91, 5.65)	76	46 (60.5)	30 (39.5)	11.07 (4.30, 19.38)	0.509 (0.341, 0.761) 0.0064	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.0562
RECEIVED NEO-ADJUVANT	55	33 (60.0)	22 (40.0)	10.22 (3.78, 17.77)	50	32 (64.0)	18 (36.0)	7.46 (5.09, 24.11)	0.943 (0.578, 1.537) 0.9278	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	29 (69.0)	13 (31.0)	4.70 (2.76, 8.41)	47	28 (59.6)	19 (40.4)	10.18 (4.24, 21.91)	0.681 (0.401, 1.158) 0.2717	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	25 (80.6)	6 (19.4)	1.91 (1.08, 4.17)	24	15 (62.5)	9 (37.5)	11.07 (3.32, N.A.)	0.326 (0.161, 0.662) 0.0017	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	3 (75.0)	1 (25.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.0695
YES	56	34 (60.7)	22 (39.3)	10.22 (3.78, 17.77)	54	35 (64.8)	19 (35.2)	7.46 (5.09, 19.38)	0.922 (0.573, 1.483) 0.8686	
NO	73	53 (72.6)	20 (27.4)	3.68 (1.91, 6.05)	72	43 (59.7)	29 (40.3)	11.07 (4.30, 21.29)	0.508 (0.337, 0.766) 0.0074	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.4238
N+	58	41 (70.7)	17 (29.3)	2.83 (1.97, 8.61)	51	32 (62.7)	19 (37.3)	9.49 (4.24, 24.11)	0.476 (0.291, 0.781) 0.0133	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	24 (64.9)	13 (35.1)	4.17 (1.87, 12.16)	36	20 (55.6)	16 (44.4)	11.07 (3.84, 21.91)	0.730 (0.401, 1.330) 0.2737	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	22 (64.7)	12 (35.3)	6.77 (3.94, 17.77)	39	26 (66.7)	13 (33.3)	7.46 (3.09, 21.29)	0.873 (0.491, 1.550) 0.8990	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.8937
PT0-2	30	19 (63.3)	11 (36.7)	6.93 (1.97, 17.25)	21	12 (57.1)	9 (42.9)	8.38 (3.84, N.A.)	0.728 (0.349, 1.516) 0.4061	
PT3	73	47 (64.4)	26 (35.6)	4.70 (2.83, 10.22)	81	53 (65.4)	28 (34.6)	9.95 (4.24, 13.37)	0.720 (0.485, 1.070) 0.3411	
PT4A	26	21 (80.8)	5 (19.2)	3.73 (1.87, 8.41)	21	13 (61.9)	8 (38.1)	21.29 (3.38, 33.41)	0.612 (0.305, 1.228) 0.1276	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	0	3 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.9991
< 65	54	35 (64.8)	19 (35.2)	6.77 (2.86, 12.91)	58	35 (60.3)	23 (39.7)	12.02 (5.65, 24.11)	0.661 (0.410, 1.066) 0.3596	
>= 65	75	52 (69.3)	23 (30.7)	3.94 (1.91, 6.93)	68	43 (63.2)	25 (36.8)	8.28 (3.75, 15.18)	0.684 (0.455, 1.030) 0.0473	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.8300
< 65	54	35 (64.8)	19 (35.2)	6.77 (2.86, 12.91)	58	35 (60.3)	23 (39.7)	12.02 (5.65, 24.11)	0.661 (0.410, 1.066) 0.3596	
>= 65 AND < 75	55	38 (69.1)	17 (30.9)	4.40 (1.91, 7.29)	47	27 (57.4)	20 (42.6)	10.05 (3.38, N.A.)	0.698 (0.424, 1.151) 0.0650	
>= 75	20	14 (70.0)	6 (30.0)	1.97 (0.99, 12.16)	21	16 (76.2)	5 (23.8)	8.28 (2.33, 18.37)	0.505 (0.234, 1.092) 0.3616	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.7070
US	21	14 (66.7)	7 (33.3)	2.83 (1.87, 30.00)	14	9 (64.3)	5 (35.7)	13.37 (1.02, N.A.)	0.646 (0.275, 1.519) 0.5090	
EUROPE	63	41 (65.1)	22 (34.9)	6.77 (3.68, 10.61)	67	40 (59.7)	27 (40.3)	8.38 (5.55, 19.38)	0.712 (0.459, 1.104) 0.2200	
ASIA	27	18 (66.7)	9 (33.3)	6.67 (0.99, 36.96)	29	19 (65.5)	10 (34.5)	11.14 (2.86, 33.41)	0.824 (0.432, 1.571) 0.7390	
REST OF WORLD	18	14 (77.8)	4 (22.2)	2.83 (1.08, 5.88)	16	10 (62.5)	6 (37.5)	5.55 (1.91, N.A.)	0.466 (0.198, 1.095) 0.0642	
SEX										0.0415*
MALE	102	70 (68.6)	32 (31.4)	4.40 (2.83, 6.93)	92	52 (56.5)	40 (43.5)	13.14 (8.38, 25.13)	0.541 (0.376, 0.779) 0.0027	
FEMALE	27	17 (63.0)	10 (37.0)	8.61 (1.08, 30.00)	34	26 (76.5)	8 (23.5)	3.75 (1.97, 8.08)	1.121 (0.603, 2.084) 0.3641	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.5545
WHITE	97	66 (68.0)	31 (32.0)	4.70 (2.83, 7.29)	96	59 (61.5)	37 (38.5)	8.38 (5.55, 15.18)	0.638 (0.447, 0.910) 0.0381	
ASIAN	27	18 (66.7)	9 (33.3)	6.67 (0.99, 36.96)	29	19 (65.5)	10 (34.5)	11.14 (2.86, 33.41)	0.824 (0.432, 1.571) 0.7390	
OTHER	4	3 (75.0)	1 (25.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.5167
0	81	54 (66.7)	27 (33.3)	4.60 (2.10, 9.00)	77	49 (63.6)	28 (36.4)	9.49 (4.01, 15.18)	0.738 (0.500, 1.088) 0.1741	
1	44	31 (70.5)	13 (29.5)	4.76 (2.60, 12.16)	47	29 (61.7)	18 (38.3)	12.02 (5.09, 25.13)	0.561 (0.335, 0.940) 0.1667	
2	4	2 (50.0)	2 (50.0)	N.M.E.	2	0	2 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.8544
NEVER SMOKED	36	26 (72.2)	10 (27.8)	4.44 (2.50, 10.22)	37	25 (67.6)	12 (32.4)	5.55 (1.87, 15.18)	0.667 (0.376, 1.184) 0.6032	
CURRENT/FORMER	92	60 (65.2)	32 (34.8)	5.65 (2.83, 9.00)	88	52 (59.1)	36 (40.9)	9.95 (6.60, 24.11)	0.658 (0.453, 0.955) 0.0466	
UNKNOWN	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.1432
<10 G/DL	13	10 (76.9)	3 (23.1)	2.83 (0.99, 17.25)	6	4 (66.7)	2 (33.3)	18.37 (1.02, 25.13)	0.111 (0.018, 0.673) 0.0796	
>=10 G/DL	116	77 (66.4)	39 (33.6)	5.65 (2.89, 8.61)	120	74 (61.7)	46 (38.3)	9.72 (5.55, 13.37)	0.711 (0.516, 0.980) 0.0887	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.9815
<60 ML/MIN	57	39 (68.4)	18 (31.6)	4.44 (1.91, 8.61)	48	32 (66.7)	16 (33.3)	9.72 (3.75, 19.38)	0.703 (0.439, 1.127) 0.2599	
>=60 ML/MIN	72	48 (66.7)	24 (33.3)	4.70 (2.83, 10.55)	77	46 (59.7)	31 (40.3)	9.95 (5.55, 21.29)	0.666 (0.443, 1.001) 0.1015	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.2698
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	13 (46.4)	15 (53.6)	12.16 (2.79, N.A.)	31	19 (61.3)	12 (38.7)	10.18 (5.52, 21.91)	1.004 (0.491, 2.053) 0.5624	
>60-90	58	43 (74.1)	15 (25.9)	4.60 (1.97, 6.93)	52	28 (53.8)	24 (46.2)	19.38 (6.60, N.A.)	0.535 (0.331, 0.867) 0.0128	
>90-120	38	30 (78.9)	8 (21.1)	2.83 (1.05, 7.16)	41	30 (73.2)	11 (26.8)	3.84 (2.33, 12.58)	0.593 (0.352, 0.998) 0.1016	
>120	5	1 (20.0)	4 (80.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=10)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.5478
URINARY BLADDER	105	73 (69.5)	32 (30.5)	4.44 (2.83, 7.16)	104	66 (63.5)	38 (36.5)	8.28 (5.09, 13.37)	0.633 (0.452, 0.886) 0.0214	
RENAL PELVIS	13	8 (61.5)	5 (38.5)	6.05 (0.99, N.A.)	15	10 (66.7)	5 (33.3)	11.14 (0.99, 36.11)	0.987 (0.380, 2.563) 0.7410	
URETER	11	6 (54.5)	5 (45.5)	6.93 (0.99, N.A.)	7	2 (28.6)	5 (71.4)	N.A. (0.95, N.A.)	0.458 (0.089, 2.355) 0.2824	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.9429
PRESENCE	54	39 (72.2)	15 (27.8)	4.44 (2.83, 6.93)	55	35 (63.6)	20 (36.4)	10.18 (5.55, 15.41)	0.647 (0.406, 1.030) 0.0425	
ABSENCE	75	48 (64.0)	27 (36.0)	6.67 (2.50, 11.24)	71	43 (60.6)	28 (39.4)	8.28 (4.30, 21.29)	0.658 (0.435, 0.998) 0.2680	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=15)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
OVERALL	129	71 (55.0)	58 (45.0)	9.00 (5.88, 17.77)	126	59 (46.8)	67 (53.2)	18.37 (11.14, N.A.)	0.630 (0.445, 0.892) 0.0374	
PRIOR NEO-ADJUVANT CISPLATIN THERAPY										0.4625
YES	55	29 (52.7)	26 (47.3)	17.77 (4.44, 30.00)	50	24 (48.0)	26 (52.0)	24.11 (6.97, N.A.)	0.724 (0.419, 1.250) 0.3795	
NO	74	42 (56.8)	32 (43.2)	7.56 (4.24, 15.01)	76	35 (46.1)	41 (53.9)	18.37 (10.18, N.A.)	0.557 (0.354, 0.877) 0.0430	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=15)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PRIOR CISPLATIN STATUS										0.0816
RECEIVED NEO-ADJUVANT	55	29 (52.7)	26 (47.3)	17.77 (4.44, 30.00)	50	24 (48.0)	26 (52.0)	24.11 (6.97, N.A.)	0.724 (0.419, 1.250) 0.3795	
UNWILLING TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	42	21 (50.0)	21 (50.0)	15.01 (6.67, N.A.)	47	22 (46.8)	25 (53.2)	18.37 (9.95, N.A.)	0.839 (0.459, 1.535) 0.8307	
NOT ELIGIBLE TO RECEIVE NEO-ADJUVANT	31	21 (67.7)	10 (32.3)	3.94 (1.87, 6.97)	24	10 (41.7)	14 (58.3)	N.A. (5.55, N.A.)	0.320 (0.147, 0.695) 0.0031	
NO NEO-ADJUVANT FOR OTHER REASON	0	0	0	N.M.E.	4	3 (75.0)	1 (25.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=15)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
USE OF ANY PRIOR NEO-ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY										0.5266
YES	56	30 (53.6)	26 (46.4)	10.61 (4.44, 30.00)	54	26 (48.1)	28 (51.9)	24.11 (6.97, N.A.)	0.709 (0.417, 1.206) 0.3242	
NO	73	41 (56.2)	32 (43.8)	7.56 (4.60, 15.01)	72	33 (45.8)	39 (54.2)	18.37 (10.18, N.A.)	0.560 (0.352, 0.889) 0.0515	
PATHOLOGICAL LYMPH NODE STATUS										0.2961
N+	58	33 (56.9)	25 (43.1)	9.00 (2.76, 17.25)	51	23 (45.1)	28 (54.9)	24.11 (10.18, N.A.)	0.443 (0.254, 0.773) 0.0223	
N0/X WITH <10 NODES REMOVED	37	21 (56.8)	16 (43.2)	4.73 (2.83, N.A.)	36	15 (41.7)	21 (58.3)	18.37 (9.72, N.A.)	0.630 (0.323, 1.231) 0.1392	
N0 WITH >= 10 NODES REMOVED	34	17 (50.0)	17 (50.0)	17.77 (6.67, N.A.)	39	21 (53.8)	18 (46.2)	14.13 (6.97, N.A.)	0.939 (0.493, 1.789) 0.9549	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=15)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
PATHOLOGICAL STATUS										0.2329
PT0-2	30	15 (50.0)	15 (50.0)	8.61 (2.50, N.A.)	21	11 (52.4)	10 (47.6)	12.58 (3.84, N.A.)	0.864 (0.392, 1.907) 0.8111	
PT3	73	38 (52.1)	35 (47.9)	11.24 (4.76, 30.00)	81	42 (51.9)	39 (48.1)	14.13 (9.72, N.A.)	0.756 (0.486, 1.175) 0.5235	
PT4A	26	18 (69.2)	8 (30.8)	6.05 (1.91, 10.61)	21	6 (28.6)	15 (71.4)	33.41 (21.29, N.A.)	0.317 (0.124, 0.808) 0.0059	
OTHER	0	0	0	N.M.E.	3	0	3 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
AGE CATEGORY I										0.9171
< 65	54	27 (50.0)	27 (50.0)	18.50 (5.88, N.A.)	58	27 (46.6)	31 (53.4)	24.11 (10.18, N.A.)	0.643 (0.373, 1.108) 0.4740	
>= 65	75	44 (58.7)	31 (41.3)	7.29 (3.94, 12.16)	68	32 (47.1)	36 (52.9)	15.18 (9.95, N.A.)	0.637 (0.402, 1.011) 0.0328	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=15)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
AGE CATEGORY II										0.9025
< 65	54	27 (50.0)	27 (50.0)	18.50 (5.88, N.A.)	58	27 (46.6)	31 (53.4)	24.11 (10.18, N.A.)	0.643 (0.373, 1.108) 0.4740	
>= 65 AND < 75	55	33 (60.0)	22 (40.0)	7.56 (3.94, 15.01)	47	19 (40.4)	28 (59.6)	N.A. (8.08, N.A.)	0.565 (0.318, 1.001) 0.0200	
>= 75	20	11 (55.0)	9 (45.0)	4.70 (1.45, N.A.)	21	13 (61.9)	8 (38.1)	11.07 (2.86, 33.41)	0.781 (0.344, 1.772) 0.6787	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=15)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
REGION										0.7988
US	21	13 (61.9)	8 (38.1)	4.73 (1.97, 30.00)	14	7 (50.0)	7 (50.0)	25.13 (1.91, N.A.)	0.437 (0.168, 1.137) 0.1814	
EUROPE	63	34 (54.0)	29 (46.0)	10.61 (4.70, 18.50)	67	33 (49.3)	34 (50.7)	14.29 (8.38, N.A.)	0.692 (0.426, 1.123) 0.2909	
ASIA	27	14 (51.9)	13 (48.1)	12.16 (2.79, N.A.)	29	11 (37.9)	18 (62.1)	33.41 (11.07, N.A.)	0.707 (0.319, 1.567) 0.3939	
REST OF WORLD	18	10 (55.6)	8 (44.4)	9.00 (2.83, N.A.)	16	8 (50.0)	8 (50.0)	21.29 (2.33, N.A.)	0.571 (0.214, 1.521) 0.3704	
SEX										0.0716
MALE	102	58 (56.9)	44 (43.1)	8.41 (4.70, 15.01)	92	38 (41.3)	54 (58.7)	33.41 (13.14, N.A.)	0.509 (0.336, 0.770) 0.0035	
FEMALE	27	13 (48.1)	14 (51.9)	30.00 (2.04, N.A.)	34	21 (61.8)	13 (38.2)	11.10 (2.86, 18.37)	1.029 (0.511, 2.071) 0.4807	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=15)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
RACE										0.8146
WHITE	97	54 (55.7)	43 (44.3)	8.61 (4.73, 17.77)	96	48 (50.0)	48 (50.0)	15.18 (9.72, N.A.)	0.616 (0.415, 0.916) 0.0774	
ASIAN	27	14 (51.9)	13 (48.1)	12.16 (2.79, N.A.)	29	11 (37.9)	18 (62.1)	33.41 (11.07, N.A.)	0.707 (0.319, 1.567) 0.3939	
OTHER	4	3 (75.0)	1 (25.0)	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
NOT REPORTED	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	0	0	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE ECOG STATUS										0.6790
0	81	45 (55.6)	36 (44.4)	7.29 (4.17, 23.72)	77	35 (45.5)	42 (54.5)	21.29 (10.18, N.A.)	0.606 (0.388, 0.946) 0.0527	
1	44	26 (59.1)	18 (40.9)	11.14 (4.76, 18.50)	47	24 (51.1)	23 (48.9)	18.37 (7.59, N.A.)	0.647 (0.367, 1.138) 0.3627	
2	4	0	4 (100.0)	N.M.E.	2	0	2 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=15)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
SMOKING STATUS										0.7265
NEVER SMOKED	36	22 (61.1)	14 (38.9)	6.67 (3.78, 17.77)	37	18 (48.6)	19 (51.4)	14.13 (4.63, N.A.)	0.614 (0.327, 1.156) 0.3134	
CURRENT/FORMER	92	48 (52.2)	44 (47.8)	10.61 (5.88, 30.00)	88	40 (45.5)	48 (54.5)	24.11 (11.10, N.A.)	0.654 (0.429, 0.998) 0.0882	
UNKNOWN	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	
BASELINE HEMOGLOBIN										0.1181
<10 G/DL	13	7 (53.8)	6 (46.2)	17.25 (1.84, N.A.)	6	2 (33.3)	4 (66.7)	25.13 (18.37, N.A.)	<0.001 (<0.001, 0.301) 0.0394	
>=10 G/DL	116	64 (55.2)	52 (44.8)	9.00 (5.88, 18.50)	120	57 (47.5)	63 (52.5)	15.41 (11.07, N.A.)	0.684 (0.478, 0.980) 0.0768	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=15)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Nivolumab vs. Placebo Test for interaction p-value (4) (5)
BASELINE CREATININE CLEARANCE										0.5626
<60 ML/MIN	57	32 (56.1)	25 (43.9)	6.97 (2.86, 30.00)	48	21 (43.8)	27 (56.3)	25.13 (11.07, N.A.)	0.587 (0.337, 1.022) 0.0969	
>=60 ML/MIN	72	39 (54.2)	33 (45.8)	10.61 (4.73, 18.50)	77	38 (49.4)	39 (50.6)	15.41 (9.95, N.A.)	0.675 (0.430, 1.061) 0.2163	
NOT REPORTED	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=15)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
TIME FROM IUC SURGERY TO RANDOMIZATION (DAYS)										0.1193
0-30	0	0	0	N.M.E.	1	0	1 (100.0)	N.M.E.	N.M.E.	
>30-60	28	11 (39.3)	17 (60.7)	N.A. (6.67, N.A.)	31	15 (48.4)	16 (51.6)	11.14 (5.55, N.A.)	1.059 (0.484, 2.319) 0.5432	
>60-90	58	36 (62.1)	22 (37.9)	6.05 (2.86, 18.50)	52	19 (36.5)	33 (63.5)	N.A. (14.13, N.A.)	0.423 (0.241, 0.742) 0.0030	
>90-120	38	23 (60.5)	15 (39.5)	8.61 (2.50, 17.25)	41	24 (58.5)	17 (41.5)	12.58 (3.09, 25.13)	0.664 (0.371, 1.189) 0.3254	
>120	5	1 (20.0)	4 (80.0)	N.M.E.	1	1 (100.0)	0	N.M.E.	N.M.E.	

Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

Subgroup Analyses of EQ-5D-3L Time to First Deterioration
All Randomized Subjects in PRO Population with PD-L1 Expression >=1%

VAS (MID=15)

Subgroup	Placebo N	Placebo Subjects with event n (%)	Placebo Censored subjects n (%)	Placebo KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab N	Nivolumab Subjects with event n (%)	Nivolumab Censored subjects n (%)	Nivolumab KME [95% CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Placebo HR [95% CI] p-value (2) (3)	Test for interaction p-value (4) (5)
INITIAL TUMOR ORIGIN										0.7682
URINARY BLADDER	105	60 (57.1)	45 (42.9)	8.61 (4.70, 17.25)	104	50 (48.1)	54 (51.9)	15.41 (11.10, N.A.)	0.579 (0.395, 0.848) 0.0202	
RENAL PELVIS	13	7 (53.8)	6 (46.2)	6.05 (0.99, N.A.)	15	8 (53.3)	7 (46.7)	11.14 (1.91, N.A.)	0.740 (0.265, 2.065) 0.9591	
URETER	11	4 (36.4)	7 (63.6)	N.A. (2.04, N.A.)	7	1 (14.3)	6 (85.7)	N.A. (0.95, N.A.)	0.464 (0.050, 4.354) 0.3446	
MINOR HISTOLOGICAL VARIANTS										0.2070
PRESENCE	54	31 (57.4)	23 (42.6)	9.00 (4.70, 17.77)	55	29 (52.7)	26 (47.3)	14.13 (9.95, N.A.)	0.775 (0.464, 1.294) 0.2673	
ABSENCE	75	40 (53.3)	35 (46.7)	10.61 (3.94, N.A.)	71	30 (42.3)	41 (57.7)	33.41 (9.72, N.A.)	0.523 (0.324, 0.844) 0.0665	

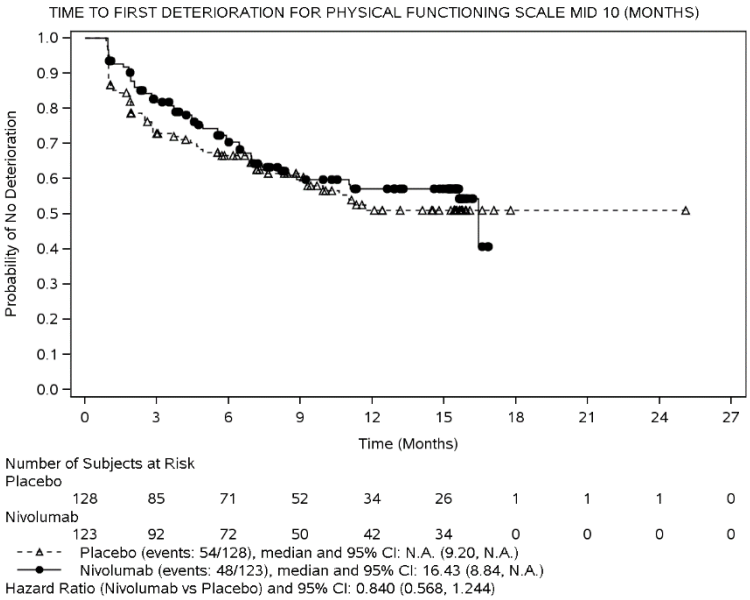
Updated AUG2020 DBL. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate; N.M.E = Not meaningful estimate.
(1) KME of median time to event.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model, with baseline PRO score as a covariate. HR is Nivolumab over Placebo.
(3) Unstratified Log-rank Test. (4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup, with baseline PRO score as a covariate. (5) P-values <0.05 are indicated by 1 asterisk (indicates potential effect modification).
Race "Other" includes all the races other than "White", "Asian" and "Not reported". IUC = invasive urothelial carcinoma.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-sy-tddsub-ebr2708-q3.sas 01AUG2022:12:24:23

2. GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT

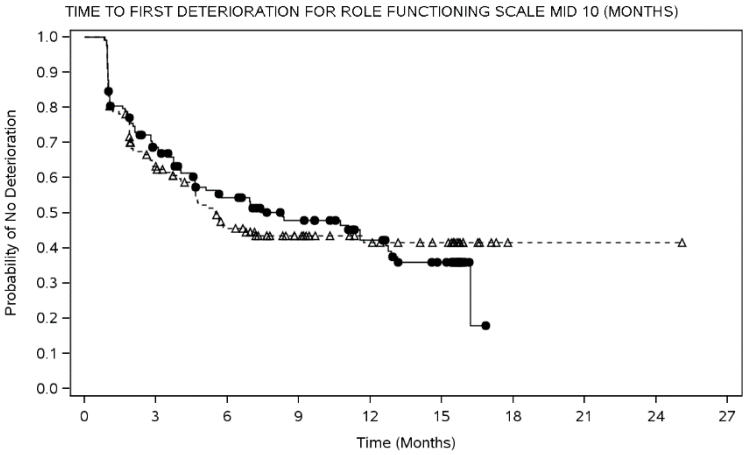
2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

2.1.1 Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

2.1.1.1 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Körperliche Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



2.1.1.2 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Rollenfunktion gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



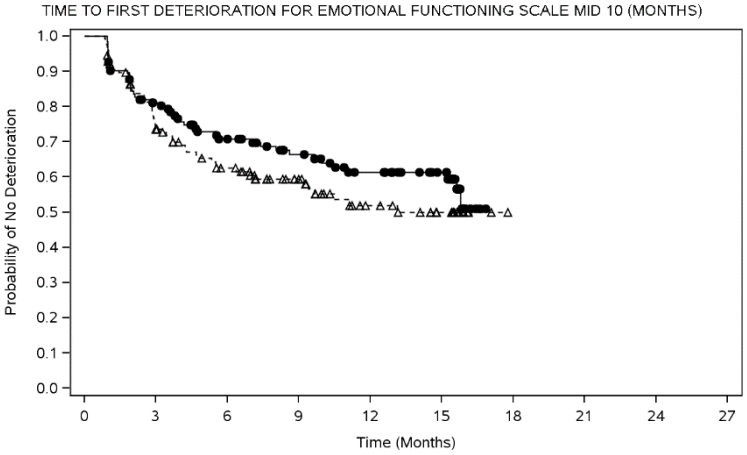
Number of Subjects at Risk

Placebo	128	73	47	30	21	16	1	1	1	0
Nivolumab	123	76	54	41	29	19	0	0	0	0

- - Δ - - Placebo (events: 68/128), median and 95% CI: 5.55 (4.04, N.A.)
—●— Nivolumab (events: 68/123), median and 95% CI: 8.31 (4.63, 12.75)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.950 (0.674, 1.340)

2.1.1.3 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Emotionale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



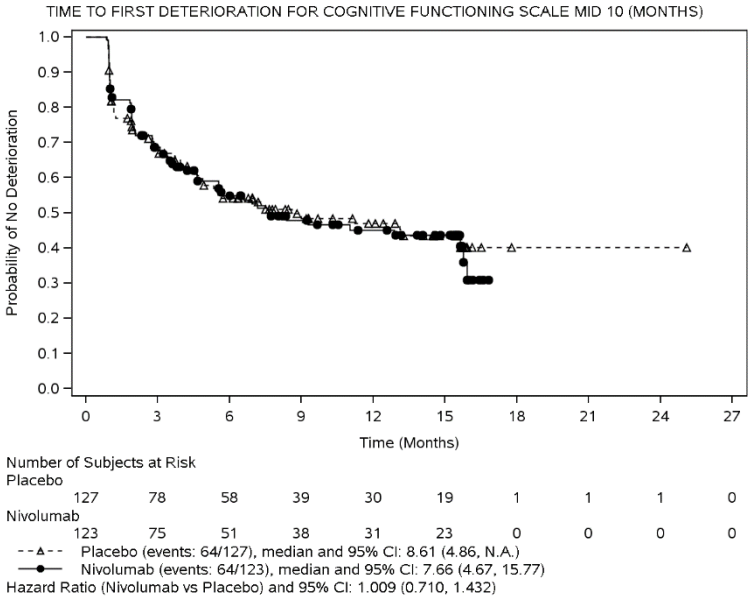
Number of Subjects at Risk

Placebo	127	85	64	46	28	19	0	0	0	0
Nivolumab	123	93	70	57	44	34	0	0	0	0

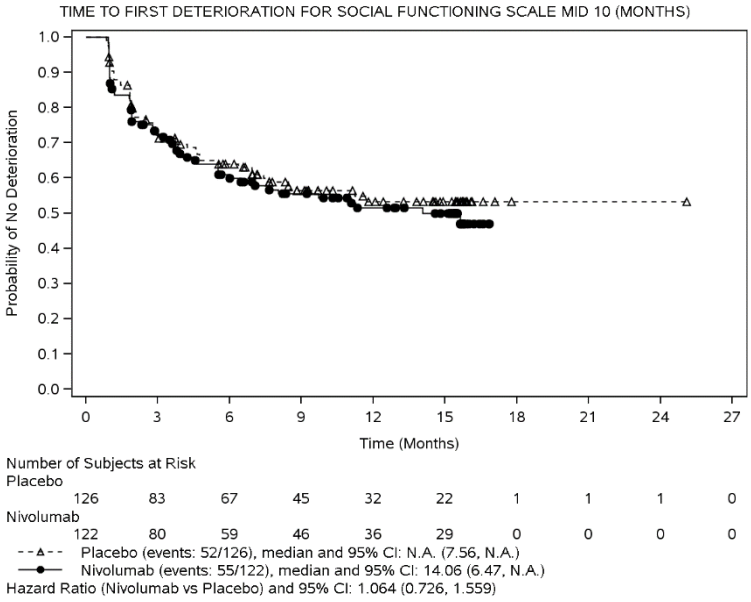
- - Δ - - Placebo (events: 53/127), median and 95% CI: 13.14 (7.16, N.A.)
—●— Nivolumab (events: 45/123), median and 95% CI: N.A. (15.24, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.795 (0.532, 1.187)

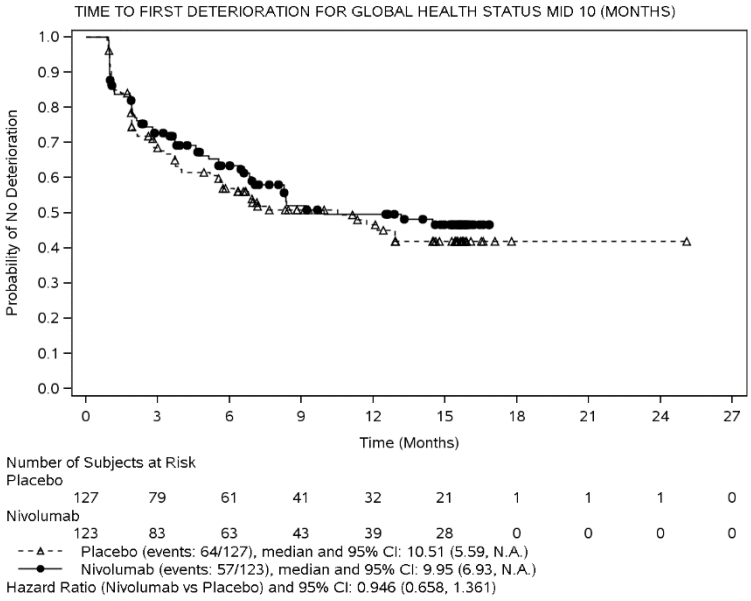
2.1.1.4 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



2.1.15 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Soziale Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



2.1.1.6 Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Lebensqualität: Globaler Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)



2.1.2 Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (CA209-274, PRO-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)

Sämtliche Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 sind Abschnitt □o□ zu entnehmen.

2.1.3 Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 CA209-274, ITT-Population der Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, Datenschnitt August 2020)

Sämtliche Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 MID = 10 sind Abschnitt □o□ zu entnehmen.

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	22. August 2022
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) **Vorgangsnummer 2022-05-01-D-821** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA bei der adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC.
Stellungnahme von	*Roche Pharma AG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.08.2022 wurde die Nutzenbewertung zu Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie) in der adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC veröffentlicht (1). Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet den Wirkstoff Atezolizumab (Tecentriq®) zur Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms (2) in Deutschland und nimmt folgend Stellung zur Nutzenbewertung von Nivolumab. Im Einzelnen wird dabei zu folgendem Punkt Stellung genommen: ● Bewertung der immunvermittelten Unerwünschten Ereignisse (UE) (Seite 3)	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10, 13-22	**Bewertung der immunvermittelten UE** Anmerkung: Das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) bewertet unter dem Punkt „Spezifische UEs“ „Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Asthenie (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Lipase erhöht (schwere UEs)“ einen eventuellen Zusatznutzen oder Schaden durch Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) wie beispielsweise immunvermittelte UEs separat und zusätzlich zu den jeweiligen Gesamtkategorien der Verträglichkeit. Vorgeschlagene Änderung: Die entsprechenden Absätze können nach Auffassung von Roche entfallen. *Roche begründet dies wie folgt:* Die separate Bewertung der Gesamtraten von UESIs wie immunvermittelten UEs und z. B. auch Infusionsreaktionen (infusion-	<u>Nebenwirkungen</u> *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt* Bei nahezu allen Teilnehmenden der Studie CheckMate 274 traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	related symptoms, IRR) ist beim Vergleich von Studienarmen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus (z. B. Checkpointblockade gegenüber Chemotherapie) bzw. unterschiedlicher Verabreichung (z. B. intravenöse vs. orale Therapie) nicht zielführend. UESI werden vom Hersteller speziell für das zu prüfende Arzneimittel definiert, und insofern treten diese Ereignisse im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm zwangsläufig gehäuft auf. Falls die einzelnen UESI für den Patienten relevant waren (z. B. weil sie schwer oder schwerwiegend waren bzw. zum Abbruch der Behandlung führten), wurden sie in den entsprechenden Kategorien der Verträglichkeit bereits bewertet, eine separate Bewertung der UESI als eigene Kategorie führt damit zu einer „Doppelzählung“ und verfälscht die Saldierung von Nutzen und Risiken einer Behandlung.	*Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3),* Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. *Therapieabbrüche aufgrund von UE* Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab gegenüber Placebo. *Spezifische UE* Für die Endpunkte immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE), Asthenie (UE), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) sowie Lipase erhöht (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Nivolumab liegen bezüglich der spezifischen UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UE) vor. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Nivolumab ein Nachteil bei den Therapieabbrüche aufgrund

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		von UE im Vergleich zu Placebo. Im Detail liegen Vorteile sowie Nachteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen für Nivolumab vor.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (adjuvante Behandlung, muskelinvasives Urothelkarzinoms bei PD-L1-Expression ≥ 1 %, hohes Rezidivrisiko nach radikaler Resektion): Nutzenbewertung nach §35a SGB V; 28.7.2022.

2. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq® (Atezolizumab); Juli 2022.

5.3 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH

Datum	16. August 2022
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) (Urothelkarzinom, adjuvante Therapie)
Stellungnahme von	*Astellas Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Nutzenbewertungsverfahren (1) bezieht sich auf die adjuvante Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-Programmed Cell Death – Ligand 1 (PD-L1) Expression ≥ 1% bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC. Das IQWIG hat seiner Nutzenbewertung zwei Vergleichstherapien zugrunde gelegt: 1) Bei Patientinnen und Patienten die für eine cisplatinhaltige Therapie geeignet sind: Cisplatin + Gemcitabin oder Cisplatin + Methotrexat 2) Bei Patientinnen und Patienten die für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind: Beobachtendes Abwarten Astellas Pharma Inc. ist ein führendes global tätiges Pharmaunternehmen mit einem Tätigkeitsschwerpunkt im Bereich urologischer Tumore. Die Festlegung der Vergleichstherapie beim Urothelkarzinom durch den G-BA vor dem Hintergrund einer dynamischen Entwicklung der Therapiestandards in diesem Indikationsgebiet ist von hohem Interesse	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: e) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab:** – Cisplatin + Gemcitabin oder – Cisplatin + Methotrexat f) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab:** – Beobachtendes Abwarten
Das IQWiG sieht bei der Teilpopulation and Patienten, die für eine cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Diese Einschätzung beruht in Abwesenheit eines Mortalitätsvorteils auf den Resultaten zum Endpunkt	In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Nivolumab hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven ein relevanter Vorteil gegenüber beobachtendem Abwarten. Die Vermeidung von Rezidiven ist in Anbetracht des vorliegenden grundsätzlich kurativen Therapieanspruches ein bedeutendes Therapieziel.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rezidivrate, der ein RR von 0.67 [0.52; 0.85] aufweist. Aus wissenschaftlicher Sicht stimmt Astellas diesem Vorgehen zu. Die Einschätzung des G-BA zur Patientenrelevanz der Rezidivrate bzw. des Krankheitsfreien Überlebens ist für die weitere Planung klinischer Studienprogramme im Indikationsgebiet von hoher Bedeutung.	In der Gesamtbetrachtung steht den positiven Effekten bei den Rezidiven und dem Gesundheitsstatus ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Vor dem Hintergrund, dass keine Daten zum Gesamtüberleben vorliegen, lässt sich in der Gesamtbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren. Somit wird für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36 – S 38	Anmerkung: Im vorliegenden Indikationsgebiet kommt den patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden hier für den Bereich Morbidität und Lebensqualität u.a. Responderanalysen, Ereigniszeitanalysen und, im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse, MMRM – Analysen (Gemischtes Modell mit Messwiederholungen) zum EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS präsentiert. Sämtliche Daten wurden seitens IQWiG als nicht geeignet bzw. nicht verwertbar zurückgewiesen. Diese Einschätzung ist angesichts der umfassend präsentierten Daten und der hohen Relevanz der patientenberichteten Endpunkte bei diesem schweren Krankheitsbild nicht nachvollziehbar.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Daten des EORTC QLQ C30 sowie des EQ-5D VAS in der Bewertung des G-BA	Bezüglich der Symptomatik ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.

Literaturverzeichnis

1) IQWiG-Berichte Nr. 1395. Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A22-53. Version 1.0. Stand 28.07.2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5689/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-821.pdf (Zugriff: 03. August 2022)

5.4 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	17.08.2022
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 46 Z: 17-21	Das IQWiG zieht den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben [DFS]) als patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung heran. „Für die Endpunkte Rezidive und Abbruch wegen UEs geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Der Endpunkt Rezidive wird als schwerwiegend / schwer angesehen.“ (IQWiG-Berichte – Nr. 1395). Anmerkung: MSD begrüßt die Akzeptanz des Endpunktes Rezidive, sowie auch die Zeit bis zum Auftreten dieser. Darüber hinaus ist die Einstufung des Endpunktes Rezidive als schwerwiegend / schwer aus Sicht von MSD gerechtfertigt. Aus Patientensicht ist sowohl das Auftreten eines Rezidivs als auch die rezidiv-freie Zeit von hoher Bedeutung. Für den Patienten bedeutet das frühe Auftreten eines Rezidivs physisch und psychisch belastende, therapeutische Konsequenzen, sowie den Übergang in eine von nun an rein palliative Therapiesituation einschließlich der damit einhergehenden psychologischen Belastungen.	*Rezidive* Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten: - Lokalrezidiv im Urotheltrakt - Lokalrezidiv außerhalb des Urotheltrakts - Fernmetastasen - Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv) *Rezidive (Ereignisrate)* Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS.

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2022
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. August 2022 eine Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG veröffentlicht. Nivolumab ist zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen: (A) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, mit der Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin oder Cisplatin + Methotrexat sowie (B) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind, mit der Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“. Das IQWiG sieht für (A) einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da hierfür keine Daten vorgelegt wurden. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller auch nicht beansprucht. Für (B) sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen. Dieser ergibt sich insbesondere aus Vorteilen bei Rezidiven. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie

Datum	22. August 2022
Stellungnahme zu	Nivolumab
Stellungnahme von	*DGHO, DGU*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) betrifft eine weitere Indikation zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Urothelkarzinom. Nivolumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC zugelassen. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	**ZVT**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**
für Cisplatin-haltige Therapie geeignet	Cisplatin + Gemcitabin Cisplatin + Methotrexat	nicht belegt	-	nicht belegt	-
für Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet	beobachtendes Verhalten	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der adjuvanten Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms nach radikaler chirurgischer Resektion ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie bei Pat., die für eine solche Therapie geeignet sind. Sie wird nicht eingesetzt, wenn diese systemische Therapie neoadjuvant im Rahmen eines strukturierten, multimodalen Konzeptes stattfand.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 274. Aus dieser Studie werden hier Pat. entsprechend der Zulassung mit einer PD-L1-Expression ≥1% bewertet. • Nivolumab führte gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit. Die Effektstärke war identisch bei Pat. nach neoadjuvanter, Cisplatin-haltiger Therapie. Die Daten zur Auswertung der Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Nivolumab höher als im Placebo-Arm. Das Spektrum der Nebenwirkungen von Nivolumab entspricht den bisherigen Erfahrungen. • Die Lebensqualität wurde durch Nivolumab nicht signifikant beeinträchtigt. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit kurativem Therapieanspruch erhält Nivolumab auf der Skala von A (hoch) bis C (niedrig) diese Bewertung: A Die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist der neue Standard bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion und Kontraindikationen gegen eine Cisplatin-haltige, adjuvante Chemotherapie.	
2. Einleitung Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).	Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Stand des Wissens Die radikale Zystektomie gilt als Standardtherapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase [2, 3]. Während nach vollständiger Resektion organbegrenzte (≤ pT2b pN0 cM0) Tumoren hohe Heilungsraten aufweisen, sind organüberschreitende Tumoren mit bzw. ohne begleitende Lymphknotenmetastasen mit einem hohen Rezidivrisiko von bis zu 80% vergesellschaftet. Insofern soll im Stadium ≥pT3 und/oder pN+ eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung im Hinblick auf eine evtl. adjuvante Chemotherapie erfolgen. In dieser klinischen Situation weist das beschriebene therapeutische Vorgehen einen Gesamtüberlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Zystektomie auf. Es kommt in einem systematischen Review zur Reduktion der Gesamtmortalität von 26% (95%CI 1-45%) während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,5 bis 7,5 Jahren [4]. Hierbei wurden neun Arbeiten und Daten von 945 Pat. einbezogen. Unter Einbeziehung der nach der Arbeit von Leow publizierten EORTC Studie zeigt sich in der Analyse aller verfügbaren Studien unter Einbeziehung von nun 1229 Pat. keine Änderung für die Gesamtmortalität [5]. Eine adjuvante Polychemotherapie des Urothelkarzinoms der Harnblase ist immer Cisplatin-basiert, so dass nur Pat. mit guter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1.73 qmKO) und mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) in Frage kommen. In Deutschland gilt als de facto Standard Gemcitabin + Cisplatin, üblich ist die Verabreichung von 3-4 Zyklen. Bei muskelinvasiven Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes ist die Nephroureterektomie der Therapiestandard; für Tumoren des distalen Ureters kommt auch eine Ureterteilresektion mit Blasenmanschette und Ureteroneozystostomie in Betracht. Auch hier weisen Tumoren im Stadium ≥pT3 und/oder pN+ ein hohes Rezidivrisiko auf. Eine aktuelle randomisierte Phase-III--Studie zeigt hier einen signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben für eine adjuvante Chemotherapie mit entweder Gemcitabin/Cisplatin oder bei einer GFR <50 ml/Min. Gemcitabin/Carboplatin [6]. In der „Versorgungspraxis“ erhalten Cisplatin-geeignete Pat. mit hohem Rezidivrisiko nach kurativ intendierter, radikaler Zystektomie und Lymphknotenmetastasen häufig 3-4 Zyklen Gemcitabin/Cisplatin. Eine Behandlung von Pat. mit organ-überschreitenden Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen (≥pT3 pN0 cM0) ist ebenfalls leitlinienkonform. Die Situation bei Tumoren des	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

oberen Harntraktes ist vergleichbar, eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin oder Gemcitabin/Carboplatin wie in der POUT-Studie ist aktuell noch die Ausnahme.

Insgesamt gibt es einen beträchtlichen Anteil an Pat., die nach kurativ intendierter Operation eine adjuvante Polychemotherapie ablehnen oder aufgrund anderer Faktoren (Multimorbidität, eingeschränkte Nierenfunktion etc.) nicht erhalten.

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben eine gute Wirksamkeit in der Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms. Daten zum Einsatz von Nivolumab sind in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Nivolumab in der adjuvanten Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Studie[1]	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	KFÜ[2] HR[3]	ÜL[4] HR[3]
CheckMate 274 [7]	**muskelinvasives Urothelkarzinom, nach radikaler Operation, alle**	**Placebo**	**Nivolumab**	**709**	**10,8 vs 20,8[5]** **0,7[6]** **p < 0,001**	**-**
CheckMate 274 [7], Dossier	**muskelinvasives Urothelkarzinom, nach radikaler Operation, PD-L1 TC ≥1%**	**Placebo**	**Nivolumab**	**709**	**8,4 vs n. e.[7]** **0,531[7]** **p = 0,0002**	**-**

[1] N - Anzahl Pat.; [2] KFÜ – krankheitsfreies Überleben, Median in Monaten; [3] HR - Hazard Ratio; [4] ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; [5] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [6] **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; [7] n. e. – nicht erreicht;

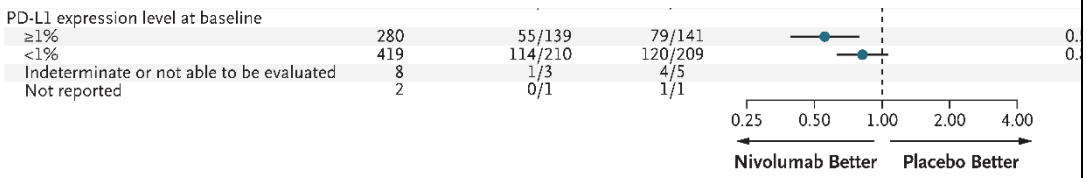
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Nivolumab **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** 6. Der G-BA hat die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Leitlinien und der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften. Die Chemotherapie mit Methotrexat wird in Leitlinien zur adjuvanten Therapie nicht empfohlen.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab:** – Cisplatin + Gemcitabin oder – Cisplatin + Methotrexat b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab:**

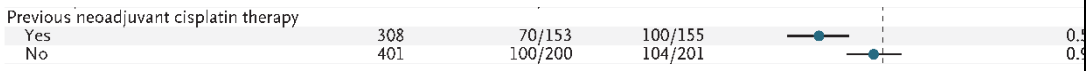
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		– Beobachtendes Abwarten
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 274 zum Vergleich von Nivolumab versus Placebo. Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt. Die Studie schloss alle Pat. mit dieser Indikation ein, unabhängig vom PD-L1-Status. Im Dossier sind nur Pat. mit einer PD-L1 TC Expression ≥1% ausgewertet. Der zweite Datenschnitt erfolgte am 1. Februar 2021. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].	Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie CA209-274 (CheckMate 274) vorgelegt. Die Studie CheckMate 274 ist eine seit März 2016 laufende, multizentrische, parallele, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie, in der Nivolumab mit Placebo verglichen wird. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der Studie CheckMate 274 heran. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind bzw. diese ablehnten (Nivolumab-Arm N = 140; Placebo-Arm N = 142).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunkte Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben der Datenschnitt vom Februar 2021 und für die weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) der präspezifizierte 1. Datenschnitt vom August 2020 herangezogen.
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte **4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit Urothelkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts war nur die Hälfte (84/166; 50,6%) der für die ereignisgesteuerte Analyse der Gesamtüberlebenszeit vorgesehenen Ereignisse eingetreten. Deshalb fehlen derzeit Auswertungen zum Einfluss von Nivolumab auf die Gesamtüberlebenszeit.	Für die Endpunktkategorie Mortalität wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt. Daten zum Gesamtüberleben werden bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Nivolumab in der hier vorliegenden Therapiesituation jedoch als besonders relevant angesehen.
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben** Die krankheitsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser Parameter ist definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tod jeglicher Ursache, lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts oder Fernmetastasen.	*Rezidive* Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) wird

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nach kurativer Behandlung ist das Rezidiv ein belastendes, unerwünschtes Ereignis, weshalb das krankheitsfreie Überleben einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Hier zeigte sich in der Gesamtstudienpopulation ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab. Bei Differenzierung nach der PD-L1-Expression wurde deutlich, dass der Unterschied vor allem durch die PD-L1-positiven Pat. bedingt ist, siehe Abbildung 1. ***Abbildung 1: Subgruppenanalyse nach dem PD-L1-Status [7]***  Entsprechend wurde die Zulassung auf Pat. mit PD-L1-Expression beschränkt.	zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten: - Lokalrezidiv im Urotheltrakt - Lokalrezidiv außerhalb des Urotheltrakts - Fernmetastasen - Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv) *Rezidive (Ereignisrate)* Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst. Hier zeigten sich in den Funktionsskalen zum globalen Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.	Bezüglich der Symptomatik ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten in der Gesamtstudienpopulation etwas häufiger im Nivolumab- als im Kontrollarm auf, **42,7**% vs **36,8**%, mit Bezug zur Studienmedikation bei **17,9**% vs **7,2**%. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die unter Nivolumab häufiger als im Placebo-Arm und bei mehr als 5% der Pat. auftraten, waren Pruritus, Fatigue, Diarrhoe, Exanthem, erhöhte Lipase bzw. Amylase, Hypothyreose, Asthenie, Übelkeit, Appetitlosigkeit und erhöhtes Kreatinin. Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Nivolumab deutlich höher als im Placebo-Arm, **12,8** vs **2**%.	Bei den Nebenwirkungen wird für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein Nachteil von Nivolumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten festgestellt. Im Detail zeigen sich zudem Vor- und Nachteile für Nivolumab bei den spezifischen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit insgesamt ein nachteiliger Effekt von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten festzustellen.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er wurde ohne die Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [8]. ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab: A	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion ist das Rezidivrisiko hoch. Es wird statistisch signifikant durch eine adjuvante Chemotherapie gesenkt. Allerdings ist ein relevanter Teil der Pat. nicht für eine solche, Cisplatin-haltige Therapie geeignet. Die Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist beim Urothelkarzinom hoch wirksam. Zulassungen für die metastasierte Situation belegen diese Wirksamkeit und den Nutzen. Deswegen war das Ergebnis von CheckMate 274 mit einer nachhaltigen Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bei Einsatz von Nivolumab in der adjuvanten Situation nicht überraschend. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Kriterien für den Einsatz der adjuvanten Immuntherapie</u> Standard bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom im Stadium T ≥2 (mind. pT2a im TUR-Präparat) ist eine multimodale Therapie. Diese besteht aus einer neoadjuvanten Therapie, gefolgt von radikaler Operation. Bei lokaler inkompletter Resektion (R1/R2) kann bei schwacher Evidenzlage eine Radio(chemo-)therapie erfolgen. Die adjuvante Chemotherapie wird empfohlen, wenn keine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt war. In CheckMate 274 wurden Pat. mit invasivem Resttumor oder persistierenden Lymphknotenmetastasen nach neoadjuvanter, Cisplatin-haltiger Chemotherapie eingeschlossen. Der Anteil lag bei 43%, siehe Abbildung 2. ***Abbildung 2: Subgruppenanalyse nach der neoadjuvanten Vortherapie [7]***  Auch hier führte die adjuvante Immuntherapie zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens. <u>Endpunkte</u>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der primäre Studienendpunkt ist sinnvoll. Stärker als die Gesamtüberlebenszeit spiegelt er den spezifischen Effekt von Nivolumab auf die Verhinderung oder die Verzögerung des Auftretens eines Rezidivs bzw. einer Metastasierung wider. Die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist der neue Standard bei Pat. mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion und Kontraindikationen gegen eine Cisplatin-haltige, adjuvante Chemotherapie oder invasivem Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de
2. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2019. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom
3. AWMF S3 Leitline: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, März 2020. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-038OL.html
4. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS et al.: Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 6642-54, 2014. DOI:
5. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM et al.: Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 16:76-86, 2015. DOI:
6. Birtle A, Johnson M, Chester J et al.: Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 395:1268-1277, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30415-3
7. Bajorin DF, Witjes AJ, Gschwend JE et al.: Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 384:2102-2114, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2034442
8. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-324-1

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung **des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Nivolumab

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. September 2022
von 11.00 Uhr bis 12.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Friedrich

Herr Bluhmki

Herr Endele

Frau Popfinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Buhck

Herr Eggebrecht

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Giersdorf

Frau Utzinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Martin

Frau Neugebauer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. de Wit

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir sind jetzt bei Nivolumab, die Zweite, jetzt neues Anwendungsgebiet zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol Myers Squibb, Astellas Pharma GmbH, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Urologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst die Abfrage der Anwesenheit, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen: Für Bristol-Myers Squibb, den pharmazeutischen Unternehmer, müssten anwesend sein Frau Friedrich, Herr Bluhmki, Herr Endele und Frau Popfinger, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Frau Professor de Wit, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Grimm, für Roche Herr Buhck und Herr Eggebrecht, für Astellas Herr Giersdorf und Frau Utzinger, für MSD Frau Martin und Frau Neugebauer und für den vfa Herr Dr. Rasch.

Dann gebe ich dem pU zunächst die Möglichkeit, auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, danach machen wir wie eben die Frage-und-Antwort-Runde. Machen Sie das wieder, Frau Friedrich? – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Herzlichen Dank. – Wir freuen uns, heute zum dritten Verfahren zu Nivolumab bei Ihnen sein zu dürfen. Wie Sie gesagt haben, wechseln wir für dieses Verfahren nicht nur das Therapiesetting vom metastasierten Ösophaguskarzinom in die Adjuvanz beim Urothelkarzinom, sondern auch das Team an meiner Seite hat sich verändert. Ich möchte es kurz vorstellen: Wir haben Herrn Dr. Bluhmki, der für alle methodischen Aspekte zuständig ist, Herrn Dr. Endele, der die medizinischen Fragen beantworten wird, Frau Popfinger, die das Dossier verantwortet hat, und mich. Wir sitzen wie eben wieder in einem Raum zusammen und hoffen, dass es mit der Tonqualität gut funktioniert.

Zunächst möchte ich auch hier einige Worte zum Anwendungsgebiet sagen. Mit Nivolumab wurde die erste immunonkologische Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom und hohem Rezidivrisiko zugelassen. Nivolumab stellt somit die erste Therapie überhaupt dar, die in einer direkt vergleichenden Phase-III-Studie in diesem Anwendungsgebiet Überlegenheit gezeigt hat. Für die betroffenen Patienten besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an Therapien, die das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs reduzieren können, was das primäre Therapieziel in der Adjuvanz ist; denn ein Rezidiv bedeutet oftmals den Übergang vom kurativen in das palliative Therapiesetting. Dieses Therapieziel, das Vermeiden der Rezidive, sollte im Idealfall ohne jegliche Einschränkung der Lebensqualität oder ohne Einbußen bei der Verträglichkeit erreicht werden. Bisher fehlten jedoch insbesondere in der Adjuvanz des muskelinvasiven Urothelkarzinoms überhaupt wirksame und zugelassene Therapien.

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der Eignung für Cisplatin zwei Teilpopulationen und dementsprechend unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien definiert, nämlich einmal die cisplatinbasierte Chemotherapie oder beobachtendes Abwarten. Mit unserer Zulassungsstudie, der CheckMate 274, die Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten operationalisiert als Placebo vergleicht, haben wir in der Nutzenbewertung vergleichende Daten für die Teilpopulation der Patienten vorgelegt, für die eine adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist. Für diese Patienten konnten wir zeigen, dass eine Behandlung mit Nivolumab einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellen kann. Auch das IQWiG hat hier einen Zusatznutzen gesehen. Auf diese Teilpopulation möchte ich im Weiteren noch eingehen.

Aus unserer Sicht und anders, als es das IQWiG schlussgefolgert hat, besteht jedoch vom Ausmaß her für diese Patienten ein beträchtlicher Zusatznutzen. Dies möchte ich wie folgt begründen: Erstens ist

in der Studie CheckMate 274 ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten bei der Verhinderung der Rezidive zu sehen. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod ohne vorheriges Rezidiv wird unter der Therapie mit Nivolumab gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten mit einem Hazard Ratio von 0,53 nahezu halbiert.

Zweitens war der Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten mit Nivolumab über den gesamten Therapieverlauf hin konstant, wenn nicht sogar verbessert. In Hinblick auf den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand war Nivolumab mit einem signifikant verringerten Risiko einer dauerhaften Verschlechterung gegenüber beobachtendem Abwarten assoziiert. Im EORTC QLQ-C30 zeigen sich hierzu konsistent in allen Skalen gleichgerichtet und zumindest numerische Vorteile.

Drittens zeigt sich in dieser Studie das bekannte und zu erwartende Verträglichkeitsprofil von Nivolumab. Insbesondere konnten keine signifikanten Unterschiede bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von Nivolumab gegenüber Placebo detektiert werden. Lediglich bei den UE, die zum Abbruch führten, trat ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab auf. Hier ist aus unserer Sicht zu bedenken, dass die Patienten, die vorzeitig eine Nivolumab-Therapie abbrechen, weiterhin von den Effekten der bereits erfolgten Immunonkologischen Therapie profitieren können.

Für das Gesamtüberleben liegen im Dossier keine Ergebnisse vor, da zum Zeitpunkt der ersten präspezifizierten OS-Interimsanalyse die präspezifizierte Schwelle für statistische Signifikanz noch nicht unterschritten wurde. Daher läuft die Studie wie geplant weiter. Der Empfehlung des unabhängigen Data-Monitoring-Komitees folgend, bleiben die OS-Daten der Studie weiter verblindet, das heißt unveröffentlicht. Die finale Analyse wird nach aktueller Prognose Ende 2027 erwartet. Die EMA kommt in ihrer Bewertung der Gesamtdatenlage zu dem Schluss, dass basierend auf dem beträchtlichen Vorteil von Nivolumab bei der Verhinderung der Rezidive – ich erinnere, das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wird für die Patienten in der Studie nahezu halbiert – in Verbindung mit der bekannten Verträglichkeit von Nivolumab ein nachteiliger Effekt auf das Gesamtüberleben sehr unwahrscheinlich ist.

Zusammenfassend erfüllt die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zum gegenwärtigen Versorgungsstandard aus unserer Sicht in beträchtlichem Maße die gesteckten Therapieziele, insbesondere für die Patienten, für die eine adjuvante cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet ist. Durch Nivolumab wird nun, wie wir meinen, im vorliegenden Anwendungsgebiet eine wichtige Versorgungslücke geschlossen. Die Vermeidung von Rezidiven ist dabei das zentrale Kriterium für den Therapieerfolg im kurativen Setting. Es gilt, die Tumorfreiheit so lange wie möglich zu erhalten.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, herzlichen Dank, dass wir auch hier die Möglichkeit hatten, einige einleitende Worte zu sagen. Wir freuen uns darauf, diese und weitere Aspekte mit Ihnen zu diskutieren und hoffen, Ihre Fragen gut beantworten zu können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Friedrich. Ich möchte im Prinzip dort anschließen, wo wir gerade aufgehört haben. Herr Grimm und Frau de Wit waren noch nicht dabei. Wir haben bei der vorangegangenen Anhörung intensiv über die Frage diskutiert, in welchen Fällen eine cisplatinhaltige Chemotherapie für Patienten das Mittel der Wahl ist, wobei wir da eine etwas anderes Situation hatten. Das brauchen wir hier nicht zu wiederholen, weil es für bestimmte Patienten keine Alternative gibt.

Hier stellt sich die Frage, und die richte ich an die Kliniker: Könnten Sie in irgendeiner Form abschätzen, quantifizieren, wie hoch Sie den Anteil der Patientinnen und Patienten in der Versorgungspraxis einschätzen, die eine Behandlung mit einer adjuvanten cisplantinhaltigen Chemotherapie aus welchen Gründen auch immer ablehnen oder die möglicherweise hierfür nicht infrage kommen? Dass Platintherapien mit einer Fülle von Nebenwirkungen behaftet sind, haben wir vorher schon einmal durchgespielt. Das wird hier alles in gleicher Weise greifen, aber das müssten wir noch einmal für das Protokoll haben. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Grimm als Urologe?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann dazu gern etwas sagen. Es ist schwer, das zu quantifizieren. Es gibt zumindest einige Daten zur neoadjuvanten Therapie für Patienten, die Cisplatin erhalten. Die können prinzipiell neoadjuvant oder adjuvant behandelt werden. Es gibt Zahlen aus den USA, dass die Rate zugenommen hat. Es wird auch von den Leitlinien favorisiert, neoadjuvant zu behandeln, wenn Patienten Cisplatin geeignet sind. Der Anteil ist über die letzten Jahre gewachsen, liegt aber irgendwo zwischen 20 und 30 Prozent. Das sind die Zahlen, die ich aus einer älteren Publikation in Erinnerung habe.

Postoperativ ist es so: Eine Zystektomie mit Harnableitung ist ein relativ großer Eingriff. Sie nehmen ein Organsystem heraus und rekonstruieren es aus einem anderen Organsystem, nämlich aus dem Darm. Das ist eine belastende Operation. Wir reden von einem Tumor, vor allem des älteren Mannes. Das sind häufig Raucher, multimorbide Patienten. Die sind mitunter schwierig für eine adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie zu gewinnen. Ich denke, dass von den Patienten, die postoperativ infrage kommen, der Anteil wahrscheinlich weniger als die Hälfte der Patienten sein wird. Ich denke, eher deutlich weniger, vielleicht ein Drittel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Ergänzungen, Frau de Wit oder Herr Wörmann?

Frau Prof. Dr. de Wit (DGHO): Ich wollte nur sagen, dass es tatsächlich auch präoperativ – –Man könnte sagen oder es wurde häufig diskutiert. Es wird einfach nicht oft genug gegeben, aber ich denke, bestimmt die Hälfte der Patienten hat tatsächlich auch eine objektive Einschränkung, die die Platingabe erschwert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor de Wit. – Dann habe ich Herrn Blindzellner.

Herr Blindzellner: Ich habe einen anderen Punkt, eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Weshalb wurden mit der Stellungnahme weiterhin nicht die Ergebnisse des ersten präspezifizierten OS-Datenschnitts vom Februar 2021 für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU? – Bitte, Frau Friedrich.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Lassen Sie mich das noch einmal erklären. Wir konnten im Rahmen des Dossiers keine Daten zum Gesamtüberleben darstellen. Das bedauern wir sehr. Lassen Sie mich noch einmal die Hintergründe erläutern: Das Gesamtüberleben ist in der Zulassungsstudie, der CheckMate 274, ein sekundärer Endpunkt, der insbesondere in die konfirmatorische Testhierarchie eingebunden ist. Für das Gesamtüberleben sieht der statistische Analyseplan der Studie Interimsanalysen sowie eine finale Analyse vor.

Bei der Diskussion um die OS-Daten möchte ich gern noch einmal einen Schritt zurückgehen und auf den grundsätzlichen Sinn von Interimsanalysen hinweisen. Interimsanalysen, zum Beispiel zum OS, werden deshalb durchgeführt, um deutliche Überlebensvorteile frühzeitig zu detektieren und in einem solchen Fall aus ethischen Gründen die Studie vorzeitig beenden zu können. Sollte aber umgedreht die prädefinierte Signifikanzschwelle einer Interimsanalyse noch nicht unterschritten werden, wie es bei der CheckMate 274, bei der ersten Interimsanalyse zum OS der Fall war, so ist es für die Wahrung der Studienintegrität gemäß Data Monitoring Committee Charter und international anerkannter Standards notwendig, die Verblindung dieser Daten grundsätzlich aufrechtzuerhalten. BMS nimmt hierbei die Empfehlung des unabhängig agierenden Data Monitoring Committees sehr ernst. Das empfiehlt in einer solchen Situation, die Daten nicht zu entblinden. Das bedeutet, dass die Ergebnisse in einer solchen Situation nicht veröffentlicht werden dürfen.

BMS kommt aber selbstverständlich der Verpflichtung nach, die Ergebnisse zu veröffentlichen, sobald die finale OS-Analyse erfolgt ist. Bis dahin verbleiben die OS-Daten der Empfehlung des Data Monitoring Committees folgend unveröffentlicht, das heißt, nicht in der Public Domain, um die Integrität der Daten und der gesamten Studie zu wahren.

Ich möchte noch eine Sache ergänzen und betonen. Wir sind hier in der adjuvanten Behandlungssituation, in der, wie ich sagte, aus unserer Sicht die Vermeidung eines Rezidivs von herausragender Bedeutung für den Patienten ist. Der Endpunkt DFS, disease-free survival, bildet das primäre Therapieziel in diesem Anwendungsgebiet ab, nämlich den Übergang vom kurativen in die palliative Situation. Für diesen Endpunkt haben wir Daten. Wir sehen nahezu eine Halbierung des Risikos für ein DFS-Ereignis in der Studie von Nivolumab im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten und somit basierend auf diesem Endpunkt einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Friedrich. – Herr Vervölgyi, dann noch einmal Herr Blindzellner.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht zum letzten Punkt, den Sie gerade genannt haben, dass das DFS das primäre Therapieziel ist: Das mag stimmen. Wir haben allerdings die Situation, dass wir im Vergleichsarm immer noch 60 Prozent Rezidivrate haben. Natürlich ist es für die Patientinnen und Patienten wichtig, zu wissen, inwiefern sich dieser Vorteil ins Gesamtüberleben übersetzt. Von daher: Zu sagen, die Daten wären nicht so wichtig, würde ich nicht so ganz unterschreiben.

Ich wollte darauf eingehen, dass Sie in Ihrer Stellungnahme mit der ICH E9 argumentieren, in der steht, dass man mit den Interimsanalysen vorsichtig sein soll, weil dadurch, wie Sie selber gesagt haben, die Integrität der Studie gefährdet sein kann, weil es dazu führen kann, dass das Patientenrekruting beeinflusst werden oder es Verzerrungen im Rahmen der Behandlung geben kann. Hier ist es aber so, dass wir zum einen eine Studie haben, die bereits fertig rekrutiert ist. Es kann auf das Rekruting keinen Einfluss haben, ob man die Daten zum OS kennt oder nicht. Zum anderen haben wir eine doppelt verblindete placebokontrollierte Studie. Das heiß, auch da ist die Möglichkeit der Einflussnahme durch die Kenntnisse dieser Daten eher gering. Von daher finde ist es nicht so richtig nachvollziehbar. Sie haben die Daten ausgewertet, weil das der Plan gewesen ist. Sie haben die finale DFS-Analyse, und dann werten Sie das OS aus. Das einzige, was noch fehlt, ist, dass diese Daten bekannt werden. Die Gründe, die Sie anführen, sind aus meiner Sicht nicht richtig nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Friedrich, nehmen Sie das zur Kenntnis?

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Das nehmen wir zu Kenntnis. Herr Bluhmki kann das gern noch einmal aus statistischer Sicht näher erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kann er gern machen. Dann ist Herr Wörmann dran, danach noch einmal Herr Blindzellner. – Herr Bluhmki, Herr Wörmann, Herr Blindzellner, und dann setze ich mich auch noch einmal auf die Rednerliste. – Bitte schön.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank, Herr Hecken. – Herr Vervölgyi, vielen Dank für Ihre Ausführungen. Sie haben in dem Maße recht, dass die Studie zu Ende rekrutiert und möglicherweise die Behandlungsphase für die meisten Patienten schon vorbei ist. Trotzdem möchte ich hier folgendes sagen, das zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse führen kann, weil das Erscheinen vorläufiger Studienergebnisse auf der einen Seite das Studienteam, auf der anderen Seite möglicherweise die behandelnden Ärzte aber auch den Patienten bewusst oder unbewusst beeinflussen kann. Ich ziele darauf ab, dass es zum Beispiel zu einem vorzeitigen Studienabbruch des Patienten während oder nach der Behandlungsphase kommen kann. Dann kann es dazu führen, dass durch die Veröffentlichung der Ergebnisse die Wahl der Nachfolgetherapie beeinflusst werden kann und damit die Behandlungsalgorithmen des Arztes zusammenhängen und in irgendeiner Art und Weise beeinflusst sein könnten und deshalb – da komme ich wieder auf die ICH E9 Guideline – die herausragende Relevanz der Verblindung von größter Bedeutung ist und dementsprechend nur dann entblindet werden soll, wenn vorzeitig – Frau Friedrich hat es eingangs gesagt – ein großer statistisch signifikanter Überlebensvorteil gezeigt wird. Dies nehmen wir als BMS sehr ernst und setzen uns nicht über die Empfehlung des DMC hinweg, die OS-Daten zu veröffentlichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bluhmki. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss als Kliniker nicht klinisch begründen, warum wir für die Gesamtüberlebenszeit als wichtigen Endpunkt sind. Ein Punkt, warum ich das so deutlich sage, ist, weil die Therapie, die hier adjuvant eingesetzt wird, auch in der metastasierten Situation grundsätzlich zur Verfügung steht. Wir haben hier schon öfter beim Blasenkarzinom die Schwelle diskutiert, ob es ein Prozent, fünf Prozent oder zehn Prozent Positivität sind. Insofern haben wir dieselbe Therapie zur Verfügung. Warum wir uns trotzdem so stark für die adjuvante Therapie eingesetzt haben, die ESMO auch den Grad A gegeben hat, ist: Es geht uns nicht um die Hazard Ratio an sich, sondern um die Rate der Langzeitüberlebenden, die wir hier sehen. Das Besondere ist, dass wir nicht eine Verschiebung der gesamten Gruppe nach rechts sehen, sondern das Plateau des disease-free survivals liegt nach einigen Jahren 35 Prozent unter der Kontrolle und 55 Prozent im Immuntherapiearm. Das sieht in der Tat nicht mehr nach weiteren Rezidiven aus. Das heißt, es scheint schon hier ein deutliches Signal zu geben, dass mehr als die Hälfte der Patienten überhaupt kein Rezidiv mehr erleidet und keine zweite Therapie mehr benötigt. Deshalb haben wir uns so deutlich dafür ausgesprochen. Deshalb hat die ESMO hier auch den Grad A gegeben. Das ist der höchste Empfehlungsgrad für eine kurative Therapie. Das ändert nichts daran, dass wir es für unabdingbar halten, möglichst schnell die Overall-Survival-Daten zu sehen, und das, was ich gerade theoretisiert habe, dass es sich darin auswirkt, dass die frühe Immuntherapie mehr Langzeitüberleber macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt Herr Blindzellner, dann Herr Jantschak.

Herr Blindzellner: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich möchte darauf hinweisen, dass das offenbar ein BMS-spezifisches Problem ist. Andere pharmazeutische Unternehmer, die sich an dieselben ICH E9-Guidelines gebunden fühlen müssten, haben das Problem in der Vergangenheit nicht gehabt, Daten aus Interimsdatenschnitten zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zu veröffentlichen. Da gibt es offenbar eine Diskrepanz in der Interpretation der ICH E9-Richtlinie, wie ich das sehe. Meine Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie ausschließen, dass es aus dem Alpha-Niveau von 0,05 – die Interimsanalyse wird eine Alpha Spending Function nutzen – derzeit einen Nachteil im Gesamtüberleben für Nivolumab gibt? Können Sie das als pharmazeutischer Unternehmer ausschließen? – Das ist meine Frage.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Wir können nur auf das zurückschließen, was die EMA im EPAR veröffentlicht, nämlich, dass in Verbindung des auf der einen Seite – wir haben das gerade diskutiert – sehr bedeutsamen Vorteils im disease-free survival in Kombination mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Nivolumab ein nachteiliger Effekt auf das Gesamtüberleben sehr unwahrscheinlich ist. Vielleicht kann ich insofern noch hinzufügen: Wenn hier wirklich ein Nachteil im Gesamtüberleben gewesen wäre – – Dafür ist das Data Monitoring Committee da, so etwas anzuschauen und dann eine andere Empfehlung zu geben, nämlich so etwas wie zum Beispiel, dass die Studie vorzeitig abgebrochen werden muss. All das ist hier nicht passiert. Deshalb kann ich nur auf die Ausführungen der EMA referenzieren, die zu dem Schluss kommt, dass ein Nachteil auf das Gesamtüberleben sehr unwahrscheinlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Friedrich. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an BMS. Ich habe es jetzt so verstanden, dass die EMA im Rahmen des Zulassungs… (akustisch unverständlich) den Daten zu den OS-Daten den Datenschnitt Februar 2021 bekommen hat. Das heißt, die Zulassung erfolgte dann unter Berücksichtigung (in Kenntnis) dieser Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Friedrich.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Wir hatten gerade einige technische Probleme und haben Sie nur abgehackt verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak hat gefragt, wenn ich kurz versuchen möchte, das zusammenzufassen, ob die Zulassung der EMA nicht auf der Basis, aber zumindest in Kenntnis – so hatten Sie es formuliert, Herr Jantschak – der OS-Daten erfolgt sei, die dann naturgemäß der EMA bei

der Zulassung auf der Basis der Interimsdaten hätten bekannt sein müssen, ob sie sie dann berücksichtigt oder einbezogen hat, ist eine andere Frage, aber ob sie zumindest Kenntnis hatte. Das war die Rückfallposition von Herrn Jantschak bei der Zulassung.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank, dass Sie es noch einmal wiederholt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, das war korrekt so? – Gut.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): BMS hat Daten zum Gesamtüberleben der ersten präspezifizierten OS-Interimsanalyse der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses auf Anfrage der EMA zur Verfügung gestellt. Ich möchte noch einmal betonen: Die Studienkonzeption, die im Austausch mit den Zulassungsbehörden, der Ethikkommission und weiteren Akteuren entstand, sieht bei Nichterreichung der präspezifizierten Signifikanzschwelle in einer Interimsanalyse keine vorzeitige Veröffentlichung dieser Daten vor, wie ich vorhin schon beschrieben habe. Auch die EMA erkennt die Wichtigkeit der Verblindung der Daten an, folglich sind sie im EPAR nicht enthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, okay?

Herr Dr. Jantschak: Ja. Ich habe noch eine Rückfrage. Über wie viele Todesfälle reden wir jetzt insgesamt? Ich verstehe, dass über die Analyse dieser Daten keine Auskunft gegeben …. (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich verstehe Sie nicht mehr, Herr Jantschak. Können Sie vielleicht etwas näher an das Mikrofon? Fangen Sie noch einmal von vorn an.

Herr Dr. Jantschak: Können Sie als BMS Auskunft geben, über wie viele Todesfälle wir insgesamt reden? Wir sind in der adjuvanten Therapiesituation, und normalerweise findet das Rezidivereignis – oder das sollte es zumindest – deutlich vor dem Todesereignis statt. Über wie viele Todesereignisse reden wir? Können Sie zumindest das mitteilen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bluhmki.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Es ist so: Herr Jantschak, Sie haben recht. Letzten Endes haben wir eine Übersicht, auch für den zweiten Datenschnitt im Februar 2021, wie viele DFS-Ereignisse eingetreten sind. Außerdem steht sehr prominent darin, dass wir für die erste präspezifizierte Interimsanalyse OS 84 Todesereignisse beobachtet haben. Dementsprechend ist die absolute Anzahl bekannt. Nur aus Gründen der Verblindung, die wir schon hinlänglich diskutiert haben, ist es nicht möglich, hier eine wirkliche Aufschlüsselung zu postulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Nur zur Klarstellung: Sie hatten schon im August 2020 84 Todesereignisse. Das ist schon eine relativ hohe Zahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bluhmki.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Herr Jantschak, wir hatten im Februar 84 Todesfälle. Das war eine Anzahl, die ausgereicht hat, die erste präspezifizierte Analyse durchzuführen.

Herr Dr. Jantschak: Das war der zweite Datenschnitt, also Februar 2021. Da waren die 84 Ereignisse. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Anhand der Kurve der Todesfälle ist absehbar, wann die 166 erreicht werden, die im Studienprotokoll spezifiziert sind. Das heißt, man müsste abschätzen können, wann eine Analyse vorliegt, die die Fragen aller hier im Raum beantwortet. Das ist nicht meine Aufgabe, das „Geeiere“ erscheint mir vermeidbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte der pU noch etwas zum „Geeiere“ sagen, oder sollen wir das abschließen?

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Ich kann gerne noch mal etwas – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch mal die gleiche Schallplatte. Integrität der Daten – alles richtig und saubere Studie.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Es ging mir mehr darum, auf Herrn Wörmann zu rekurrieren, der sagte, die finale Analyse ist nach 166 Todesfällen geplant. Genauso ist es. Nach aktueller Prognose wird diese finale Analyse nach 166 beobachteten Todesfällen Ende 2027 erwartet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. – Dann habe ich noch einmal Frau Müller, auch zu dem Komplex, danach Herrn Blindzellner zu einem neuen Komplex. – Frau Müller

Frau Dr. Müller: …. (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich höre Sie nicht, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es, ja.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch Probleme. – Ich muss leider auch noch etwas zu diesen OS-Daten sagen. Wir haben das Problem …. (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört nichts mehr, Frau Müller. Frau Müller ist eingefroren. – Jetzt ist Sie wieder da.

Frau Dr. Müller: Ich habe ein Kabel verlegt. Ist es jetzt besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Ich versuche, es schnell zu machen. – Die erste Frage bezieht sich auf die Frage von Herrn Wörmann. Wenn wir jetzt schon …. (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht nichts. – Jetzt noch einmal, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Genau, letzter Versuch. Ich habe schon ein Kabel gelegt. Hört man mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Schreiben Sie es in den Chat, Frau Müller. Wir hören Sie nicht mehr. – Herr Blindzellner, ich ziehe Sie vor, neuer Komplex. Sobald Frau Müller wieder auftaucht, werden wir sie greifen.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht darf ich in Ergänzung zu dem, was Herr Wörmann sagte, was dieses Überlebensthema betrifft, etwas sagen. Das Urothelkarzinom ist ein sehr aggressiver Tumor. Sie erinnern sich vielleicht, dass wir hier vor einiger Zeit Avelumab als Erhaltungstherapie diskutiert haben. Im Grunde genommen ist die Konstellation bei den Patienten, bei denen man hier den größten Vorteil nach neoadjuvanter Therapie sieht, nichts Anderes. Das sind Patienten, die trotz Chemotherapie Resttumor haben und dringend eine zusätzliche Therapie brauchen. Der Grund ist einfach. Es ist im Grunde genommen so, wie wir es bei der Erhaltungstherapie im metastasierten Stadium machen, wenn die Patienten nach einer Chemotherapie wieder in Progress kommen. Sie haben durch die Chemotherapie die schlechtesten Tumorzellen ausselektiert, und die Patienten kommen häufig in einen so massiven Progress, dass die nicht mehr therapiefähig sind. Das fangen wir nicht mehr ein. Das ist hier eine andere Konstellation, als bei anderen Tumoren, die lange Verläufe haben. Deshalb glaube ich – und das spiegelt auch die Empfehlung der ESMO wider –, dass sich das DFS in einen Überlebensvorteil übersetzen wird, so ähnlich, wie wir das bei der Erhaltungstherapie sehen, zumindest für diese Subgruppe der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Jetzt habe ich Frau Müller wieder auf dem Bildschirm. Frau Müller, ganz flott.

Frau Dr. Müller: Ich hoffe, es klappt jetzt. – Ich habe eine Nachfrage zu der erwarteten finalen Analyse. Sie hatten auf die Frage von Herrn Wörmann circa 2027 für 166 Events geplant. Im Moment ist aber schon ungefähr die Hälfte verstorben. Meine erste Frage ist: Warum erwarten Sie das erst so spät? Das ist ein ziemlich langer …. (akustisch unverständlich) Ergebnisse hat.

Die zweite Frage ist: Das wurde vorab schon diskutiert, aber so ganz klar ist es mir in letzter Konsequenz immer noch nicht geworden. Das Data Monitoring Committee würde, auch wenn es ICH E9-konform vorgeht, wie Sie das interpretieren – davon gehe ich aus –, ab einer bestimmten Stelle des Unterschieds beim Gesamtüberleben die Studie entblinden und entsprechende Maßnahmen ergreifen. Herr Blindzellner hat schon danach gefragt, ob man ausschließen könnte, dass sich jetzt schon ein Nachteil gezeigt hat. Die Frage ist für mich nicht klar beantwortet. Ab welchem Unterschied kann man davon ausgehen, dass durch das Data Monitoring Committee entblindet worden wäre? Wie ist das präspezifiziert worden? Welchen Unterschied können wir aufgrund der Tatsache, dass nicht entblindet wurde, ausschließen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Friedrich, wer macht das?

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Das macht Herr Bluhmki.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bluhmki, bitte.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Frau Müller, vielen Dank für Ihre Frage. Letzten Endes geht es nicht primär um die Quantifizierung des Effektes, sowohl Vor- als auch Nachteil, sondern um die präspezifizierte Signifikanzschwelle, die statistische Unsicherheit, die der Punktschätzer mit sich bringt. Diese präspezifizierte Signifikanzschwelle oder die Breite des Konfidenzintervalls, die dahintersteckt, hat den Nulleffekt, keinen Effekt, noch nicht ausgeschlossen, sodass letzten Endes inhaltlich diese Signifikanzschwelle nicht erreicht wurde. Wo dieser Schätzer jetzt liegt, ist uns aus bekannten Verblindungsgründen nicht bekannt. Trotzdem – das hat Frau Friedrich auch gesagt –, wenn dort jetzt auch Richtung Punktschätzer etwas Gravierendes sichtbar gewesen wäre, kann man aus ethischen Gründen davon ausgehen, dass das crossfunktionale Team Richtung DMC und Committee, die dahinterstecken, möglicherweise anders entschieden hätten.

Um vielleicht noch einen abschließenden Satz zu sagen und den Kommentar im Chat noch einmal richtig anzubringen: Herr Blindzellner, Sie haben völlig recht. Dieses präspezifizierte Signifikanzniveau, wie es für Interimsanalysen für die frühzeitige Detektierung dieser Überlebenseffekte sinnvoll und regelhaft ist, ist natürlich nicht 0,05, sondern deutlich kleiner, irgendetwas mit 0,002, wirklich sehr herausfordernd, das frühzeitig zu detektieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Blindzellner. Bitte.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe einen neuen Punkt und eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Dosierung von Nivolumab. In der Studie wurde die Gabe von Nivolumab auf ein Jahr, auf zwölf Monate begrenzt. In Abschnitt 4.2 der Fachinformation, in dem die Dosierung von Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet wiedergegeben wird, findet sich diese Einschränkung meines Erachtens nicht. Es wird aus meiner Sicht in der Fachinformation empfohlen, Nivolumab bis zum Progress, also bis zum Rezidiv oder bis zur inakzeptablen Toxizität alle zwei bzw. vier Wochen, je nach Dosierung, weiterzugeben. Meine Frage ist: Sehen Sie das auch so? Weshalb ist das in der Fachinformation nicht eingeschränkt auf die einjährige Therapiedauer? Welche Daten liegen für den Nutzen einer Nivolumab-Therapie in darüberhinausgehenden Jahren der Therapie vor? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU?

Herr Endele (Bristol-Myers Squibb): Ich würde das übernehmen. – Herr Blindzellner, es steht in der Tat in der Fachinformation. Dort ist geschrieben: für maximal ein Jahr. Es steht zwar nicht in dem Indikationstext, aber weiter unten in dem Dosierungskapitel, meine ich. – Zu Ihrer zweiten Frage, wenn ich es richtig verstanden habe, zu den Daten, die darüber hinausgehen: Die haben wir nicht, weil es in der Studie maximal nur ein Jahr gegeben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, Nachfrage oder nehmen Sie das so zur Kenntnis?

Herr Blindzellner: Dann habe ich das offenbar falsch gelesen. Vielleicht können Sie den konkreten Abschnitt in den Chat kopieren? Das würde mir sehr helfen. Ich habe noch eine zweite Frage an den pU, aber ich würde mich zurückstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe im Moment außer Ihnen keinen mehr. Sie können sofort fragen, Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Dann mache ich das sehr gern. Vielen Dank. – Es geht um die nachgereichten Daten zur Lebensqualität und Morbidität, zum EQ-5D und QLQ-C30. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung den Hinweis gegeben, dass zum Gesundheitsstatus, zum EQ-5D, für den zweiten Datenschnitt noch in relevantem Umfang neue Daten hinzukommen. Nachgereicht haben Sie mit der Stellungnahme aber nur die Daten zum ersten Datenschnitt, trotz der Kritik des IQWiG. Können Sie sagen, warum Sie sich für den ersten Datenschnitt entschieden haben und ob möglicherweise eine Nachreichung der Daten für den zweiten Datenschnitt bis Freitag dieser Woche möglich wäre? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU?

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank für die Frage. – Sie haben recht. Wir haben für den ersten Datenschnitt sowohl die Verträglichkeit als auch die Lebensqualität eingereicht. Daten für den zweiten Datenschnitt sind tatsächlich nicht vorhanden. Das heißt, wir können sie nicht …. (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht Sie nicht mehr, Herr Bluhmki.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es wieder.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Um noch einmal anzufangen: Ja, wir haben für den ersten Datenschnitt die Lebensqualität bzw. die Verträglichkeit eingereicht. Für den Datenschnitt Februar 2021 ist es uns nicht möglich, Daten zur Verträglichkeit und Lebensqualität einzureichen. Warum? Weil dort diese Daten nicht inkludiert sind. Der Grund ist, weil es primär die erste OS-Interimsanalyse war, und zweitens: Das IQWiG hat es richtigerweise in seiner Nutzenbewertung dargelegt. Der zeitliche Abstand zwischen den zwei Datenschnitten beträgt nur sechs Monate, dementsprechend waren nur noch wenige Patienten im August unter Behandlung. Aus diesem Grund, durch diesen kurzen zeitlichen Abstand, ist nicht zu erwarten, dass ein Hinzufügen an Daten, die die herausragenden Ergebnisse nebenbei in Frage stellen würden, nicht vorhanden ist. Deshalb reicht es aus unserer Sicht aus. Wir teilen die Meinung des IQWiG, dass die Lebensqualitätsdaten aus dem Augustdatensatz letzten Endes ausreichend bewertbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner, Nachfrage oder okay? – Okay. – Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Mir ist auf der Basis des Studienprotokolls nicht klargeworden, in welcher Form und in welchem Ausmaß die an der Studie teilnehmenden Patienten über die Vor- und Nachteile der adjuvanten cisplatinhaltigen Therapie aufgeklärt worden sind. Mir ist aufgefallen, dass im Dossier Daten zum Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ dargestellt werden. Hier ist selbstverständlich auch die die Endpunktkomponente „Tod jeglicher Ursache“ eingeflossen. Ich habe mir die Frage gestellt: Wie konnten Sie diesen Endpunkt auswerten, ohne dass die Daten zum Gesamtüberleben entblindet worden sind? Das ist eine Pirouette, die sich mir nicht erschließt. Vielleicht können Sie mir das als medizinischem Laien erklären, Herr Bluhmki oder Herr Endele.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Herr Professor Hecken, ich glaube, die beiden Kollegen werden auf die zwei verschiedenen Fragen, die Sie gestellt haben antworten, der eine auf die eine, der andere auf die andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist gerecht verteilt. Herr Endele, bitte.

Herr Endele (Bristol-Myers Squibb): Ich nehme die Frage bezüglich der Aufklärung auf, die sehr wichtig ist. Ich möchte an der Stelle noch einmal betonen, dass BMS seine Verpflichtung, klinische Studien nach den höchsten Standards durchzuführen, um verlässliche und qualitativ hochwertige Daten zu generieren, sehr ernst nimmt, und die per Einverständnis dokumentierte und der wissenschaftlichen Evidenz entsprechende, vollumfängliche und leitliniengerechte Aufklärung über alle Möglichkeiten der bestehenden Therapieoption war Grundvoraussetzung für den Studieneinschluss. Insofern besteht unsererseits diesbezüglich kein Zweifel daran, dass alle Patienten der Studie vor Studieneinschluss durch die Prüfärzte eine solche Aufklärung erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Ich mache mit Ihrer zweiten Frage weiter, Herr Hecken. Ich möchte vorwegnehmen, dass wir auch hier als BMS die Verblendung der Daten sehr ernst nehmen. Jetzt zum eigentlichen methodischen Aspekt: Es ist so, dass weder aus dem DFS noch DMFS oder fatalen UE letzten Endes ein eindeutiger Rückschluss auf die konfirmatorische Analyse auf das Gesamtüberleben möglich ist. Der Grund, um ein Beispiel zu nennen, ist, dass das DFS einen anderen s-demand bedient. Was bedeutete das? DFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Rezidiv oder Tod, ohne vorheriges Rezidiv, und zwar – das ist wichtig – je nach dem, was zuerst eintritt. Insbesondere sind alle Todesfälle nach Rezidiv und deren Zeitpunkte, die aber für eine konfirmatorische Analyse des Gesamtüberlebens relevant sind, nicht in diesem Endpunkt enthalten. Um Ihre Frage final zu beantworten, warum es nicht möglich ist, daraus Rückschlüsse auf das OS zu ziehen: Es ist regelhaft so – das ist wichtig –, dass zwischen Datenaufbereitung und Datenanalyse eine Firewall besteht, sodass der Zugriff auf die Rohdaten, wie in diesen Situationen üblich, nur einem sehr kleinen Kreis an Personen zugänglich ist, und dass die Datenaufbereitung so durchgeführt werden kann, dass für die Datenanalyse nur diese Informationen inkludiert sind, die wirklich relevant sind und keinen Rückschluss auf die konfirmatorische Analyse des Gesamtüberlebens möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi und dann Herr Blindzellner. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich möchte gern noch einmal auf das eingehen, was Herr Blindzellner zu den Pro-Daten gefragt hat. Sie hatten gesagt, dass zu den EORTC-Fragebögen die Daten zum ersten Datenschnitt auch zum EQ-5D vorgelegt worden sind. Bei dem EORTC haben Sie unsere Dossierbewertung richtig wiedergegeben, dass durch den kleinteiligen Abstand zwischen den beiden Datenschnitten und dem geringen Anteil an Patienten, die noch unter Beobachtung sind, nicht zu erwarten ist, dass noch viele Informationen hinzukommen. Beim EQ-5D ist das anders. Der soll bis zum Tod beobachtet werden. Das stellen Sie in Ihrer Stellungnahme noch einmal heraus. Insofern kann ich das nicht nachvollziehen, weil trotzdem weitere Informationen eingehen können. Meine Frage ist: Die Daten zum EQ-5D sind aber weiter erhoben worden. Insofern wäre es trotzdem möglich, auch für den EQ-5D Daten zum zweiten Datenschnitt auszuwerten, oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Bluhmki, bitte.

Herr Bluhmki (Bristol-Myers Squibb): Herr Vervölgyi, Sie haben in dem Sinne recht, dass der EQ-5D VAS bis zum Tod erhoben wird. Ich möchte noch einmal betonen, dass es zum zweiten Datenschnitt nicht möglich ist, die Lebensqualitätsdaten auszuwerten, weil sie schlicht nicht in den Daten vorhanden sind. Um die zeitliche Differenz zwischen den zwei Datenschnitten noch einmal hervorzuheben: Die Gründe, ich vorher erläutert habe, die für den EORTC gelten, gelten natürlich in gleichem Sinne für den EQ-5D VAS. Zusätzlich möchte ich noch sagen: Wenn man sich die Erhebungszeitpunkte im Protokoll anschaut, die insbesondere im survival follow-up approximativ nur noch alle drei Monate stattfinden, und das auf diese sechs Monate überträgt, würde man sehen, dass im schlimmsten Fall aus meiner Sicht nicht mehr so viele Informationen hinzukommen können. Es müsste sehr viel passieren, dass die positiven Effekte, die wir sowohl bei der Zeit der dauerhaften Verschlechterung als auch der Zeit der ersten Verschlechterung sehen, wirklich negiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bluhmki. – Herr Vervölgyi, Nachfrage oder?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja. Ich habe eine kurze Nachfrage. Ich kann nachvollziehen, dass, wenn man eine geringere Erhebungsfrequenz hat, nicht mehr so viele Informationen hinzukommen. Aber noch einmal eine grundsätzliche Frage zum Vorgehen bei den Datenschnitten, wenn Sie einen Datenschnitt machen, Datenschnitt für alle erhobenen Daten: Das heißt, man kann theoretisch für diesen Datenschnitt alle Endpunkte auswerten. Das haben wir in den vergangenen Verfahren, in verschiedenen anderen Verfahren immer so gehabt. Es gab Datenschnitte, die für einen spezifischen Endpunkt geplant waren, aber trotzdem ist es möglich, die vollständig vorzulegen. Dieses Argument verstehe ich nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Friedrich.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Wir können nur sagen, dass für diesen Datenschnitt vom Februar diese Endpunkte nicht erhoben wurden. Die Daten sind nicht verfügbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage an die medizinischen Fachgesellschaften. Sie schreiben in der DGHO-Stellungnahme, dass im Kontext der frühen Nutzenbewertung Kriterien für den Einsatz der adjuvanten Immuntherapie zu diskutieren sind. So schreiben Sie das. Wahrscheinlich bezieht sich das auf den Begriff „hohes Rezidivrisiko“, der in der Fachinformation von Nivolumab angegeben ist und in der Studie operationalisiert wurde als für die neoadjuvant cisplatinbasierte Vortherapierten ein Staging von ypT2 bis pT4a oder einen positiven Nodalstatus und ohne neoadjuvante Therapie mit pT3 bis pT4a oder positiven Nodalstatus. Meine Frage an die Fachgesellschaften ist: Wie bewerten Sie diese Operationalisierung in der Studie? Ist das aus Ihrer Sicht ebenfalls eine Gruppe mit hohem Rezidivrisiko? Sind Teile davon vielleicht keinem hohen Rezidivrisiko zuzuordnen, oder gibt es möglicherweise noch andere Patientengruppen, die ein hohes Rezidivrisiko aufweisen? Können Sie diese Unterscheidung nach neoadjuvanter cisplatinbasierter Vortherapie in der Studie nachvollziehen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blindzellner. – Wer möchte? Herr Grimm hat sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wir haben hier zwei Gruppen. Die einen haben eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Aber die war insofern nicht ganz erfolgreich, als dass noch Resttumor da ist, entweder in den Lymphknoten oder in der Blase. Diese Patienten haben ein hohes Rezidivrisiko. Das ist unbenommen. Das sind die, von denen ich vorhin gesagt habe, die brauchen in jedem Fall etwas.

Dann haben wir die Patienten, die keine neoadjuvante Therapie hatten. Die haben entweder einen organüberschreitenden Tumor, also der Tumor ist bis ins umgebende Fettgewebe gewachsen, oder sie sind lymphknotenpositiv. Von den Lymphknotenpositiven bleiben 25 Prozent, die trotz adjuvanter Chemotherapie eine gewisse Zeit überleben. Ich kenne nach 25 Jahren Urologie persönlich wenige Patienten, die das überlebt haben, auch mit einer adjuvanten Chemotherapie. Die rezidivieren zu einem großen Teil. Früher waren das die, die wir primär chemotherapiert haben, weil die so ein hohes Rezidivrisiko haben.

Die andere Gruppe mit den organüberschreitenden Tumoren hat nicht so ein hohes Rezidivrisiko. Da bleiben vielleicht 60 Prozent rezidivfrei, wenn Sie den Zystektomieserien Glauben schenken wollen. Da ist es aber so, wir haben immer eine Übertherapie. Bei denen hätten wir 60 Prozent der Patienten, die diese zusätzliche Chemotherapie nicht brauchen. Neuere Studien deuten darauf hin, dass gerade diese Patientengruppe von der adjuvanten Chemotherapie profitiert.

Das ist ein wenig das Problem. Die einen haben ein hohes Rezidivrisiko. Da sind wir wahrscheinlich so oder so mit der Chemotherapie zu spät. Die anderen haben nicht so ein hohes Risiko, da haben wir mehr Übertherapie. Aber laut den neueren Studien scheinen die besonders zu profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau de Wit, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. de Wit (DGHO): Ich kann dem im Prinzip nur zustimmen. Ich denke, die Einteilung ist absolut nachvollziehbar. Das Einzige, das nicht ganz klar ist, wäre aus meiner Sicht die kleine Subgruppe nach neoadjuvanter Therapie mit ypT2N0, über die man sich vielleicht streiten kann. Aber alle haben dieses extrem hohe Rezidivrisiko. Von dieser kleinen Subgruppe sind viel zu wenige Patienten in der Studie, als dass man das extra bewerten könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor de Wit. – Herr Wörmann, Ergänzung? – Okay. Herr Grimm, Sie haben gerade mimisch zum Ausdruck gebracht, dass diese kleine Subgruppe, die Frau de Wit angesprochen hat, vielleicht doch nicht so relevant ist. Oder habe ich das missverstanden?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wir wissen, dass die Patienten, die keinen Resttumor haben, nach einer adjuvanten Chemotherapie eine ziemlich gute Prognose haben. Aber, wie gesagt, das Urothelkarzinom ist einfach aggressiv. Wenn die Patienten nach einer neoadjuvanten Therapie in Progress kommen, geht das häufig so rasch, dass sie zu einem gewissen Teil dann nicht mehr therapiefähig sind. Gerade bei der Immuntherapie ist es so, dass die mit einer gewissen Verzögerung wirkt. Wir stimulieren das Immunsystem. Es dauert eine gewisse Zeit, bis das wirkt. Das ist anders als eine Chemotherapie, die zytotoxisch ist. Diese Zeit haben wir mitunter nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. Da können wir wieder an das anknüpfen, was wir in der vorangegangenen Anhörung diskutiert haben. Okay. – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit für ein Schlusswort. Frau Friedrich, bitte.

Frau Friedrich (Bristol-Myers Squibb): Es ist nicht mehr so viel zusammenzufassen oder hinzuzufügen. Ich möchte nur noch einmal auf Folgendes eingehen: Wir haben in diesem Anwendungsgebiet, das einen enorm hohen unmet need hat, eine Studie, die CheckMate 274, Nivolumab gegenüber Placebo, vorliegen. Wir haben eine positive Studie mit dem primären Endpunkt DFS, in erster Linie Vermeidung der Rezidive, in der wir nahezu eine Halbierung des Risikos über den Beobachtungszeitraum sehen. Wir sehen somit, dass durch Nivolumab und diese Zulassung hier hoffentlich eine relevante Versorgungslücke weiter geschlossen werden kann. Nivolumab stellt die einzige zugelassene, wirksame und gut verträgliche Therapieoption insbesondere für die Patienten dar, für die eine adjuvante Cisplatentherapie nicht geeignet ist. Aus unserer Sicht ist aufgrund dieser Datenlage hier ein beträchtlicher Zusatznutzen für Nivolumab im Anwendungsgebiet zu sehen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Friedrich. Herzlichen Dank an Sie und Ihre Kollegen und an die Klinker. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich würdigen und in unsere Bewertung einbeziehen. Ich bedanke mich und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-205 Nivolumab

Stand: September 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Nivolumab **[zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion]** **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	• Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	*Es liegen keine Beschlüsse vor.*
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe „systematische Literaturrecherche“*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 OPDIVO	<u>Zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u> Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.
Cisplatin L01XA01 Generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: • fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms • […]
Doxorubicin L01DB01 Generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: • Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms • […] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Methotrexat L01BA01 Generisch	Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: • Harnblasenkarzinomen - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln • […]
Gemcitabin L01BCO5 Generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-205 (Nivolumab)

Auftrag von:	Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von:	Abteilung Fachberatung Medizin
Datum:	26. August 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 6
2 Systematische Recherche 6
3 Ergebnisse 7
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 7
3.2 Cochrane Reviews 10
3.3 Systematische Reviews 11
3.4 Leitlinien 18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 51
Referenzen 53
Anhang 55

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouacil
A	Doxorubicin
ACH	Adjuvant Chemotherapy
AMED	Allied & Complementary Medicine
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUA	American Urological Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Bladder Cancer
BCG	Bacillus-Calmette Guérin
C	Cisplatin
CAP	Cyclophosphamid, Doxorubicin und Cisplatin
CDR	Clinical Decision Rule
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine
CI	Confidence Interval
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CM	Cisplatin und Methorexat
CMV	Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin
CPS	Combined Positive Score
CT	Computed Tomography
CTU	Computed Tomography Urography
df	Degress of Freedom
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
E	Etoposid
EAU	European Association of Urology
ECRI	ECRI Guidelines Trust
Embase	Excerpta Medica
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G	Gemcitabin

GC	Gemcitabin und Cisplatin
GCP	Gemcitabin, Cisplatin und Paclitaxel
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray, Einheit für ionisierende Strahlung
HCP	Healthcare Professional
HR	Hazard Ratio
IGRT	Image-Guided Radiotherapy
IQR	Interquartil Range
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IMRT	Intensitiy-Modulated Radiotherapy
ITT	Intention-to-treat
IV	Inverse Variance
LA	Lymphadenektomie
LE	Level of Evidence
LND	Lymph Node Dissection
LoE	Level of Evidence
M	Methotrexat
MIBC	Muscle-invasive Bladder Cancer
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin
MVEC	Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin
NA	Not Available
NAC	Neoadjuvant Chemotherapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMBIC	Non-muscle-invasive Bladder Cancer
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PLND	Pelvic Lymph Node Dissection
RC	Radical Cystectomy
RCT	Randomized Controlled Trial

RNU	Radical Nephroureterectomy
RT	Radiotherapy
SCC	Squamous Cell Carcinoma
SCI-EXPANDED	Science Citation Index Expanded
SE	Standard Error
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
SSCI	Social Sciences Citation Index
SUO	Society of Urologic Oncology
TRIP	Turn Research into Practice Database
TUR	Transurethrale Resektion
TUR-B	Transurethrale Resektion der Blase
TURBT	Transurethral Resection of Bladder Tumor
UC	Urothelial Carcinoma
UTUC	Upper Urinary Tract Urothelial Cacinoma
UUT	Upper Urinary Tract
V	Vinblastin
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Urothelkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.08.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1356 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35 c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt

Vom 19. April 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. April 2018 beschlossen, die Expertengruppen Off-Label mit wissenschaftlichen Erkenntnissen zu beauftragen:

Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 – Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom)

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juli 2018):

Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC)

- nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder
- die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 5 % aufweisen.

Hinweis:

Der Beschluss vom 20. Juni 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Atezolizumab in der Teilpopulation: a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 5 % aufweisen (Erstlinie).

a) <u>Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Cisplatin geeignet sind und deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 5 % aufweisen (Erstlinie)</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

Vinflunin

b) Für Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 – 12 Monate)

Vinflunin

oder

Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 – Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom)

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Juli 2018):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

Hinweis:

Der Beschluss vom 20. Juni 2019 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in der Teilpopulation: a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie).

a) Urothelkarzinom; Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren (Erstlinie)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit vorheriger Platin-basierter Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

c) Für Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 6 Monate)

Vinflunin

d) Für Patienten mit einem Spätrezidiv (> 6 – 12 Monate)

Vinflunin

oder

Eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten die, abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, für eine solche in Frage kommen)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Kim DK et al., 2019 [7].

Role of adjuvant cisplatin-based chemotherapy following radical cystectomy in locally advanced muscle-invasive bladder cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials

Zielsetzung

[…] to examine the effects of ACH on improvement of survival outcomes in patients with locally advanced MIBC following RC.

Methodik

Population:

patients with locally advanced MIBC who underwent RC

Intervention:

ACH

Komparator:

RC only

Primärer Endpunkt:

PFS

Sekundärer Endpunkt:

Overall Survival

Recherche/Suchzeitraum:

[…] computerized bibliographic search of PubMed/MEDLINE, Embase, and Cochrane library databases in February 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: (⇨ Anhang Tabellen 1 und 2)

- Four RCTs with a total of 490 patients were included in this study.
- The chemotherapy regimens used varied between studies. Three or four cycles of ACH were used in most of the trials.

Charakteristika der Population:

- One study was performed in Europe [15], two studies were performed in the United States [14,26], and one study was a multicenter RCT that included patients from Europe and Canada [18].
- Four trials enrolled patients with locally advanced MIBC (pT3-4 and/or pN+ and M0).

Qualität der Studien:

- There were two main sources of bias. The first source was unblinded study design, which would cause bias in the results towards ACH. The second source was early trial termination. The reasons for early discontinuation was showing ACH effect to be greater.
- Early discontinuation of a trial was included as other bias.

Abbildung 1: Risk of bias assessment

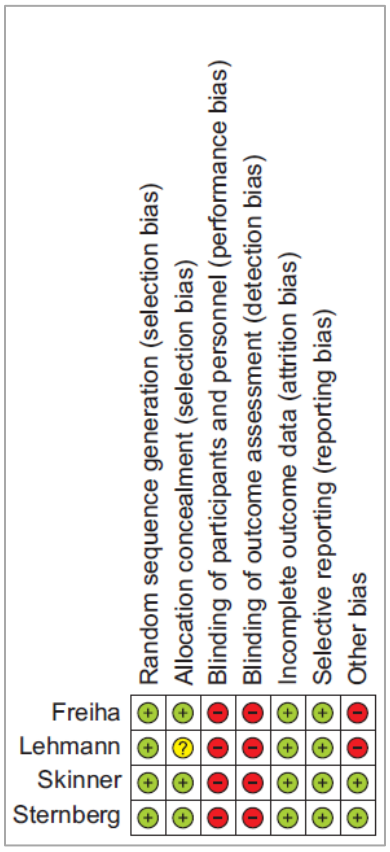
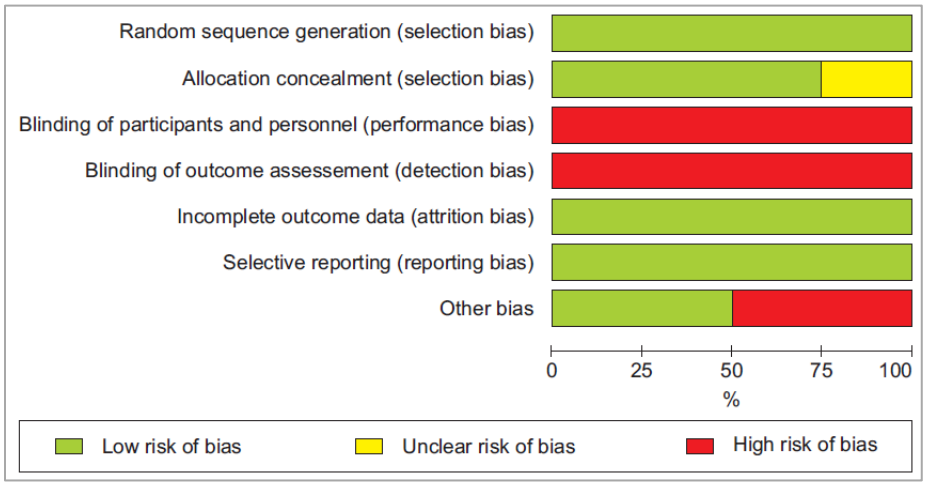


Abbildung 2: Risk of bias graph

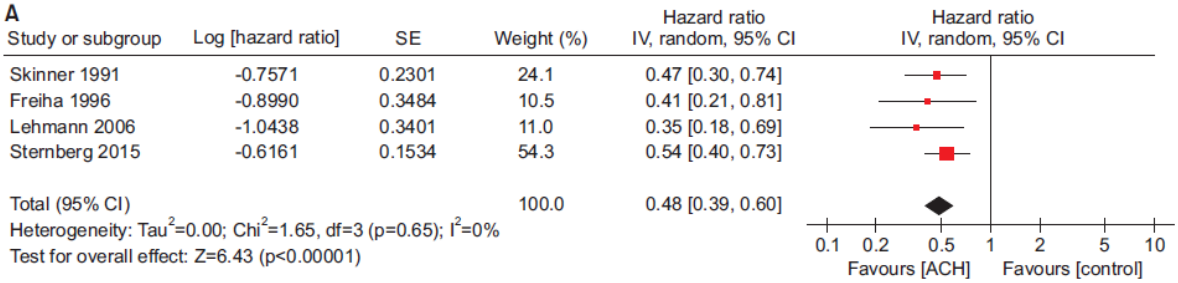


Studienergebnisse:

Primary endpoint: PFS

Meta.-analysis of the included trials revealed an overall HR of 0.48 for PFS for ACH (p<0.00001; 95% CI, 0.39-0.60). Results indicated that the among-study heterogeneity was [not] statistically significant (Cochran Q statistic, p=0.65; I^2 statistic, 0%). The absolute increases in PFS for all trials was 17%, respectively (i.e., equivalent to numbers needed to treat of 5.9, respectively).

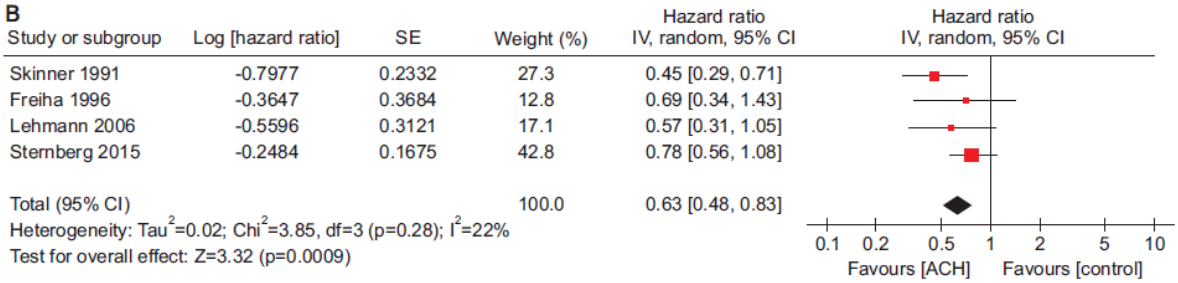
Abbildung 3: Forest plot of PFS in locally advanced MIBC (pT3-4 and/or pN+ and M0)



Secondary endpoint: Overall survival

Analysis of the random-effects model revealed that pooled HR across all studies was 0.63 (p=0.0009; 95% CI, 0.48-0.83); among-study heterogeneity was not statistically significant (Cochran Q statistic, p=0.28; I^2 statistic, 22%). The absolute increase in OS for all trials was 10%, respectively (i.e., equivalent to numbers needed to treat of 10, respectively).

Abbildung 4: Forest plot of OS in locally advanced MIBC (pT3-4 and/or pN+ and M0)



Sensitivity analyses

Sensitivity analysis was performed using sequential exclusion of studies to evaluate the effect of each study on overall meta-analysis results. Trial by Sternberg et al. [18] had the greatest negative effects on both PFS and OS HRs. Study by Lehmann et al. [15] had the largest positive effects on PFS, and Skinner et al. [26] showed the largest positive effects on OS HRs, respectively. Exclusion of any one study did not result in any statistically significant changes in the results. Results were statistically reliable.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis of four RCTs found that ACH may provide benefits for PFS and OS in patients with locally advanced MIBC who received ACH after RC, compared to those who underwent surgery alone. Our results […] suggest that beneficial effects of ACH may be greater in patients with locally advanced MIBC patients than in those with MIBC.

Kommentare zum Review

Die Wirkstoffe Cyclophosphamid und Epirubicin sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Referenzen

14. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996;155:495-499.

15. Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, Wellek S, Stöckle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU Int 2006;97:42-47.

18. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Ageraek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:76-86.

26. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol 1991;145:459-464.

Kim HS et al., 2017 [8].

Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials

Zielsetzung

[…] to evaluate the efficacy of ACH and determine the optimal ACH regimen associated with significant improvement in survival outcomes in MIBC patients who underwent RC.

Methodik

Population:

patients with MIBC

Intervention:

various cisplatin-based ACH regimens

Komparator:

RC alone

Primärer Endpunkt:

PFS

Sekundärer Endpunkt:

OS

Recherche/Suchzeitraum:

A literature search was conducted […] until December 2016, using the Pubmed, Embase, and Cochrane Library databases.

Qualitätsbewertung der Studien:

[…] estimated the methodological quality of each included study in accordance with the Repoting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK) guidelines [29]. Six items were assigned a score of 0 or 1, thus the final quality scale ranged from 0 (lowest) to 6 (highest).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: (⇨ Anhang Tabellen 3 und 4)

- […] a total of 11 RCTs conducted between 1991 and 2015 were ultimately included in the current meta-analysis.
- The recruitment period of patients ranged from 1980 to 2008.
- The distribution of patients to control and case (ACH) groups utilized a nearly 1:1 randomization in each study, ranging from 23 to 143 subjects per group.
- Assessed chemotherapy regimens consisted of the following: a cisplatin-based combination, including cisplatin, Adriamycin (doxorubicin), and cyclophosphamide (CAP) [17]; cisplatin and methotrexate (CM) [19]; cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV) [9]; methotrexate, vinblastine, Adriamycin, and cisplatin (MVAC) [13,15]; methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin (MVEC) [11,12,20]; gemcitabine, cisplatin, and paclitaxel (GCP) [21]; and gemcitabine and cisplatin (GC) [14,15]. Only one trial investigated adjuvant cisplatin monotherapy [18].
- The dosages of each chemotherapeutic agent were similar when specific ACH regimens (MVAC, MVEC, and GC) were used. The number of cycles of ACH ranged from 3 to 4 in most studies.

Charakteristika der Population:

- Seven studies were performed in Europe [11,12,14,18-21], three studies were conducted in the United States [9,13,17], and the remaining study was multinational from Europe and Canada [15].
- The pathologic stages in most trials included muscle-invasive or locally advanced (pN+) disease without distant metastases.

Qualität der Studien:

- […] most of the studies investigated in this review satisfied all of the evaluation criteria.
- The quality scale ranged from 4 to 6, and 7 of the 11 studies showed a quality scale of 6, implying that most of the included studies were well-designed and of high quality.

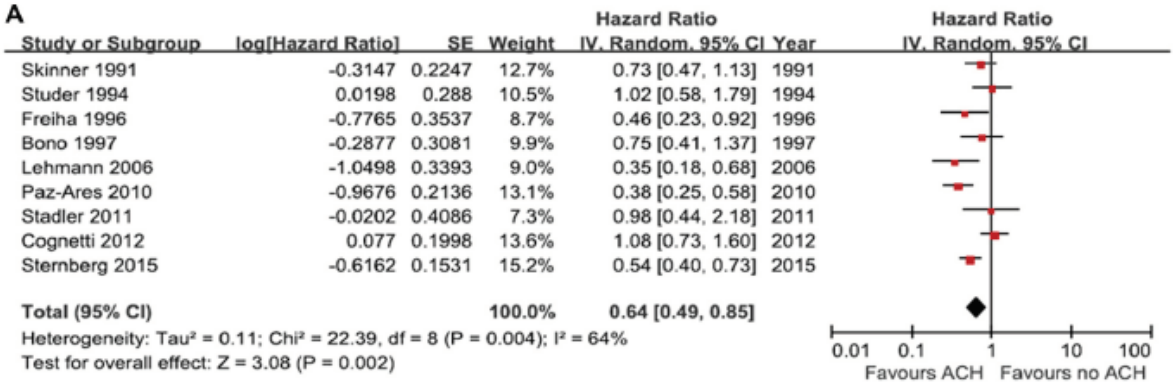
Studienergebnisse:

Direkte Vergleiche

Primary endpoint: PFS

A total of 9 studies including 1,1111 patients, were available for the meta-analysis of progression-free survival (PFS). The pooled analysis of PFS indicated that ACH was significantly associated with better PFS outcomes than controls (hazard ratio [HR], 0.64; 95% confidence interval [CI], 0.49-0.85). Significant heterogeneity among the included studies for PFS was observed (p=0.004; I^2=64%).

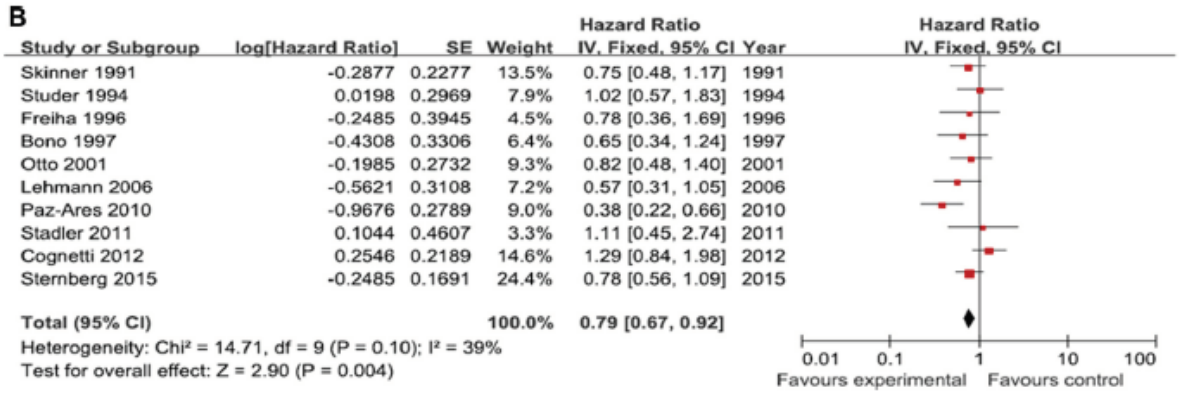
Abbildung 5: Forest plot of prognosis with adjuvant chemotherapy (A) progression-free survival



Secondary endpoint: PFS

The pooled analysis of OS was based on ten publications involving 1,219 patients. The pooled HR (95% CI) was 0.79 (0.67-0.92), which suggested favorable OS outcomes for patients who received ACH compared to controls. There was no significant heterogeneity among included studies for OS (p=0.10; i²=39%).

Abbildung 6: Forest plot of prognosis with adjuvant chemotherapy (B) overall survival



Sensitivity analyses

Sensitivity analysis was conducted to evaluate the influence of individual studies on the overall meta-analysis results by omitting one study at a time. Omission of any study made no significant difference, demonstrating that […] results were statistically reliable (data not shown).

Indirekte Vergleiche

Die Ergebnisse aus indirekten Vergleichen werden nicht berichtet, da die grundlegenden Annahmen von Netzwerk-Metaanalysen nicht adäquat überprüft wurden.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on the pairwise meta-analysis, the use of ACH showed significantly better PFS […] and OS […] than RC alone. ACH following RC for MIBC may therefore contribute to improved PFS

and OS. […] Additional well-designed, large scale, prospective, randomized trials are still required to establish the optimal ACH regimen in MIBC patients.

Kommentare zum Review

Die Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK) Checkliste [29] besteht aus 20 Items. Es handelt sich um Publikationsstandards zu prognostischen Markern in der Onkologie. Es bleibt unklar, welche Items zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie herangezogen wurden.

Die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Epirubicin und Paclitaxel sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Referenzen

9. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996;155:495-499.

11. Lehmann J, Retz M, Wiemers C, Beck J, Thüroff J, Weining C, et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). J Clin Oncol 2005;23:4963-4974.

12. Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, Wellek S, Stöckle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU Int 2006;97:42-47.

13. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, Stein JP, Shi SR, Raghavan D, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. J Clin Oncol 2011;29:3443-3449.

14. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol 2012;23:695-700.

15. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbæk M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:76-86.

17. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol 1991;145:459-464.

18. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol 1994;152:81-84.

19. Bono A, Benvenuti C, Gibba A, Guazzeri S, Cosciani-Cunico S, Anselmo G, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. Acta Urologica Italica 1997;11:5-8.

20. Otto T, Börgemann C, Krege S. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer (pT3/T4a, pN1-2, M0) – a phase III study. Eur Urol 2001;39:147.

21. Paz-Ares L, Solsana E, Esteban E, Saez A, Gonzalez-Larriba J, Anton A, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. J Clin Oncol 2012;28:18.

29. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation and elaboration. BMC Med 2012;10:51.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [9].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH)

S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

Zielsetzung

Als konsens- und evidenzbasiertes Instrument ist es Ziel dieser interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, die Versorgungsstruktur zu verbessern und damit die Morbiditäts- und Mortalitätsrate von Patienten zu senken.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum

Es erfolgte eine systematische, jedoch selektive Literaturrecherche in der Datenbank Medline via PubMed (Suchdatum 30.12.2017)

LoE

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, "Chance") und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien

Grad	Beschreibung
4	Expertenmeinung

GoR

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 3: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

7.2. Radikale Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten

7.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der radikalen Zystektomie sollen in der Regel die gesamte Blase und unmittelbare Nachbarorgane, beim Mann Prostata und Samenblasen, bei der Frau Uterus, Adnexe und Anteile der vorderen Vaginalwand, entfernt werden.
	Konsens

7.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥pT2) soll eine radikale Zystektomie angeboten werden.
	Konsens

7.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Frau kann in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation und Ausdehnung auf die Entfernung der vorderen Vaginalwand verzichtet werden, bzw. in Abhängigkeit vom Menopausenstatus auf die Entfernung der Adnexe.
	Starker Konsens

7.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥pT2) kann eine laparoskopische (konventionell oder roboterassistiert) radikale Zystektomie angeboten werden.
	Starker Konsens

7.10.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die Schonung autonomer sympathischer und parasympathischer Nervenfasern kann zum Erhalt der Sexualität und der Sphinkterfunktion beitragen.
	Starker Konsens

7.3. Partielle Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten

7.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Eine partielle Zystektomie soll aufgrund nicht nachgewiesener Gleichwertigkeit nicht als Standardtherapie empfohlen werden.
Level of Evidence **2+**	Primärrecherche: [630, 631]
	Konsens

7.5. Einfluss der Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Zystektomie auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben

7.19.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2-**	Eine pelvine Lymphadenektomie im Rahmen einer radikalen Zystektomie kann das progressionsfreie, das tumorspezifische und das Gesamtüberleben verbessern.
	Primärrecherche: [682-689]
	Konsens

7.20.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2-**	Durch eine extendierte pelvine Lymphadenektomie werden – verglichen mit einer limitierten pelvinen Lymphadenektomie – signifikant mehr Lymphknoten entfernt sowie eine signifikant höhere Zahl an Lymphknotenmetastasen gefunden.
	Primärrecherche: [568, 690-693]
	Konsens

7.21.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **2-**	Eine extendierte pelvine Lymphadenektomie werden – verglichen mit einer limitierten pelvinen Lymphadenektomie – das tumorfreie Überleben vermutlich verbessern. Daten aus prospektiven randomisierten Studien stehen aus. Das Ausmaß der extendierten LA ist bislang noch nicht definiert.
	Primärrecherche: [568, 683, 685, 693-698]
	Konsens

7.22.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei einem invasiven Harnblasenkarzinom soll im Rahmen der radikalen Zystektomie zeitgleich eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie erfolgen.
Level of Evidence **2-**	Primärrecherche: [568, 682, 683, 685-688, 699-701]
	Konsens

7.23.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **3**	Eine suffiziente beidseitige pelvine Lymphadenektomie umfasst die Entnahme und Beurteilung von mind. 10-16 Lymphknoten.
	Primärrecherche: [568, 683, 685, 694, 695, 702-704]
	Konsens

7.6. Indikation zur Urethrektomie

7.6.1. Urethrektomie bei Frauen (modifiziert)

7.24.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **3**	Tumorbefall des Blasenhalses ist ein unabhängiger Risikofaktor für das gleichzeitige Vorliegen eines Tumorbefalls der Urethra.
	Primärrecherche: [586, 735-737]
	Konsens

7.25.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **3**	Tumorbefall der Vaginalvorderwand ist ein unabhängiger Risikofaktor für das gleichzeitige Vorliegen eines Tumorbefalls der Urethra.
	Primärrecherche: [586, 735, 738]
	Konsens

7.27.	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **3**	Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung des Harnröhrenabsetzungsrandes der Frau bietet mit einer Sensitivität von 97-100% eine hohe Sicherheit, da eine sehr hohe Korrelation zur endgültigen Histologie besteht.
	Primärrecherche: [216, 579, 735, 739, 740]
	Starker Konsens

7.29.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei Tumornachweis im urethralen Absetzungsrand im Rahmen der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik soll eine Urethrektomie erfolgen.
Level of Evidence **3**	Primärrecherche: [579, 735]
	Starker Konsens

7.6.2. Urethrektomie bei Männern (modifiziert)

7.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Rahmen der radikalen Zystektomie des Mannes soll ein Schnellschnitt des urethralen Absetzungsrandes durchgeführt werden.
	Konsens

7.36.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Auf eine Urethrektomie im Rahmen der Zystektomie kann verzichtet werden, wenn die Urethra im Absetzungsbereich nicht direkt vom Tumor befallen ist.
	Konsens

7.8. Transurethrale Resektion gefolgt von Radiochemotherapie als Alternative zur radikalen Zystektomie bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase

7.40.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die multimodale, primär organerhaltende Therapie (TUR gefolgt von Radiochemotherapie, Salvage-Zystektomie bei invasivem Rest- oder Rezidivtumor stellt eine Alternative zur radikalen Zystektomie mit kurativer Zielsetzung für Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom dar.
	Konsens

7.41.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die multimodale, primär organerhaltende Therapie sollte bei Patienten mit lokal begrenztem, muskelinvasivem Urothelkarzinom (cT2-4 cN0/NX M0) angeboten werden, die sich nicht für eine radikale Zystektomie eignen oder die eine Alternative zur radikalen Operation anstreben. Besonders geeignet sind solche mit frühen Tumoren (cT2N0) ohne Hydronephrose oder assoziiertem Carcinoma in situ, bei denen die initial transurethrale Resektion zur möglichst kompletten Tumorentfernung führt.
	Starker Konsens

7.9. Durchführung der TUR-B vor geplanter Radiotherapie/Radiochemotherapie (modifiziert)

7.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, die ein organerhaltendes Vorgehen wünschen, soll eine komplette transurethrale Tumorresektion angestrebt werden. Eine Perforation der Blasenwand soll aber vermieden werden.
Level of Evidence **3**	Primärrecherche: [796, 804-808]
	Starker Konsens

7.10. Etablierte Behandlungskonzepte und simultane Chemotherapeutika für die Radiotherapie/Radiochemotherapie beim muskelinvasiven Urothelkarzinom

7.45.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Rahmen eines blasenerhaltenden Vorgehens mit kurativer Intention soll eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden.
	Konsens

7.46.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Radiosensibilisierung im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie sollte mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie oder mit einer Kombination von 5-Fluorouracil und Mitomycin C erfolgen.
	Starker Konsens

9. Neoadjuvante/adjuvante Therapie

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥T2) sollen über die Möglichkeiten einer neoadjuvanten oder adjuvanten

	Chemotherapie unter Berücksichtigung ihrer individuellen Situation aufgeklärt werden.
	Konsens

9.1. Neoadjuvante Chemotherapie

9.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (≥T2) soll das Therapiekonzept multidisziplinär vor Therapiebeginn festgelegt werden.
	Konsens

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **B**	Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte 3-4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.
Level of Evidence 1++ Quality of Evidence nach GRADE **moderat**	Quellen: [881]

9.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der neoadjuvanten Chemotherapie soll alle 2 Zyklen ein bildgebendes Restaging erfolgen, um eine Progression auszuschließen.
	Starker Konsens

9.2. Adjuvante Chemotherapie

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit organüberschreitendem, muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (≥pT3) und/oder pN+ soll eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung erfolgen.
	Konsens

9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad **A**	Die adjuvante Kombinationschemotherapie (3-4 Zyklen) nach Zystektomie soll cisplatinbasiert sein.
Level of Evidence **1++** Quality of Evidence nach GRADE **moderat**	Quellen: [881]
	Konsens

9.4. Postoperative Radiotherapie / Radiochemotherapie nach radikaler Zystektomie

9.8	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence **1-**	Es besteht keine Indikation zur adjuvanten Radiotherapie / Radiochemotherapie nach radikaler Zystektomie mit R0-Resektion.
	Literatur: [917,918] Starker Konsens

216. Akkad T, Gozzi C, Deibl M, Müller T, Pelzer AE, Pinggera GM, et al. Tumor recurrence in the remnant urothelium of females undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma oft he bladder: long-term results from a single center. J Urol 2006;175:1268-1271.

568. Tilki D, Reich O, Karakiewicz PI, Novara G, Kassouf W, Ergün S, et al. Validation oft he AJCC TNM substaging of pT2 bladder cancer: deep muscle invasion is associated with significantly worse outcome. Eur Urol 2010;58:112-117.

579. Stein JP, Penson DF, Lee C, Cai J, Miranda G, Skinner DG. Long-term oncological outcomes in women undergoing radical cystectomy and orthotopic diversion of bladder cancer. J Urol 2009;181:2052-2058.

586. Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, Esrig D, Elmajian DA, Groshen S, et al. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. J Urol 1995;154:1329-1333.

630. Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF, Jeldres C, Zini L, Saad F, et al. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysist. Urology 2009;74:858-864.

631. Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, et al. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. J Urol 2004;172:878-881.

682. Abdollah F, Sun M, Shariat SF, Schmitges J, Djahangirian O, Tian Z, et al. The importance of pelvic lymph node dissection in the elderly population: implications for interpreting the 2010 National Comprehensive Cancer Network practice guidelines for bladder cancer treatment. J Urol 2011;185:2078-2084.

683. Gray PJ, Lin CC, Jemal A, Shipley WU, Fedewa SA, Kibel AS, et al. Clinical-pathologic stage discrepancy in bladder cancer patients treated with radical cystectomy: results from the national cancer data base. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:1048-1056.

684. Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. J Urol 2004;171:1823-1828.

685. Herr HW, Faulkner JR, Barton Grossman H, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol 2004;22:2781-2789.

686. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, et al. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. Eur Urol 2004;45:176-181.

687. Power NE, Kassouf W, Bell D, Aprikian AG, Fradet Y, Lacombe L, et al. Natural history of pT3-4 or node positive bladder cancer treated with radical cystectomy and no neoadjuvant chemotherapy in a contemporary North-American multi-institutional cohort. Can Urol Assoc J 2012;6:e217-e223.

688. Rink M, Shariat SF, Xylinas E, Fitzgerald JP, Hansen J, Green DA, et al. Does increasing the nodal yield improve outcomes in patients without nodal metastasis at radical cystectomy? World J Urol 2012;30:807-814.

689. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, Fradet Y, Izawa J, Estey E, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. BJU Int 2011;108:539-545.

690. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. J Urol 2008;179:873-878.

691. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knüchel R, Montorsi F, Stief CG, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol 2009;55:826-835.

692. Kondo T, Tanabe K. Role of lymphadenectomy in the management of urothelial carcinoma of the bladder and the upper urinary tract. Int J Urol 2012;19:710-721.

693. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. BJU Int 2014;113:e39-e48.

694. May M, Herrmann E, Bolenz C, Brookman-May S, Tiemann A, Moritz R, et al. Association between the number of dissected lymph nodes during pelvic lymphadenectomy and cancer-specific survival in patients with lymph node-negative urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. Ann Surg Oncol 2011;18:2018-2025.

695. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. Int J Urol 2013;20:390-397.

696. Dhar NB, Campbell SC, Zippe CD, Derweesh IH, Reuther AM, Fergany A, et al. Outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder with limited pelvic lymph node dissection. BJU Int 2006;98:1172-1175.

697. Holmer M, Bendahl PO, Davidsson T, Gudjonsson S, Månsson W, Liedberg F. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma oft he bladder: can it make a difference? World J Urol 2009;27:521-526.

698. Jensen JB, Ulhøi BP, Møller-Ernst Jensen K. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. Int J Urol 2012;19:39-47.

699. Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. J Urol 2001;166:19-23.

700. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicentre study. J Urol 2004;171:139-144.

701. Abol-Enein H, El-Baz M, Abd El-Hameed M, Abdel-Latif M, Ghoneim M. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a patho-anatomical study – a single center experience. J Urol 2004;172:1818-1821.

702. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2002;167:1295-1298.

703. Weisbach L, Dahlem R, Simone G, Hansen J, Soave A, Engel O, et al. Lymph node dissection during radical cystectomy for bladder cancer treatment: considerations on relevance and extent. Int Urol Nephrol 2013;45:1561-1567.

704. Kitamura H, Masumori N, Tsukamoto T. Role of lymph node dissection in management of bladder cancer. Int J Clin Oncol 2011;16:179-185.

735. Stein JP, Penson DF, Wu SD, Skinner DG. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. J Urol 2007;178:756-760.

736. Stenzl A, Draxl H, Posch B, Colleselli K, Falk M, Bartsch G. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? J Urol 1995;153:950-955.

737. Coloby PJ, Kakizoe T, Tobisu K, Sakamoto M. Urethral involvement in female bladder cancer patients: mapping of 47 consecutive cysto-urethrectomy specimens. J Urol 1994;152:1438-1442.

738. Maralani S, Wood Jr DP, Grignon D, Banerjee M, Sakr W, Pontes JE. Incidence of urethral involvement in female bladder cancer: an anatomic pathologic study. Urology 1997;50:537-541.

739. Stein JP, Esrig D, Freeman JA, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Cote RJ, et al. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. Urology 1998;51:951-955.

740. Gakis G, Ali-El-Dein B, Babjuk M, Hrbacek J, Macek P, Burkhard FC, et al. Urethral recurrence in women with orthotopic bladder substitutes: a multi-institutional study. Urol Oncol 2015;33:204.e17-204.e23.

796. Kaufmann DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation of cystectomy depending on the initial response. Oncologist 2000;5:471-475.

804. Arias F, Domínguez MA, Martínez E, Illarramendi JJ, Miquelez S, Pascual I, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:373-378.

805. Coen JJ, Paly JJ, Niemierko A, Kaufman DS, Heney NM, Spiegel DY, et al. Nomograms predicting response to therapy and outcomes after bladder-preserving trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:311-316.

806. Given RW, Parsons JT, McCarley D, Wajsman Z. Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder cancer: a five-year follow-up. Urology 1995;46:499-504.

807. Oh KS, Soto DE, Smith DC, Montie JE, Lee CT, Sandler HM. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiation therapy as a bladder preservation strategy: long-term results of a phase I trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:511-517.

808. Perdonà S, Autorino R, Damiano R, De Sio M, Morrica B, Gallo L, et al. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience. Cancer 2008;112:75-83.

881. Mahlknecht P, Nußbaumer B, Sommer I, Gartlehner G. Subgruppeneffekte der Wirksamkeit und Sicherheit von organerhaltenden, adjuvanten und neoadjuvanten Therapien des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase. Systematische Übersichtsarbeit und Subgruppenanalyse. 2014. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Evidenzbericht_1.0.pdf.

917. Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH, Omar S, Soliman O, El Attar I. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:511-517.

918. El-Monim HA, El-Baradie MM, Younis A, Ragab Y, Labib A, El-Attar I. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol 2013;31:359-365.

Gakis G et al., 2020 [3].

European Association of Urology (EAU)

EAU guidelines on primary urethral carcinoma

siehe auch: Gakis G et al., 2020 [2].

Zielsetzung

The aim of these guidelines is to deliver current evidence-based information on the diagnosis and treatment of patients with primary urethral carcinoma. When the first carcinoma in the urinary tract is detected in the urethra, this is defined as primary urethral carcinoma, in contrast to secondary urethral carcinoma, which presents as recurrent carcinoma in the urethra after prior diagnosis and treatment of carcinoma elsewhere in the urinary tract.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren (vor Veröffentlichung im Jahr 2015) dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert[1].

Recherche/Suchzeitraum:

An updated systematic literature search was performed to identify studies reporting data on urethral malignancies since the prior search, covering a time frame between June 30th, 2018 and July 3rd, 2019. Databases searched included Ovid (Medline), EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews.

LoE/GoR

[…] the overall quality of the evidence which exists for the recommendation, references used in this text are graded according to a classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (⇨ Anhang Tabelle 5).

The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between diserable and undiserable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

[1] European Association of Urology (EAU). EAU Handbook for Guidelines Development [online]. Arnhem (NED): EAU; 2017. [Zugriff: 25.08.2020]. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Production-Handbook-July-17.pdf.

Empfehlungen
(⇨ Anhang Abbildung 1)

7. Disease management

7.1. Treatment of localised primary urethral carcinoma in males

7.1.1. Summary of evidence and guidelines for the treatment of localised primary urethral carcinoma in males

Summary of evidence	LE
In distal urethral tumours performing a partial urethrectomy with a minimal safety margin does not increase the risk of local recurrence.	3

Recommendations	LE	Strength rating
Offer distal urethrectomy as an alternative to penile amputation in localised distal urethral tumours, if surgical margins are negative.	3	Weak
Ensure complete circumferential assessment of the proximal urethral margin if penis-preserving surgery is intended.	3	Strong

Referenzen

Kulkarni M, Sahu M, Coscione A, Sharma D, Ayres B, Watkin N. MP10-16 substitution urethroplasty for treatment of distal urethral carcinoma and carcinoma in situ. J Urol 193:e117.

Pedrosa JA, Amstutz SP, Bihrle R, Mellon MJ. Distal urethrectomy for localized penile squamous carcinoma in situ extending into the urethra: an updated series. Int Urol Nephrol 2014;46:1551-1555.

Smith Y, Hadway P, Ahmed S, Perry MJ, Corbishley CM, Watkin NA. Penile-preserving surgery for male distal urethral carcinoma. BJU Int 2007;100:82-87.

Torbrand C, Håkansson U, Ehrnström R, Liedberg F. Diagnosing distal urethral carcinomas in men might be only the tip of the iceberg. Clin Genitourin Cancer 2017;15:e1131-e1135.

7.2. Treatment of localised primary urethral carcinoma in females

7.2.3. Summary of evidence and guidelines for the treatment of localised primary urethral carcinoma in females

Summary of evidence	LE
In distal tumours, urethra-sparing surgery and local RT represent alternatives to primary urethrectomy but are associated with increased risk of tumour recurrence and local toxicity.	3

Recommendations	LE	Strength rating
Offer urethra-sparing surgery, as an alternative to primary urethrectomy, to women with distal urethral tumours, if negative surgical margins can be achieved intraoperatively.	3	Weak
Offer local radiotherapy, as an alternative to urethral surgery, to women with localized urethral tumours, but discuss local toxicity.	3	Weak

Referenzen

Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H, Webb MJ, Bass SE, Slezak JM. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. Urol Oncol 2004;22:404-409.

DiMarco DS, DiMarco CS, Zincke H, Webb MJ, Keeney GL, Bass S, et al. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. J Urol 2004;171:765-767.

Garden AS, Zagars GK, Delclos L. Primary carcinoma of the female urethra. Results of radiation therapy. Cancer 1993;71:3102-3108.

Karnes RJ, Breau RH, Lightner DJ. Surgery for urethral cancer. Urol Clin North Am 2010;37:445-457.

Milosevic MF, Warde PR, Banerjee D, Gospodarowicz MK, McLean M, Catton PA, et al. Urethral carcinoma in women: results of treatment with primary radiotherapy. Radiother Oncol 2000;56:29-35.

7.3. Multimodal treatment in locally advanced urethral carcinoma in both genders

7.3.6. Summary of evidence and guidelines for multimodal treatment in advanced urethral carcinoma in both genders

Summary of evidence	LE
In locally advanced urethral carcinoma, cisplatin-based chemotherapy with curative intent prior to surgery might improve survival compared to chemotherapy alone, or surgery followed by chemotherapy.	3
In locally advanced SCC of the urethra, treatment with chemoradiotherapy might be an alternative to surgery.	3

Recommendations	LE	Strength rating
Discuss treatment of patients with locally advanced urethral carcinoma within a multidisciplinary team of urologists, radio-oncologists and oncologists.	3	Strong
In locally advanced urethral carcinoma, use cisplatin-based chemotherapeutic regimens with curative intent prior to surgery.	3	Weak
In locally advanced squamous cell carcinoma of the urethra, offer the combination of curative radiotherapy (RT) with radiosensitising chemotherapy for definitive treatment and genital preservation.	3	Weak
Offer salvage surgery or RCT to patients with urethral recurrence after primary treatment.	3	Weak

Referenzen

Cahn DB, Handorf E, Ristau BT, Geynisman DM, Simhan J, Kutikov A, et al. Contemporary practice patterns and survival outcomes for locally advanced urethral malignancies: a national cancer database analysis. Urol Oncol 2017;35:670.e15-670.e21.

Cohen MS, Triaca V, Billmeyer B, Hanley RS, Girshovich L, Shuster T, et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. J Urol 2008;179:536-541.

Dayyani F, Hoffman K, Eifel P, Guo C, Vikram R, Pagliaro LC, et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. BJU Int 2914;114:25-31.

Dayyani F, Pettaway CA, Kamat AM, Munsell MF, Sircar K, Pagliaro LC. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. Urol Oncol 2013;31:1171-1177.

Gakis G, Morgan TM, Daneshmand S, Keegan KA, Todenhöfer T, Mischinger J, et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. Ann Oncol 2015;26:1754-1759.

Gakis G. Editorial comment to docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiation for unresectable advanced urethral carcinoma. Int J Urol 2014;21:424-425.

Gourtsoyianni S, Hudolin T, Sala E, Goldman D, Bochner BH, Hricak H, et al. MRI at the completion of chemoradiotherapy can accurately evaluate the extent of disease in women with advanced urethral carcinoma undergoing anterior pelvic exenteration. Clin Radiol 2011;66:1072-1078.

Hara I, Hikosaka S, Eto H, Miyake H, Yamada Y, Soejima T, et al. Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio- and chemotherapy. Int J Urol 2004;11:678-682.

Itoh J, Mitsuzuka K, Kimura S, Tanaka T, Yamamuro T, Yamashita S, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil chemoterhapy with concurrent radiation for unresectable advanced urethral carcinoma. Int J Urol 2014;21:422-424.

Kent M, Zinman L, Girshovich L, Sands J, Vanni A. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. J Urol 2015;193:532-537.

Peyton CC, Azizi M, Chipollini J, Ercole C, Fishman M, Gilbert SM, et al. Survival outcomes associated with female primary urethral carcinoma: review of a single institutional experience. Clin Genitourin Cancer 2018;16:e1003-e1013.

Son CH, Liauw SL, Hasan Y, Solanki AA. Optimizing the role of surgery and radiation therapy in urethral cancer based on histology and disease extent. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;102:304-313.

Zinman LN, Vanni AJ. Management of proximal primary urethral cancer: should multidisciplinary therapy be the gold standard? Urol Clin North Am 2016;43:505-513.

Rouprêt M et al., 2020 [13].

European Association of Urology (EAU)

EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma

siehe auch: Rouprêt M et al., 2020 [12].

Zielsetzung

The European Association of Urology (EAU) Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Guidelines Panel has compiled these clinical guidelines to provide urologists with evidence-based information and recommendations for the management of upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren (vor Veröffentlichung im Jahr 2016) dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert[2].

Recherche/Suchzeitraum

The search was restricted to articles published between June 20th (Cochrane)/June 26th 2018 (Embase) and May 31st 2019. Databases searched included Pubmed, Ovid, EMBASE and both the Cochrane Central Register of Controlled Trials and the Cochrane Database of Systematic Reviews.

LoE/GoR

[…] the overall quality of the evidence which exists for the recommendation references used in this text are graded according to the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Levels of Evidence. For the Disease Management […] chapters a system modified from the 2009 CEBM LEs has been used.

The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between diserable and undiserable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

[2] European Association of Urology (EAU). EAU Handbook for Guidelines Development [online]. Arnhem (NED): EAU; 2017. [Zugriff: 25.08.2020]. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Production-Handbook-July-17.pdf.

Empfehlungen

(⇨ Anhang Abbildung 2)

7.1.2. Management of high-risk non-metastatic UTUC

7.1.6. Summary of evidence and guidelines for the management of high-risk non-metastatic UTUC

Summary of evidence	LE
Radical nephroureterectomy is the standard treatment for high-risk UTUC, regardless of tumour location.	2
Open, laparoscopic and robotic approaches have similar oncological outcomes for organ-confined UTUC.	2
Failure to completely remove the bladder cuff increases the risk of bladder cancer recurrence.	3
Lymphadenectomy improves survival in muscle-invasive UTUC.	3
Peri-operative chemotherapy may improve survival.	3
Single post-operative intravesical instillation of chemotherapy lowers the bladder cancer recurrence rate.	1

Recommendations	Strength rating
Perform radical nephroureterectomy (RNU) in patients with high-risk non-metastatic upper tract urothelial carcinoma (UTUC).	Strong
Perform open RNU in non-organ confined UTUC.	Weak
Remove the bladder cuff in its entirety.	Strong
Perform a template-based lymphadenectomy in patients with muscle-invasive UTUC.	Strong
Offer peri-operative chemotherapy to patients with muscle-invasive UTUC.	Weak
Deliver a post-operative bladder instillation of chemotherapy to lower the intravesical recurrence rate.	Strong

Referenzen

Aboumohamed AA, Krane LS, Hemal AK. Oncologic outcomes following robot-assisted laparoscopic nephroureterectomy with bladder cuff excision for upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2015;194:1561-1566.

Almassi N, Gao T, Lee B, Stein RJ, Haber GP, Ornstein MC, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on pathologic response in patients with upper tract urothelial carcinoma undergoing extirpative surgery. Clin Genitourin Cancer 2018;16:e1237-e1242.

Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Audouin M, Cornu JN, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. Ann Surg Oncol 2012;19:301-308.

Clements MB, Krupski TL, Culp SH. Robotic-assisted surgery for upper tract urothelial carcinoma: a comparative survival analysis. Ann Surg Oncol 2018;25:2550-2562.

Czito B, Zietman A, Kaufman D, Skowronski U, Shipley W. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol 2004;172:1271-1275.

Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Potential benefit of lymph node dissection during radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel on non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol Focus 2019;5:224-241.

Dong F, Xu T, Wang X, Shen Y, Zhang X, Chen S, et al. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study. Int J Clin Oncol 2019;24:296-305.

Fang D, Li XS, Xiong GY, Yao L, He ZS, Zhou LQ. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. Urol Int 2013;91:291-296.

Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, Godoy G, Kaag M, Cronin AM, et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical tehcnique? Eur Urol 2010;58:645-651.

Fujita K, Taneishi K, Inamoto T, Ishizuya Y, Takada S, Tsujihata M, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival of patients with high-risk upper urinary tract urothelial carcinoma: a propensity score-matched analysis. BMC Urol 2017;17:110.

Goldberg H, Klaassen Z, Chandrasekar T, Sayyid R, Kulkarni GS, Hamilton RJ, et al. Does perioperative chemotherapy improve survival in upper tract urothelial carcinoma? A population based analysis. Oncotarget 2018;9:18797-18810.

Hahn AW, Giri S, Pathak R, Bhatt VR, Martin MG. Effect of adjuvant radiotherapy on survival in patients with locoregional urothelial malignancies oft he upper urinary tract. Anticancer Res 2016;36:4051-4055.

Hosogoe S, Hatakeyama S, Kusaka A, Hamano I, Iwamura H, Fujita N, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy improves oncological outcomes in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol Focus 2018;4:946-953.

Huang YC, Chang YH, Chiu KH, Shindel AW, Lai CH. Adjuvant radiotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma. Sci Rep 2016;6:38175

Ito A, Shintaku I, Satoh M, Ioritani N, Aizawa M, Tochigi T, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. J Clin Oncol 2013;31:1422-1427.

Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz PI, Seebacher V, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review. Urol Oncol 2019;37:659-671.

Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Shariat SF, Budaus L, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. J Urol 2010;183:1324-1329.

Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, Godoy G, Chen M, Smaldone MC, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. Eur Urol 2010;58:581-587.

Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, Iizuka J, Nakazawa H, Ito F, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. Int J Urol 2010;17:848-864.

Kubota Y, Hatakeyama S, Tanaka T, Fujita N, Iwamura H, Mikami J, et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multicenter study. Oncotarget 2017;8:101500-101508.

Lane BR, Smith AK, Larson BT, Gong MC, Campbell SC, Raghavan D, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications fort he administration of perioperative chemotherapy. Cancer 2010;116:2967-2972.

Lenis AT, Donin NM, Faiena I, Salmasi A, Johnson DC, Drakaki A, et al. Role of surgical approach on lymph node dissection yield and survival in patients with upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol 2018;36:9.e1-9.e9.

Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HL, Wei YC, Wu WJ, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. Eur Urol 2010;57:963-969.

Liao RS, Gupta M, Schwen ZR, Patel HD, Kates M, Johnson MH, et al. Comparison of pathological stage in patients treated with and without neoadjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma. J. Urol 2018;200:68-73.

Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal oft he value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Urology 2010;75:118-124.

Margulis V, Shariat SF, Martin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer 2009;115:1224-1233.

Martin SF, Margulis V, Kamat A, Wood CG, Barton Grossman H, Brown GA, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. Cancer 2010;116:3127-3134.

Martini A, Daza J, Poltiyelova E, Gul Z, Heard JR, Ferket BS, et al. Pathological downstaging as a novel endpoint for the development of neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. BJU Int 2019;124:665-671.

Meng X, Chao B, Vijay V, Silver H, Margolin EJ, Balar A, et al. High response rates to neoadjuvant chemotherapy in high-grade upper tract urothelial carcinoma. Urology 2019;129:146-152.

Necchi A, Lo Vullo S, Mariani L, Moschini M, Hendricksen K, Rink M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy does not improve survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a joint study by the European Association of Urology – Young Academic Urologists and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. BJU Int 2018;121:252-259.

Ni S, Tao W, Chen Q, Liu L, Jiang H, Hu H, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2012;61:1142-1153.

O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R, British Association of Urological Surgeons Section on Oncology. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). Eur Urol 2011;60:703-710.

Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Lam T, et al. Oncological outcomes of laparoscopic nephroureterectomy versus open radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an European Association of Urology Guidelines Systematic Review. Eur Urol Focus 2019;5:205-223.

Phé V, Cussenot O, Bitker MO, Rouprêt M. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? BJU Int 2011;108:130-138.

Porten S, Siefker-Radtke AO, Xiao L, Margulis V, Kamat AM, Wood CG, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. Cancer 2014;120:1794-1799.

Rodriguez JF, Packiam VT, Boysen WR, Johnson SC, Smith ZL, Smith ND, et al. Utilization and outcomes of nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma by surgical approach. J Endourol 2017;31:661-665.

Seisen T, Granger B, Colin P, Léon P, Utard G, Renard-Penna R, et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol 2015;67:1122-1133.

Seisen T, Krasnow RE, Bellmunt J, Rouprêt M, Leow JJ, Lipsitz SR, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy for locally advanced and/or positive regional lymph node upper tract urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2017;35:852-860.

Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. Eur Urol 2009;56:520-526.

Walton TJ, Novara G, Matsumoto K, Kassouf W, Fritsche HM, Artibani W, et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. BJU Int 2011;108:406-412.

Xylanis E, Rink M, Margulis V, Faison T, Comploj E, Novara G, et al. Prediction of true nodal status in patients with pathological lymph node negative upper tract urothelial carcinoma at radical nephroureterectomy. J Urol 2013;189:468-473.

Xylinas E, Kluth L, Passoni N, Trinh QD, Rieken M, Lee RK, et al. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. Eur Urol 2014;65:650-658.

Xylinas E, Kluth L, Rieken M, Rouprêt M, Al Hussein Al Awamlh B, Clozel T, et al. External validation of the pathological nodal staging score in upper tract urothelial carcinoma: a population-based study. Urol Oncol 2017;35:33.e21-33.e26.

Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajkovic H, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol 2014;65:210-217.

Zareba P, Rosenzweig B, Winer AG, Coleman JA. Association between lymph node yield and survival among patients undergoing radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper tract. Cancer 2017;123:1741-1750.

Witjes JA et al., 2020 [15].

European Association of Urology (EAU)

EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer

siehe auch: Witjes JA et al., 2020 [14].

Zielsetzung

The European Association of Urology (EAU) Guidelines Panel for Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (MIBC) have prepared these guidelines to help urologists assess the evidence-based management of MIBC and to incorporate guideline recommendations into their clinical practice.

Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie</u>

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren (nach Veröffentlichung im Jahr 2018 durch Patientinnen und Patienten) dargelegt,

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert[3].

Recherche/Suchzeitraum

Databases searched included Medline, EMBASE and the Cochrane Libraries, covering a time frame between June 1st, 2018 and May 10th, 2019.

LoE/GoR

[…] the overall quality of the evidence which exists for the recommendation, references used in this text are graded according to a classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence.

The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between diserable and undiserable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

Empfehlungen
(⇨ Anhang Abbildung 3)

7.2. Neoadjuvant therapy

7.2.5 Summary of evidence and guidelines for neoadjuvant therapy

Summary of evidence	LE
Neoadjuvant cisplatin-containing combination chemotherapy improves overall survival (OS) (8% at five years).	1a
Neoadjuvant treatment of responders and especially patients who show complete response (pT0 N0) has a major impact on OS.	2
Currently immunotherapy with checkpoint inhibitors as monotherapy, or in different combinations, is being tested in phase II and III trials. Initial results are promising.	
There are still no tools available to select patients who have a higher probability of benefitting from NAC. In the future, genetic markers, in a personalised medicine setting, might facilitate the selection of patients for NAC and differentiate responders from non-responders.	
Neoadjuvant chemotherapy has its limitations regarding patient selection, current development of surgical techniques, and current chemotherapy combinations.	3

Recommendations	Strength rating
Offer neoadjuvant chemotherapy (NAC) for T2-T4a, cN0M0 bladder cancer. In this case, always use cisplatin-based combination therapy.	Strong
Do not offer NAC to patients who are ineligible for cisplatin-based combination chemotherapy.	Strong
Only offer neoadjuvant immunotherapy to patients with a clinical trial setting.	Strong

Referenzen

Abol-Enein H, El-Mekresh M, El-Baz M, Ghoneim MA. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive trasitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. Br J Urol 1997;79:174.

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003;361:1927-1934.

[3] European Association of Urology (EAU). EAU Handbook for Guidelines Development [online]. Arnhem (NED): EAU; 2017. [Zugriff: 25.08.2020]. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Production-Handbook-July-17.pdf.

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005;48:202-205.

Anari F, O'Neill J, Choi W, Chen DYT, Haseebuddin M, Kutikov A, et al. Neoadjuvant dose-dense gemcitabine and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer: results of a phase 2 trial. Eur Urol Oncol 2018;1:54-60.

Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. J Clin Oncol 2014;32:1889-1894.

Dash A, Pettus JA, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role of neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma oft he bladder: a retrospective experience. Cancer 2008;113:2471-2477.

Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer 2015;121:2586-2593.

Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MKB. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results oft he BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29:2171-2177.

Grossmann HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003;349:859-866.

Hanna N, Trinh QD, Seisen T, Vetterlein MW, Sammson J, Preston MA, et al. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer in the current real world setting in the USA. Eur Urol Oncol 2018;1:83-90.

Lee FC, Harris W, Cheng HH, Shenoi J, Zhao S, Wang J, et al. Pathologic response rates of gemcitabine/cisplatin versus methotrexate/vinblastine/adriamycin/cisplatin neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive urothelial bladder cancer. Adv Urol 2013;2013:317190.

Malmström PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellström P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. J Urol 1996;155:1903-1906.

Martinez-Piñeiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. J Urol 1995;153:964-973.

Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Lucianò R, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study. J Clin Oncol 2018:36:3353-3360.

Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. Lancet 1999;354:533-540.

Orsatti M, Curotto A, Canobbio L, Guarneri D, Scarpati D, Venturini M, et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33:173-178.

Osterman CK, Babu DS, Geynisman DM, Lewis B, Somer RA, Balar AV, et al. Efficacy of split schedule versus conventional schedule neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Oncologist 2019;24:688-690.

Peyton CC, Tang D, Reich RR, Azizi M, Chipollini J, Pow-Sang JM, et al. Downstaging and survival outcomes associated with neoadjuvant chemotherapy regimens among patients treated with cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. JAMA Oncol 2018;4:1535-1542.

Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. J Clin Oncol 2014;32:1895-1901.

Rintala E, Hannisdahl E, Fosså SD, Hellsten S, Sander S. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. Nordic Cystectomy Trial I. Scand J Urol Nephrol 1993;27:355-362.

Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, Wahlqvist R, Ullén A, Nilsson S, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. Eur Urol 2012;61:1229-1238.

Sengeløv L, von der Maase H, Lundbeck F, Barlebo H, Colstrup H, Engelholm SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. Acta Oncol 2002;41:447-456.

Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Holmberg L, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer – Nordic cystectomy trial 2. Scand J Urol Nephrol 2002;36:419-425.

Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol 1998;16:3576-3583.

Wallace DM, Raghavan D, Kelly KA, Sandeman TF, Conn IG, Teriana N, et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive trasitional cell carcinoma of the bladder. Br J Urol 1991;67:608-615.

Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma oft he bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2004;171:561-569.

Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. Oncologist 2016;21:708-715.

Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, Vogelzang N, Pal SK. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 2013;189:1682-1686.

7.3. Pre- and post-operative radiotherapy in muscle-invasive bladder cancer

7.3.3. Summary of evidence and guidelines for pre- and post-operative radiotherapy

Summary of evidence	LE
No data exist to support that pre-operative radiotherapy (RT) for operable muscle-invasive bladder cancer (MIBC) increases survival.	2a
Pre-operative RT for operable MIBC, using a dose of 45-50 Gy in fractions of 1.8-2 Gy, results in down-staging after 4 to 6 weeks.	2
Limited high-quality evidence supports the use of pre-operative RT to decrease local recurrence of MIBC after radical cystectomy.	3

Recommendations	Strength rating
Do not offer pre-operative radiotherapy (RT) for operable MIBC since it will only result in down-staging, but will not improve survival.	Strong
Do not offer pre-operative RT when subsequent radical cystectomy with urinary diversion is planned.	Strong

7.3.4. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced- and variant bladder cancer

Consensus statement
Candidates for curative treatment, such as cystectomy or bladder preservation, should be clinically assessed by at least an oncologist, a urologist and a neutral HCP such as a specialist nurse.
When assessing patient eligibility for bladder preservation, the likelihood of successful debulking surgery should be taken into consideration (optimal debulking).

* Only statements which met the a priori consensus threshold across all three stakeholder groups are listed (defined as ≥ 70% agreement and ≤ 15% disagreement, or vice versa).

Referenzen

Anderström C, Johansson S, Nilsson S, Unsgaard B, Wahlqvist L. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. Eur Urol 1983;9:142-147.

Bayoumi Y, Heikal T, Darweish H. Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: results of 170 patients. Cancer Manag Res 2014;6:459-465.

Blackard CE, Byar DP. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. J Urol 1972;108:875-878.

Diaz DA, Pollack A, Reis I, Mahmoud O, Gonzalgo ML, Ishkanian A, et al. Neoadjuvant radiotherapy improves survival in patients with T2b/T3 bladder cancer: a population-based analysis. Clin Genitourin Cancer 2015;13:378-384.

El-Monim HA, El-Baradie MM, Younis A, Ragab Y, Labib A, El-Attar I. A prospective randomized trial for postoperative vs. Preoperative adjuvant radiotherapie for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol 2013;31:359-365.

Ghoneim MA, Ashamallah AK, Awaad HK, Whitmore WF Jr. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma oft he bilharzial bladder. J Urol 1985;134:266-268.

Granfors T, Tomic R, Ljungberg B. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. Scand J Urol Nephrol 2009;43:293-299.

Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. Anticancer Res 1998;18:1931-1934.

Slack NH, Bross IDJ, Prout Jr GR. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. J Surg Oncol 1977;9:393-405.

Smith Jr JA, Crawford ED, Paradelo JC, Blumenstein B, Herschman BR, Grossman HB, et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. J Urol 1997;157:805-807.

Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. Acta Oncol 2003;42:567-581.

Zaghloul MS. The need to revisit adjuvant and neoadjuvant radiotherapy in bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1527-1528.

7.4. Radical surgery (modifiziert)

7.4.10. Summary of evidence and guidelines for radical cystectomy

Summary of evidence	LE
For MIBC, radical cystectomy (RC) is the curative treatment of choice.	3
Higher hospital volume likely improves quality of care and reduction in peri-operative mortality and morbidity.	3
Radical cystectomy includes removal of regional lymph nodes.	3
There are data to support that extended lymph node dissection (LND) (vs. standard or limited LND) improves survival after RC.	3
Radical cystectomy in both sexes must not include removal of the entire urethra in all cases, which may then serve as the outlet for an orthotopic bladder substitution […].	3
Laparoscopic cystectomy and robotic-assisted laparoscopic cystectomy are feasible but still investigational. Current best practice is open RC.	3
In patients aged > 80 years with MIBC, cystectomy is an option.	3
Surgical outcome is influenced by comorbidity, age, previous treatment for bladder cancer or other pelvic diseases, surgeon and hospital volumes of cystectomy, and type of urinary diversion.	2
No conclusive evidence exists as to the optimal extent of LND.	2a

Recommendations	Strength rating
Do not delay radical cystectomy (RC) for > 3 months as it increases the risk of progression and cancer-specific mortality.	Strong
Perform at least 10, and preferably > 20, RCs per hospital/per year.	Strong
Before RC, fully inform the patient about the benefits and potential risks of all possible alternatives. The final decision should be based on a balanced discussion between the patient and the surgeon.	Strong
Offer RC in T2-T4a, N0M0, and high-risk non-muscle-invasive BC.	Strong
Perform a lymph node dissection as an integral part of RC.	Strong
Do not preserve the urethra if margins are positive.	Strong

7.4.11. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced- and variant bladder cancer*

Consensus statement
Candidates for curative treatment, such as cystectomy or bladder preservation, should be clinically assessed by at least an oncologist, a urologist and a neutral healthcare professional such as a specialist nurse.
Muscle-invasive pure squamous cell carcinoma of the bladder should be treated with primary radical cystectomy and lymphadenectomy.
Muscle-invasive pure adenocarcinoma of the bladder should be treated with primary radical cystectomy and lymphadenectomy.
T1 high-grade bladder urothelial cancer with micropapillary histology (established after complete TURBT and/or re-TURBT) should be treated with immediate radical cystectomy and lymphadenectomy.

* Only statements which met the a priori consensus threshold across all three stakeholder groups are listed (defined as ≥ 70% agreement and ≤ 15% disagreement, or vice versa).

Referenzen

Bai S, Yao Z, Zhu X, Li Z, Jiang Y, Wang R, et al. The feasibility and safety of reproductive organ preserving radical cystectomy for elderly female patients with muscle-invasive bladder cancer: a retrospective propensity score-matched study. Urology 2019;125:138-145.

Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. BJU Int 2004;113:e39-e48.

Bochner BH, Dalbagni G, Marzouk KH, Sjoberg DD, Lee J, Donat SM, et al. Randomized trial comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: oncologic outcomes. Eur Urol 2018;74:465-471.

Bruins HM, Veskimäe E, Hernández V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. Eur Urol 2014;66:1065-1077.

Bruins HM, Veskimäe E, Hernández V, Neuzillet Y, Cathomas R, Compérat EM, et al. The importance of hospital and surgeon volume as major determinants of morbidity and mortality after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and recommendations by the European Association for Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel. Eur Urol Oncol 2020;3:131-144.

Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma oft he bladder is an independent prognostic factor. J Clin Oncol 2005;23:2358-2365.

Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rübben H, Albers P, Wolff JM, et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial. Eur Urol 2019;75:604-611.

Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, et al. Urinary diversion. Urology 2007;69:17-49.

Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, et al. Single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). Eur Urol 2016;69:613-621.

Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? Cancer 2006;107:2368-2374.

Mandel P, Tilki D, Eslick GD. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. Urol Oncol 2014;32:1184-1190.

Novara G, Catto JWF, Wilson T, Annerstedt M, Chan K, Murphy DG, et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 2015;67:376-401.

Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2018;391:2525-2536.

Rai BP, Bondad J, Vasdev N, Adshead J, Lane T, Ahmed K, et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. Cochrane Database Syst Rev 2019; Issue . Art. No.:CD011903.

Simone G, Abdol-Enein H, Ferriero M, Papalia R, Mosbah A, Abdel-latif M, et al. Extended versus super-extended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. J Urol 2012;187:e708.

Studer UE, Collette L. Morbidity and pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. Eur Urol 2006;50:887-892.

Tang K, Li H, Xia D, Hu Z, Zhuang Q, Liu J, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. PLoS One 2014;9:e95667.

Wilson TG, Guru K, Rosen RC, Wiklund P, Annerstedt M, Bochner BH, et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations oft he Pasadena Consensus Panel. Eur Urol 2015;67:363-375.

Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. Cancer 2008;112:2401-2408.

Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. J Urol 2011;186:1261-1268.

7.6. Bladder-sparing treatments for localised disease

7.6.1.1. Guideline for transurethral resection of bladder tumour

Recommendations	Strength rating
Do not offer transurethral resection of bladder tumour alone as curative treatment option as most patients will not benefit.	Strong

7.6.1.2. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced- and variant bladder cancer*

Consensus statement
Candidates for curative treatment, such as cystectomy or bladder preservation, should be clinically assessed by at least an oncologist, a urologist and a neutral HCP such as a specialist nurse
An important determinant for patient eligibility in case of bladder preserving treatment is absence of carcinoma in situ.
An important determinant for patient eligibility in case of bladder preserving treatment is absence or presence of hydronephrosis.
When assessing patient eligibility for bladder preservation, the likelihood of successful debulking surgery should be taken into consideration (optimal debulking).

* Only statements which met the a priori consensus threshold across all three stakeholder groups are listed (defined as ≥ 70% agreement and ≤ 15% disagreement, or vice versa).

Referenzen

Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. J Urol 1987;138:1162-1163.

Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. J Clin Oncol 2001;19:89-93.

Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2010;184:475-480.

7.6.2. External beam radiotherapy

7.6.2.1. Summary of evidence and guideline for external beam radiotherapy

Summary of evidence	LE
External beam radiotherapy alone should only be considered as a therapeutic option when the patient is unfit for cystectomy or as part of a multimodality bladder-preserving approach.	3
Radiotherapy can also be used to stop bleeding from the tumour when local control cannot be achieved by transurethral manipulation because of extensive local tumour growth.	3

Recommendations	Strength rating
Do not offer radiotherapy alone as primary therapy for localised bladder cancer.	Strong

7.6.2.2. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced- and variant bladder cancer*

Consensus statement
Radiotherapy alone (single block) is not the preferred radiotherapeutic schedule.
Radiotherapy for bladder preservation should be performed with IMRT and IGRT to reduce side effects.
Dose escalation above standard radical doses to the primary site in case of bladder preservation, either by IMRT or brachytherapy, is not recommended.

* Only statements which met the a priori consensus threshold across all three stakeholder groups are listed (defined as ≥ 70% agreement and ≤ 15% disagreement, or vice versa).

Referenzen

Hafeez S, McDonald F, Lalondrelle S, McNair H, Warren-Oseni K, Jones K, et al. Clinical outcomes of image guided adaptive hypofractionated weekly radiation therapy for bladder cancer in patients unsuitable for radical treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98:115-122.

Korpics MC, Block AM, Martin B, Hentz C, Gaynor ER, Henry E, et al. Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy. Cancer 2017;123;3524-3531.

Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, et al. Radiotherapy for bladder cancer. Urology 2007;69:80-92.

Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. J Urol 2005;174:1177-1182.

Søndergaard J, Holmberg M, Jakobsen AR, Agerbæk M, Muren LP, Høyer M. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. Acta Oncol 2014;53:1321-1328.

Ubrig B, Lazica M, Waldner M, Roth S. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. Urology 2004;63:973-975.

7.7. Adjuvant therapy

7.7.3. Guidelines for adjuvant therapy

Recommendations	Strength rating
Offer adjuvant cisplatin-based combination chemotherapy to patients with pT3/4 and/or pN+ disease if no neoadjuvant chemotherapy has been given.	Strong
Only offer immunotherapy with a checkpoint inhibitor in a clinical trial setting.	Strong

7.7.4. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced- and variant bladder cancer*

Consensus statement
When adjuvant chemotherapy is offered, patients should be selected based on the result of PLND (if done).

* Only statements which met the a priori consensus threshold across all three stakeholder groups are listed (defined as ≥ 70% agreement and ≤ 15% disagreement, or vice versa).

Referenzen

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data: Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol 2005;48:189-201.

Berg S, D'Andrea D, Vetterlein MW, Cole AP, Fletcher SA, Krimphove MJ, et al. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma oft he bladder: Does histologic subtype matter? Cancer 2019;125:1449-1458.

Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol 2012;23:695-700.

Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao CK, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. J Clin Oncol 2016;34:825-832.

Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, Wellek S, Stöckle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs. Control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU Int 2006;97:42-47.

Lehmann J, Retz M, Wiemers C, Beck J, Thüroff J, Weining C, et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). J Clin Oncol 2005;23;4963-4974.

Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2014;66:42-54.

Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, Saez A, Gonzalez-Larriba J, Anton A, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. J Clin Oncol 2010;28,no.18_suppl.

Ramani VAC, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. Eur Urol 2010;57:1058-1063.

Skinner DG, Daniels JR, Russel CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Krailo M, et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. Semin Urol 1990;8:279-284.

Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, Stein JP, Shi SR, Raghavan D, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. J Clin Oncol 2011;29:3443-3449.

Sternberg CN, Skoneczna I, Martijn Kerst J, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma oft he bladder (EORTC 30994): an intergroup open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:76-86.

Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol 1994;152:81-84.

Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, Skinner EC, Novara G, Lerner SP, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res 2010;16:4461-4467.

Sylvester R, Sternberg C. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. Ann Oncol 2000;11:851-856.

Chang SS et al., 2017 [1].

American Urological Association (AUA), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society for Radiation Oncology (ASTRO), Society of Urologic Oncology (SUO)

Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline

Zielsetzung

This multidisciplinary, evidence-based guideline for clinically nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer focuses on the evaluation, treatment and surveillance of muscle-invasive bladder cancer guided toward curative intent.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse dargelegt, externes Begutachtungsverfahren erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum

A research librarian […] searched in Ovid MEDLINE® (January 1990 to October 2014), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (through September 2014), the Cochrane Database of Systematic Reviews (through September 2014), Health Technology Assessments (through Third Quarter 2014), the National Health Sciences Economic Evaluation Database (through Third Quarter 2014), and the Database of Abstracts of Reviews of Effects (through Third Quarter 2014) […]. A supplemental search of Ovid Medline and Cochrane Central Register of Controlled Trials was conducted to capture additional published literature through February 2, 2016.

LoE

Tabelle 4: Determination of Evidence Strength

Grade A	Well-conducted and highly-generalizable RCTs or exceptionally strong observational studies with consistent findings
Grade B	RCTs with some weaknesses of procedure or generalizability or moderately strong observational studies with consistent findings
Grade C	RCTs with serious deficiencies of procedure or generalizability or extremely small sample sizes or observational studies that are inconsistent, have small sample sizes, or have other problems that potentially confound interpretation of data

[…] Grade A evidence is evidence about which the Panel has a high level of certainty, Grade B evidence is evidence about which the Panel has a moderate level of certainty, and Grade C evidence is evidence about which the Panel has a low level of certainty.

GoR ⇨ Anhang Tabelle 6

Empfehlungen

Treatment

Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy

Utilizing a multidisciplinary approach, clinicians should offer cisplatin-based NAC to eligible radical cystectomy patients prior to cystectomy. (Strong Recommendation, Evidence Level: Grade B)

Clinicians should not prescribe carboplatin-based NAC for clinically resectable stage cT2-T4aN0 bladder cancer. Patients ineligible for cisplatin-based NAC should proceed to definitive locoregional therapy. (Expert Opinion)

Clinicians should perform radical cystectomy as soon as possible following a patient's completion of and recovery from NAC. (Expert Opinion)

Eligible patients who have not received cisplatin-based NAC and have non-organ confined (pT3/T4 and/or N+) disease at cystectomy should be offered adjuvant cisplatin-based chemotherapy. (Moderate Recommendation, Evidence Level: Grade C)

Referenzen

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration: adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). Cochrane Database Syst Rev 2006;19:CD006018.

Alva AS, Tallman CT, He C, Hussain MH, Hafez K, Montie JE, et al. Efficient delivery of radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer 2012;118:44-53.

Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. Acta Urologica Italica 1997;11:5-8.

Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. J Clin Oncol 2014;32:1889-1894.

Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol 2012;23:695-700.

Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma oft he urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol 2007;52:134-141.

Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross S, Edelman MJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma oft he urothelium. Cancer 2004;100:1639-1645.

Fairey AS, Daneshmand S, Quinn D, Dorff T, Dorin R, Lieskovsky G, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs. Methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective analysis from the University of Southern California. Urol Oncol 2013;31:1737-1743.

Freiha F, Resse J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996;155:495-499.

Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong YN, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer 2015;121:2586-2593.

Grossmann HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003;349:859-866.

International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results oft he BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29:2171-2177.

International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet 1999;354:533-540.

Koie T, Ohyama C, Yamamoto H, Imai A, Hatakeyama S, Yoneyama T, et al. Neoadjuvant gemcitabine and carbiplatin followed by immediate cystectomy may be associated with a survival benefit in patients with clinical T2 bladder cancer. Med Oncol 2014;31:949.

Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2014;66:42-54.

Pal SK, Ruel NH, Wilson TG, Yuh BE. Retrospective analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin-based regimens for muscle-invasive bladder cancer. Clin Genitourin Cancer 2012;10:246-250.

Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. J Clin Oncol 2014;32:1895-1901.

Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. J Urol 1991;145:459-464.

Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:76-86.

Yeshchina O, Badalato GM, Wosnitzer MS, Hruby GW, Roychoudhury A, Benson M, et al. Relative efficacy of perioperative gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin in the management of locally advanced urothelial carcinoma of the bladder. Urology 2012;79:384-390.

Radical Cystectomy

Clinicians should offer radical cystectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy for surgically eligible patients with resectable non-metastatic (M0) MIBC. (Strong Recommendation, Evidence Level: Grade B)

When performing a standard radical cystectomy, clinicians should remove the bladder, prostate and seminal vesicles in males, and should remove the bladder, uterus, fallopian tubes, ovaries and anterior vaginal wall in females. (Clinical Principle)

Clinicians should discuss and consider sexual function preserving procedures for patients with organ-confined disease and absence of bladder neck, urethra and prostate (male) involvement. (Moderate Recommendation, Evidence Level: Grade C)

Referenzen

Bekelman JE, Handorf EA, Guzzo T, Pollack CE, Christodouleas J, Resnick MJ, et al. Radical cystectomy versus bladder-preserving therapy for muscle-invasive urothelial carcinoma: examining confounding and misclassification bias in cancer observational comparative effectiveness research. Value Health 2013;16:610-618.

Dhar BN, Kessler TM, Mills RD, Burkhard F, Studer UE. Nerve-sparing radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in female patients. Eur Urol 2007;52:1006-1014.

Hu M, Jacobs BL, Montgomery JS, He C, Ye J, Zhang Y, et al. Sharpening the focus on causes and timing of readmission after radical cystectomy for bladder cancer. Cancer 2014;120:1409-1416.

Jacobs BL, Daignault S, Lee CT, Hafez KS, Montgomery JS, Montie JE, et al. Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. J Urol 2015;193:64-70.

Kalogeras D, Lampri E, Goussia A, Bai M, Capizzello A, Tassiou I, et al. Radical therapy for muscle-infiltrating bladder cancer (cystectomy or radiotherapy): does age affect the final therapeutic benefit for the patient? J BUON 2008;13:353-358.

Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, Paul AB, Whelan P, Kiltie AE. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70;456-463.

Lowrance WT, Rumohr JA, Chang SS, Clark PE, Smith Jr JA, Cookson MS. Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. J Urol 2008;179:1313-1318.

Messer JC, Punnen S, Fitzgerald J, Svatek R, Parekh DJ. Health-related quality of life from a prospective randomised clinical trial of robot-assisted laparoscopic vs open radical cystectomy. BJU Int 2014;114:896-902.

Nieuwenhuijzen JA, Pos F, Moonen LMF, Hart AAM, Horenblas S. Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy: a single institution experience. Eur Urol 2005;48:239-245.

Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. Eur Urol 2010;57:196-201.

Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J, Ercole B, Svatek R. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. J Urol 2013;189:474-479.

Rincon Mayans A, Rosell Costa D, Zudaire Bergera JJZ, Zuazu JR, Abad JB, Tolosa Eizaguirre E, et al. Response and progression-free survival in T2 to T4 bladder tumors treated with trimodality therapy with bladder preservation. Actas Urol Esp 2010;34:775-780.

Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, Marshall FF, Mostwin JL, Brendler CB. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year follow-up. J Urol 1996;155:490-494.

Sell A, Jakobsen A, Nerstrøm B, Sørensen BL, Steven K, Barlebo H. Treatment of advanced bladder cancer category T2 T3 and T4a. A randomized multicenter study of preoperative irradiation and cystectomy versus radical irradiation and early salvage cystectomy for residual tumor. DAVECA protocol 8201. Danish Vesical Cancer Group. J Urol Nephrol Suppl 1991;138:193-201.

Solsona E, Climent MA, Iborra I, Collado A, Rubio J, Ricós JV, et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. Eur Urol 2009;55:911-919.

Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA, Humphrey JE, Patel SG, Clark PE, et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. J Urol 2010;184:1296-1300.

Yuh B, Wilson T, Bochner B, Chan K, Palou J, Stenzl A, et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 2015;67:402-422.

Pelvic Lymphadenectomy

Clinicians must perform a bilateral pelvic lymphadenectomy at the time of any surgery with curative intent. (Strong Recommendation, Evidence Level: Grade B)

When performing bilateral pelvic lymphadenectomy, clinicians should remove, at a minimum, the external and internal iliac and obturator lymph nodes (standard lymphadenectomy). (Clinical Principle)

Referenzen

Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Djahangirian O, Tian Z, Jeldres C, et al. Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. BJU Int 2012;109:1147-1154.

Brossner C, Pycha A, Toth A, Mian C, Kuber W. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? BJU Int 2004;93:64-66.

Brunocilla E, Pernetti R, Schiavina R, Borghesi GC, Borgatti F, Concetti S, et al. The number of nodes removed as well as the template of the dissection is independently correlated to cancer-specific survival after radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. Int Urol Nephrol 2013;45:711-719.

Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. J Urol 2008;179:873-878.

Froehner M, Novotny V, Heberling U, Rutsch L, Litz RJ, Hübler M, et al. Relationship of the number of removed lymph nodes to bladder cancer and competing mortality after radical cystectomy. Eur Urol 2014;66:987-990.

Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF, et al. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2002;167:1295-1298.

Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol 2004;22:2781-2789.

Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. J Urol 2003;169:946-950.

Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be remove? Cancer 2006;107:2368-2374.

Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma oft he urinary bladder; significance for staging and prognosis. BJU Int 2000;85:817-823.

Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. J Urol 1998;160:2015-2019.

Shirotake S, Kikuchi E, Matsumoto K, Yazawa S, Kosaka T, Miyajima A, et al. Role of pelvic lymph node dissection in lymph node-negative patients with invasive bladder cancer. Jpn J Clin Oncol 2010;40:247-251.

Siemens DR, Mackillop WJ, Peng Y, Wei X, Berman D, Booth CM. Lymph node counts are valid indicators of the quality of surgical care in bladder cancer: a population-based study. Urol Oncol 2015;33:425.e15-425.e23.

Simone G, Papalia R, Ferreiro M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. Int J Urol 2013;20:390-397.

Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. Cancer 2008;112:2401-2408.

Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. J Urol 2011;186:1261-1268.

Bladder Preserving Approaches

For patients with newly diagnosed non-metastatic MIBC who desire to retain their bladder and for those with significant comorbidities for whom radical cystectomy is not a treatment option, clinicians should offer bladder preserving therapy when clinically appropriate. (Clinical Principle)

In patients under consideration for bladder preserving therapy, maximal debulking TURBT and assessment of multifocal disease/carcinoma in situ should be performed. (Strong Recommendation, Evidence Level: Grade C)

Referenzen

Bekelman JE, Handorf EA, Guzzo T, Pollack CE, Christodouleas J, Resnick MJ, et al. Radical cystectomy versus bladder-preserving therapy for muscle-invasive urothelial carcinoma: examining confounding and misclassification bias in cancer observational comparative effectiveness research. Value Health 2013;16:610-618.

Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajsman Z, Zietman AL, Heney NM, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:665-672.

Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. J Clin Oncol 1998;16:1298-1301.

Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. J Clin Oncol 2001;19:89-93.

Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, et al. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. J Urol 2004;172:878-881.

Kalogeras D, Lampri E, Goussia A, Bai M, Capizzello A, Tassiou I, et al. Radical therapy for muscle-infiltrating bladder cancer (cystectomy or radiotherapy): does age affect the final therapeutic benefit for the patient? J BUON 2008;13:353-358.

Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M.D. Anderson Cancer Center experience. J Urol 2006;175:2058-2062.

Kaufman DS, Winter KA, Shipley Wu, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: a phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on initial response. Oncologist 2000;5:471-476.

Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace 3rd HJ, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. Urology 2009;73:833-837.

Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, Paul AB, Whelan P, Kiltie AE. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70;456-463.

Nieuwenhuijzen JA, Pos F, Moonen LMF, Hart AAM, Horenblas S. Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy: a single institution experience. Eur Urol 2005;48:239-245.

Rincon Mayans A, Rosell Costa D, Zudaire Bergera JJZ, Zuazu JR, Abad JB, Tolosa Eizaguirre E, et al. Response and progression-free survival in T2 to T4 bladder tumors treated with trimodality therapy with bladder preservation. Actas Urol Esp 2010;34:775-780.

Solsona E, Climent MA, Iborra I, Collado A, Rubio J, Ricós JV, et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. Eur Urol 2009;55:911-919.

Maximal TURBT and Partial Cystectomy

Patients with MIBC who are medically fit and consent to radical cystectomy should not undergo partial cystectomy or maximal TURBT as primary curative therapy. (Moderate Recommendation, Evidence Level: Grade C)

Referenzen

Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. J Clin Oncol 1998;16:1298-1301.

Herr HW. Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2008:126-132.

Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. J Clin Oncol 2001;19:89-93.

Holzbeierlein JM, Lopez-Corona E, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, et al. Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection. J Urol 2004;172:878-881.

Kassouf W, Swanson D, Kamat AM, Leibovici D, Siefker-Radtke A, Munsell MF, et al. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M.D. Anderson Cancer Center experience. J Urol 2006;175:2058-2062.

Solsona E, Climent MA, Iborra I, Collado A, Rubio J, Ricós JV, et al. Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy. Eur Urol 2009;55:911-919.

Primary Radiation Therapy

For patients with MIBC, clinicians should not offer radiation therapy alone as a curative treatment. (Strong Recommendation, Evidence Level: Grade C)

Referenzen

Blandy JP, Jenkins BJ, Fowler CG, Caulfield M, Badenoch DF, England HR, et al. Radical radiotherapy and salvage cystectomy for T2/3 cancer of the bladder. Prog Clin Biol Res 1988;260:447-451.

Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage x-ray therapy. Radiother Oncol 1986;7:299-310.

Fosså SD, Wæhre H, Aass N, Jacobsen AB, Olsen DR, Ous S, Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. A retrospective analysis of 317 patients. Cancer 1993;72:3036-3043.

Gospodarowicz MK, Rider WD, Keen CW, Connolly JG, Jewett MA, Cummings BJ, et al. Bladder cancer: long term follow-up results of patients treated with radical radiation. Clin Oncol 1991;3:155-161.

Jahnson S, Pedersen J, Westman G. Bladder carcinoma – a 20-year review of radical irradiation therapy. Radiother Oncol 1991;22:111-117.

Jenkins BJ, Caulfield MJ, Fowler CG, Badenoch DF, Tiptaft RC, Paris AMI, et al. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. Br J Urol 1988;62:343-346.

Pernot M, Hubert J, Guillemin F, Six A, Hoffstetter S, Pfeiffert D, et al. Combined surgery and brachytherapy in the treatment of some cancers of the bladder (partial cystectomy and interstitial iridium-192). Radiother Oncol 1996;38:115-120.

Pos F, Horenblas S, Dom P, Moonen L, Bartelink H. Organ preservation in invasive bladder cancer: brachytherapy, an alternative to cystectomy and combined modality treatment? Int J Radiat Biol Phys 2005;61:678-686.

Rozan R, Albuisson E, Donnarieix D, Giraud B, Mazeron JJ, Gerard JP, et al. Interstitial iridium-192 for bladder cancer (a multicentric survey: 205 patients). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;24:469-477.

Multi-modal Bladder Preserving Therapy

For patients with MIBC who have elected multimodal bladder preserving therapy, clinicians should offer maximal TURBT, chemotherapy combined with external beam radiation therapy and planned cystoscopic reevaluation. (Strong Recommendation, Evidence Level: Grade B)

Radiation sensitizing chemotherapy regimens should include cisplatin or 5-fluorouracil and mitomycin C. (Strong Recommendation, Evidence Level: Grade B)

Following completion of bladder preserving therapy, the clinician should perform regular surveillance with CT scans, cystoscopy and urine cytology. (Strong Recommendation, Evidence Level: Grade C)

Referenzen

Sell A, Jakobsen A, Nerstrøm B, Sørensen BL, Steven K, Barlebo H. Treatment of advanced bladder cancer category T2 T3 and T4a. A randomized multicenter study of preoperative irradiation and cystectomy versus radical irradiation and early salvage cystectomy for residual tumor. DAVECA protocol 8201. Danish Vesical Cancer Group. J Urol Nephrol Suppl 1991;138:193-201.

Mak R, Hunt D, Shipley W, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined modality therapy: a pooled analysis of RTOG protocols 8802, 8903, 9506, 9706, and 0233. J Clin Oncol 2014;32:3801-3809.

Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. Eur Urol 2012;61:705-711.

James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366:1477-1488.

Coppin C, Gospodarowicz M, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1996;14:2901-2907.

Choudhury A, Swindell R, Logue JP, Elliott A, Livsey JE, Wise M, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2011;29:733-738.

Herman JM, Smith DC, Montie J, Hayman JA, Sullivan MA, Kent E, et al. Prospective quality of life assessment in patients receiving concurrent gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy. Urology 2004;64:69-73.

Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2013;14:863-872.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [10].

Bladder cancer: diagnosis and management

siehe auch: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [11].

Zielsetzung

This guideline does not include recommendations covering every detail of the diagnosis and treatment of bladder cancer. Instead this guideline has tried to focus on those areas of clinical practice (i) that are known to be controversial or uncertain; (ii) where there is identifiable practice variation; (iii) where there is a lack of of high quality evidence; or (iv) where NICE guidelines are likely to have most impact.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum

The following databases were included in the literature search: The Cochrane Library, Medline and Premedline 1946 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards, Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) 1899 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1956 onwards], Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) 1937 onwards, Allied & Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards, Psycinfo 1806 onwards. [...] June 2014 should be considered the starting point for searching for new evidence.

LoE/GoR

Tabelle 5: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made.

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have an intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Sonstige methodische Hinweise

NICE's surveillance team checked whether recommendations in bladder cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG2) remain up to date [11]. After considering all evidence and other intelligence and the impact on current recommendations, [...] decided that no update is necessary.

Empfehlungen

5 Managing muscle-invasive bladder cancer

5.1 The role of chemotherapy in treatment of organ confined muscle-invasive bladder cancer

5.1.1 Neoadjuvant chemotherapy

Which patients with bladder cancer should be offered neoadjuvant chemotherapy?

Offer neoadjuvant chemotherapy using a cisplatin combination regimen before radical cystectomy or radical radiotherapy to people with newly diagnosed muscle-invasive urothelial bladder cancer for whom cisplatin-based chemotherapy is suitable. Ensure that they have an opportunity to discuss the risks and benefits with an oncologist who treats bladder cancer.

Referenzen

Advanced Bladder Cancer (ABC) Overview Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev 2004;Issue 1, Art. No.:CD005246

5.1.2 Adjuvant chemotherapy

Which patients with bladder cancer should be offered adjuvant chemotherapy?

Consider adjuvant cisplatin combination chemotherapy after radical cystectomy for people with a diagnosis of muscle-invasive or lymph-node-positive urothelial bladder cancer for whom neoadjuvant chemotherapy was not suitable (because muscle invasion was not shown on biopsies before cystectomy). Ensure that the person has an opportunity to discuss the risks and benefits with an oncologist who treats bladder cancer.

Referenzen

Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 2:CD006018.

Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, Gallucci M, Muto G, Pollera CF, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicentre, randomized phase III trial. Ann Oncol 2012;23(3):695-700.

Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, Wellek S, Stöckle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU International 2006;97(1):42-47.

Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2014;66(1):42-54.

Sternberg CN, Skoneczna IA, Kerst JM, Fossa SD, Albers P, Agerbaek M, et al. Final results of EORTC intergroup randomized phase III trial comparing immediate versus deferred chemptherapy after radical cystectomy in patients with pT3T4 and/or N+ M0 transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. J Clin Oncol 2014;32 (No. 5 Supplement):Abstract 4500.

5.2 Treatment of organ confined muscle-invasive bladder cancer

5.2.1 Radical cystectomy versus radical radiotherapy

In which patient groups with muscle invasive bladder cancer would radical cystectomy produce better outcomes than radical radiotherapy and in which groups would radical radiotherapy produce better outcomes?

Ensure that a specialist urology multidisciplinary team reviews all cases of muscle-invasive bladder cancer, including adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and neuroendocrine carcinoma, and that the review includes histopathology, imaging and discussion of treatment options.

Offer a choice of radical cystectomy or radiotherapy with a radiosensitiser to people with muscle-invasive urothelial bladder cancer for whom radical therapy is suitable. Ensure that the

choice is based on a full discussion between the person and a urologist who performs radical cystectomy, a clinical oncologist and a clinical nurse specialist. Include in the discussion:

- the prognosis with or without treatment
- the limited evidence about whether surgery or radiotherapy with a radiosensitiser is the most effective cancer treatment
- the benefits and risks of surgery and radiotherapy with a radiosensitiser, including the impact on sexual and bowel function and the risk of death as a result of the treatment.

Referenzen

Bekelman JE, Handorf EA, Guzzo T, Pollack CE, Christodouleas J, Resnick MJ, et al. Radical cystectomy (RC) versus bladder preservation therapy (BPT) for muscle-invasive bladder cancer. Value Health 2013;16:610-618.

Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, Forman DF, Weston PMT, Harrison SCW, et al. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. Eur Urol 2003;43:246-257.

Chamie K, Hu B, DeVere White RW, Ellison LM. Cystectomy in the elderly: does the survival benefit in younger patients translate to the octogenarians? BJU Int 2008;102:284-290.

Gore JL, Litwin MS, Lai J, Yano EM, Madison R, Setodji C, et al. Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102:802-811.

Haresh KP, Julka PK, Sharma DN, Rath GK, Prabhakar R, Seth A. A prospective study evaluating surgery and chemo radiation in muscle invasive bladder cancer. J Cancer Res Ther 2007;3:81-85.

Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol 2012;61:1039-1047.

Henningsohn L, Wijkström H, Dickman PW, Bergmark K, Steineck G. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. Radiother Oncol 2002;62:215-225.

Kalogeras D, Lampri E, Goussia A, Bai M, Capizzello A, Tassiou I, et al. Radical therapy for muscle-infiltrating bladder cancer (cystectomy or radiotherapy): does age affect the final therapeutic benefit for the patient? J BUON 2008;13:353-358.

Koga F, Kihara K, Fujii Y, Yoshida S, Saito K, Masuda H, et al. Favourable outcomes of patients with clinical stage T3N0Mß bladder cancer treated with induction low-dose chemo-radiotherapy plus partial or radical cystectomy vs immediate radical cystectomy: a single-institutional retrospective comparative study. BJU Int 2009;104:189-194.

Kotwal S, Choudhury A, Johnston C, Paul AB, Whelan P, Kiltie AE. Similar treatment outcomes for radical cystectomy and radical radiotherapy in invasive bladder cancer treated at a United Kingdom specialist treatment center. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:456-463.

Kozak KR, Hamidi M, Manning M, Moody JS. Bladder preservation for localized muscle-invasive bladder cancer: the survival impact of local utilization rates of definitive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:e197-e204.

Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of RTOG 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. J Clin Oncol 2014;32:3801-3809.

Mayans AR. Response and progression-free survival in T2 to T4 bladder tumors treated with trimodality therapy with bladder preservation. Actas Urol Esp 2010;34:775-780.

Munro NP, Sundaram SK, Weston PMT, Fairley L, Harrison SCW, Forman D, et al. A 10-year retrospective review of a nonrandomized cohort of 458 patients undergoing radical radiotherapy or cystectomy in in Yorkshire, UK. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:119-124.

Otto W. Analysis of sex differences in cancer-specific survival and perioperative mortality following radical cystectomy: results of a large German multicentre study of nearly 2500 patients with urothelial carcinoma of the bladder. Gender Medicine 2012;9:418-423.

Perdonà S, Autorino R, Damiano R, De Sio M, Morrica B, Gallo L, et al. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience. Cancer 2008;112:75-83.

Rink M, Shariat SF, Xylinas E, Fitzgerald JP, Hansen J, Green DA, et al. Does increasing the nodal yield improve outcomes in patients without nodal metastasis at radical cystectomy? World J Urol 2012;30:807-814.

Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002;20:3061-3071.

Shelley M, Barber J, Wilt TJ, Mason M. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev 2001, Issue 4. Art. No.:CD002079. DOI: 10.1002/14651858.CD002079.

Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, Heney NM, Lane SC, Thakral HK, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. Urology 2002;60:62-67.

Steen-Banasik E, Ploeg M, Witjes JA, van Rey FS, Idema JG, Heijbroek RP, et al. Brachytherapy versus cystectomy in solitary bladder cancer: a case control, multicentre, East-Netherlands study. Radiother Oncol 2009;93:352-357.

5.2.2 Optimal radical radiotherapy regimen

What is the optimal radiotherapy regimen (including chemoradiotherapy) for patients offered radical radiotherapy for bladder cancer?

Use a radiosensitiser (such as mitomycin in combination with fluorouracil [5-FU][a] or carbogen in combination with nicotinamide[b]) when giving radical radiotherapy (for example, 64 Gy in 32 fractions over 6.5 weeks or 55 Gy in 20 fractions over 4 weeks) for muscle-invasive urothelial bladder cancer.

[a] At the time of publication (February 2015), mitomycin in combination with fluorouracil did not have a UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented […].

[b] Although this use is common in UK clinical practice, at the time of publication (February 2015), carbogen in combination with nicotinamide did not have a UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. […].

Referenzen

Asadauskiene J, Aleknavičius E, Želviene TP, Jankevičius F. The value of clinical prognostic factors for survival in patients with invasive urinary bladder cancer. Medicina 2010;46:305-314.

Herman JM, Smith DC, Montie J, Hayman JA, Sullivan MA, Kent E, et al. Prospective quality-of-life assessment in patients receiving concurrent gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy. Urology 2004;64:69-73.

Horwich A, Dearnaley D, Huddart R, Graham J, Bessell E, Mason M, et al. A randomised trial of accelerated radiotherapy for localised invasive bladder cancer. Radiother Oncol 2005;75:34-43.

Hoskin PJ, Rojas AM, Saunders MI, Bentzen SM, Motohashi KJ. Carbogen and nicotinamide in locally advanced bladder cancer: early results of a phase-III randomized trial. Radiother Oncol 2009;91:120-125.

Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. J Clin Oncol 2010;28:4912-4918.

Huddart RA, Hall E, Hussain SA, Jenkins P, Rawlings C, Tremlett J, et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:261-269.

James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012;366:1477-1488.

Krause FS, Walter B, Ott OJ, Häberle L, Weiss C, Rödel C, et al. 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment. Anticancer Res 2011;31:985-990.

Lagrange JL, Bascoul-Mollevi C, Geoffrois L, Beckendorf V, Ferrero JM, Joly F, et al. Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer results of a multicentre prospective study (GETUG 97-015). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:172-178.

Mangar SA, Foo K, Norman A, Khoo V, Shahidi M, Dearnaley DP, et al. Evaluating the effect of reducing the high-dose volume on the toxicity of radiotherapy in the treatment of bladder cancer. Clinical Oncology 2006;18:466-473.

Perdonà S, Autorino R, Damiano R, De Sio M, Morrica B, Gallo L, et al. Bladder-sparing, combined-modality approach for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional, long-term experience. Cancer 2008;112:75-83.

Zapatero A, De Vidales CM, Arellano R, Ibañez Y, Bocardo G, Perez M, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer: neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. Urology 2012;80:1056-1062.

Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. J Urol 2003;170:1772-1776.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2020) am 04.08.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees
3	(urotheli* OR transitional OR bladder):ti,ab,kw
4	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*):ti,ab,kw
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Aug 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.08.2020

#	Suchfrage
1	((("carcinoma, transitional cell/drug therapy"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/radiotherapy"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/surgery"[mh]) OR "carcinoma, transitional cell/therapy"[mh]
2	((("urinary bladder neoplasms/drug therapy"[mh]) OR "urinary bladder neoplasms/radiotherapy"[mh]) OR "urinary bladder neoplasms/surgery"[mh]) OR "urinary bladder neoplasms/therapy"[mh]
3	((urotheli*[tiab]) OR transitional[tiab]) OR bladder[tiab]
4	((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab]
5	(#3) AND #4
6	(#5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	#1 OR #2 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR

	Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
9	(#8) AND ("2015/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.08.2020

#	Suchfrage
1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH Major Topic]
2	"urinary bladder neoplasms"[MeSH Major Topic]
3	((urotheli*[ti]) OR transitional[ti]) OR bladder[ti]
4	((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al.** Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline [online]. Linthicum (USA): American Urological Association (AUA); 2017. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: https://www.auanet.org/documents/education/clinical-guidance/Muscle-Invasive-Bladder-Cancer.pdf.

2. **Gakis G, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, van der Heijden AG, et al.** European Association of Urology guidelines on primary urethral carcinoma-2020 update. Eur Urol Oncol 2020 [Epub ahead of print].

3. **Gakis G, Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, Hernandez V, Lebret T, et al.** EAU guidelines on primary urethral carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2020. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/.

4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung von Aufträgen an die Expertengruppen nach § 35c Abs. 1 SGB V (Expertengruppen Off-Label): Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal-fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Versagen einer Chemotherapie oder wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3296/2018-04-19_AM-RL-VI_Auftrag_Expertengruppe-OLU-Carboplatin-UrothelCA.pdf.

5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-426/2019-06-20_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-314_D-419.pdf.

6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 - Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/424/#beschluesse.

7. **Kim DK, Lee JY, Jung JH, Hah YS, Cho KS.** Role of adjuvant cisplatin-based chemotherapy following radical cystectomy in locally advanced muscle-invasive bladder cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. Investig Clin Urol 2019;60(2):64-74.

8. **Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH.** Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. Oncotarget 2017;8(46):81204-81214.

9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0, März 2020 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.

10. **National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bladder cancer: diagnosis and management [online]. 07.2019. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 05.08.2020]. (NICE Guideline; Band 2). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/evidence/full-guideline-pdf-3744109.

11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** 2019 surveillance of bladder cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG2) [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 05.08.2020]. (Surveillance report). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/resources/2019-surveillance-of-bladder-cancer-diagnosis-and-management-nice-guideline-ng2-pdf-8716335273925.

12. **Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al.** European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2020 update. Eur Urol 2020 [Epub ahead of print].

13. **Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Cowan N, Gontero P, et al.** EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2020. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/.

14. **Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al.** European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. Eur Urol 2020 [Epub ahead of print].

15. **Witjes JA, Bruins HM, Comperat E, Cowan N, Gakis G, Hernandez V, et al.** EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2020. [Zugriff: 05.08.2020]. URL: http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/.

Anhang

Tabelle 1: Characteristics of eligible studies (Kim DK et al., 2019 [7].)

Trial	Year	Country	ACH regimens	ACH dose (mg/m²)	No. of planned cycles	Recruitment period	Pathologic stage	Total patients (ITT)		Median follow-up (IQR)
								Control (RC only)	Treatment (RC + ACH)	
Skinner et al. [26]	1991	USA	CAP	C 100, A 60, P 600	4	1980-1988	T3-4, Nany, M0	52	50	Overall: 160 mo
Freiha et al. [14]	1996	USA	CMV	C 100, M 30, V 4	4	1986-1993	T3b-4, Nany, M0	28	27	Overall: 62 mo (26-94)
Lehmann et al. [15]	2006	Germany	MVAC or MVEC	M 30, V 3, A 40, C 70 M 30, V 3, E 45, C 70	3	1987-1990	T3-4a, Nany, M0	23	26	Control: 57 mo Treatment: 54 mo
Sternberg et al. [18]	2015	Europe and Canada	MVAC or GC	M 30, V 3, A 30, C 70 G 1000, C 70	4	2002-2008	T3-4, Nany, M0	143	141	Control: 7.2 yr (5.6-8.7) Treatment: 7 yr (5.2-8.7)

Tabelle 2: Treatment characteristics of included studies (Kim DK et al., 2019 [7].)

Trial	Median age, range (y)	Interval between RC and ACH	Number of surgeon	Surgical type of RC	ACH regimens	ACH dose (mg/m²)	No. of planned cycles
Skinner et al. [26]	Control: 62, 30-73 ACH: 61, 22-75	6 wk	3	Open	CAP	C 100, A 60, P 600	4
Freiha et al. [14]	Control: 64 (mean), 49-78 ACH: 59 (mean), 40-76	6 wk	NA	NA	CMV	C 100, M 30, V 4	4
Lehmann et al. [15]	Control: 62.7 ACH: 58.8	NA	NA	NA	MVAC or MVEC	M 30, V 3, A 40, C 70 M 30, V 3, E 45, C 70	3
Sternberg et al. [18]	Control: 61, 37-76 ACH: 61, 35-82	90 d	NA	NA	MVAC or GC	M 30, V 3, A 30, C 70 G 1000, C 70	4

Tabelle 3: Study characteristics of the eligible studies (Kim HS et al., 2017 [8].)

Study	Year	Country	Recruitment period	Total patients (ITT)	Median age, range (years)	No. of gender (male/female)	Quality scale
Skinner [17]	1991	USA	1980-1988	Control: 52 ACH: 50	Control: 62, 30-73 ACH: 61, 22-75	Control: 35/12 ACH: 34/10	6
Studer [18]	1994	Switzerland	1984-1989	Control: 45 ACH: 46	Control: 61, 41-65 ACH: 64, 54-73	Control: 27/13 ACH: 30/7	6
Freiha [9]	1996	USA	1986-1993	Control: 28 ACH: 27	Control: 64 (mean), 49-78 ACH: 59 (mean), 40-76	Control: 23/2 ACH: 22/3	6
Bono [19]	1997	Italy	1984-1987	Control: 47 ACH: 43	NA	NA	4
Otto [20]	2001	Germany	1993-1999	Control: 53 ACH: 55	NA	NA	4
Lehmann [11]	2005	Germany	1994-2000	CM: 163 MVEC: 164	CM: 60.2 MVEC: 60.7	CM: 123/40 MVEC: 134/30	6
Lehmann [12]	2006	Germany	1987-1990	Control: 23 ACH: 26	Control: 62.7 ACH: 58.8	Control: 19/4 ACH: 22/4	6
Paz-Ares [21]	2010	Spain	2000-2007	Control: 74 ACH: 68	63 overall	NA	5
Stadler [13]	2011	USA	1997-2006	Control: 56 ACH: 58	NA	Control: 47/9 ACH: 51/7	5
Cognetti [14]	2012	Italy	2001-2007	Control: 92 ACH: 102	Control: 63, 36-75 ACH: 64, 38-75	Control: 75/11 ACH: 90/7	6
Sternberg [15]	2015	Europe and Canada	2002-2008	Control: 143 ACH: 141	Control: 61, 37-76 ACH: 61, 35-82	Control: 112/27 ACH: 114/27	6

Tabelle 4: Treatment characteristics of the eligible studies (Kim HS et al., 2017 [8].)

Study	Pathologic stage	Chemotherapy regimens	Chemotherapy dosage (mg/m²)	No. of planned cycles	Median follow-up, range (months)
Skinner [17]	T3-4, Nany, M0	CAP	C 100, A 60, P 600	4	168 overall
Studer [18]	T1-4a, M0	C	C 90	3	69 overall
Freiha [9]	T3b-4, Nany, M0	CMV	C 100, M 30, V 4	4	62, 26-94 overall
Bono [19]	T2-4a, N0, M0	CM	C 70, M 40	4	69 overall
Otto [20]	T3, N1-2, M0	MVEC	M 30, V 3, E 45, C 70	3	3.62 yr overall
Lehmann [11]	T3-4a, Nany, M0	CM vs MVEC	C 70, M 40 M 30, V 3, E 45, C 70	3	42 overall
Lehmann [12]	T3-4a, Nany, M0	MVAC or MVEC	M 30, V 3, A 40, C 70 M 30, V 3, E 45, C 70	3	Control: 57 ACH: 54
Paz-Ares [21]	T3-4, Nany, M0	GCP	G 1000, C 70, P 80	4	30, 1-95 overall
Stadler [13]	T1-2, N0, M0	MVAC	NA	3	5.4 yr overall
Cognetti [14]	T2-4, Nany, M0	GC	G 1000, C 70	4	35, 15-57 (IQR) overall
Sternberg [15]	T3-4, Nany, M0	(high dose) MVAC or GC	M 30, V 3, A 30, C 70 G 1000, C 70	4	Control: 7.2 yr, 5.6-8.7 yr (IQR) ACH: 7 yr, 5.2-8.7 yr (IQR)

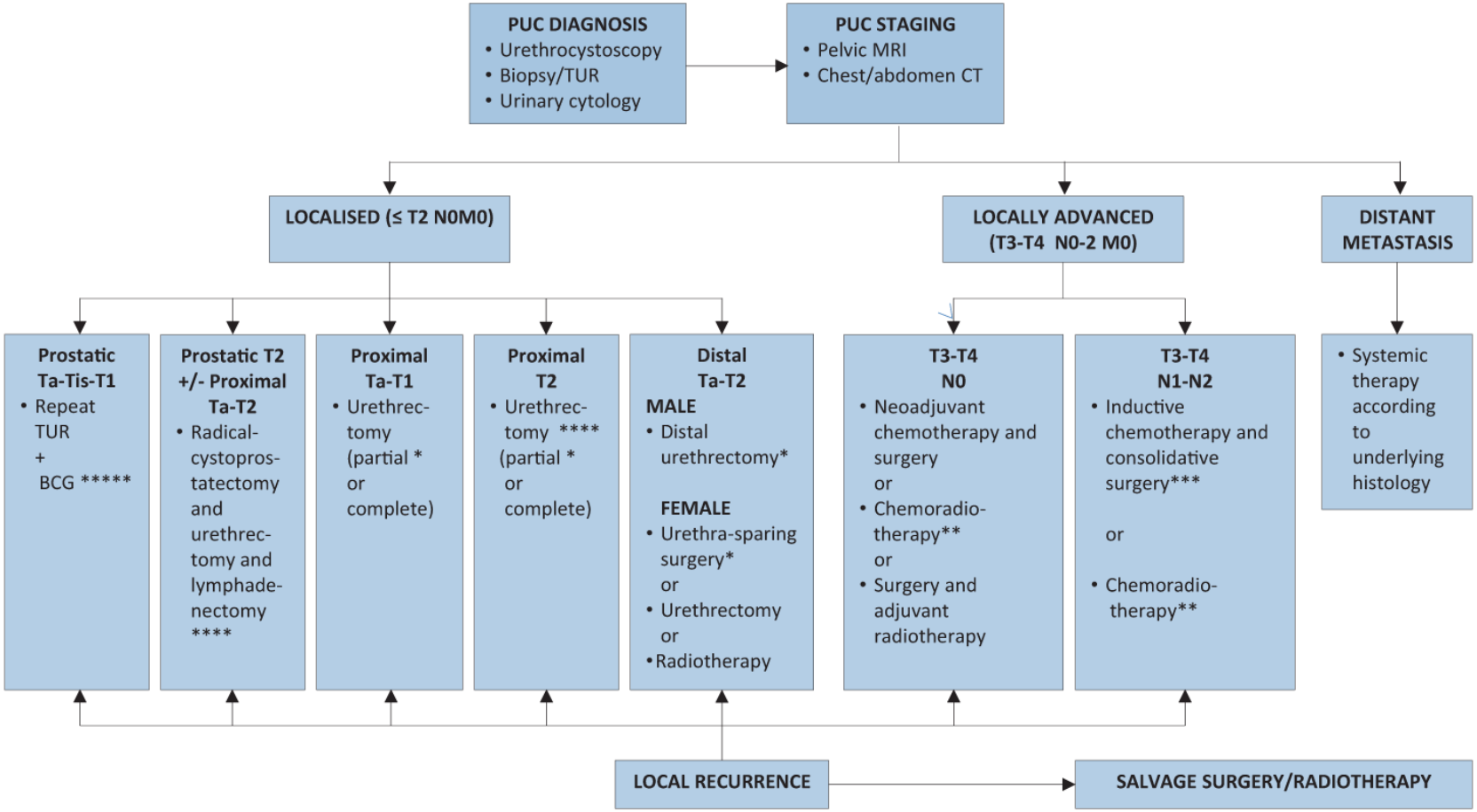
Tabelle 5: Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) (Gakis G et al., 2020 [3].)

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR" validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR" with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval"¡)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR" validated in a single population	Validating** cohort study with good" " " reference standards; or CDR" tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts" "	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses " " " "
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR" or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good" " " reference standards; CDR" after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Referenz

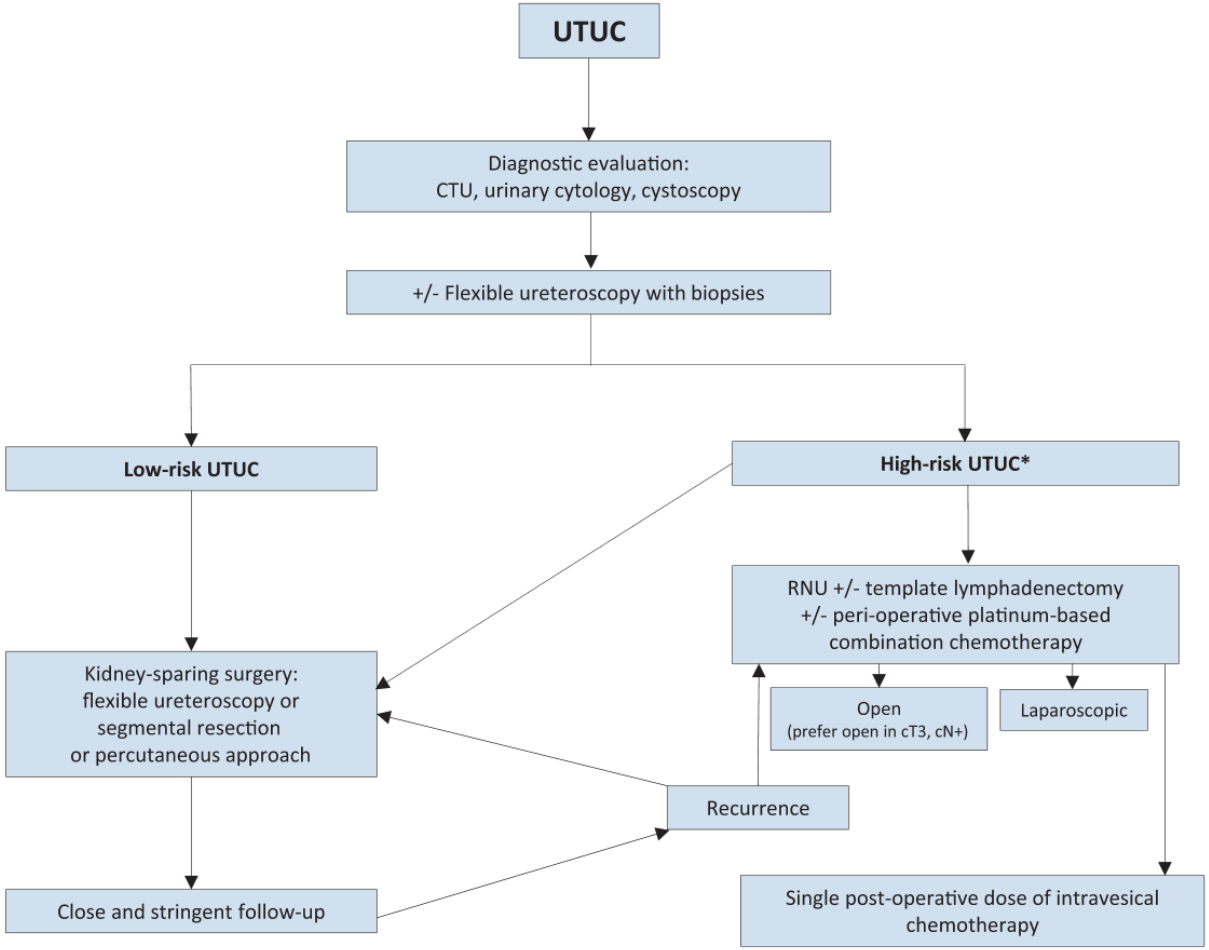
Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Zugriff: 25.08.2020]. URL: https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/.

Abbildung 1: Management of primary urethal carcinoma (Gakis G et al., 2020 [3].)



* Ensure complete circumferential assessment if penis-preserving/urethra-sparing surgery or partial urethrectomy is intended.
** Squamous cell carcinoma
*** Regional lymphadenectomy should be considered in clinically enlarged lymph nodes.
**** Consider neoadjuvant chemotherapy.
***** In extensive or BCG-unresponsive disease: consider (primary) cystoprostatectomy +/- urethrectomy + lymphadenectomy.

Abbildung 2: Proposed flowchart for the management of UTUC (Rouprêt M et al., 2020 [13].)



* In patients with solitary kidney, consider a more conservative approach.

Abbildung 3: Flow chart for the management of T2-T4a N0M0 urothelial bladder carcinoma (Witjes JA et al., 2020 [15].)

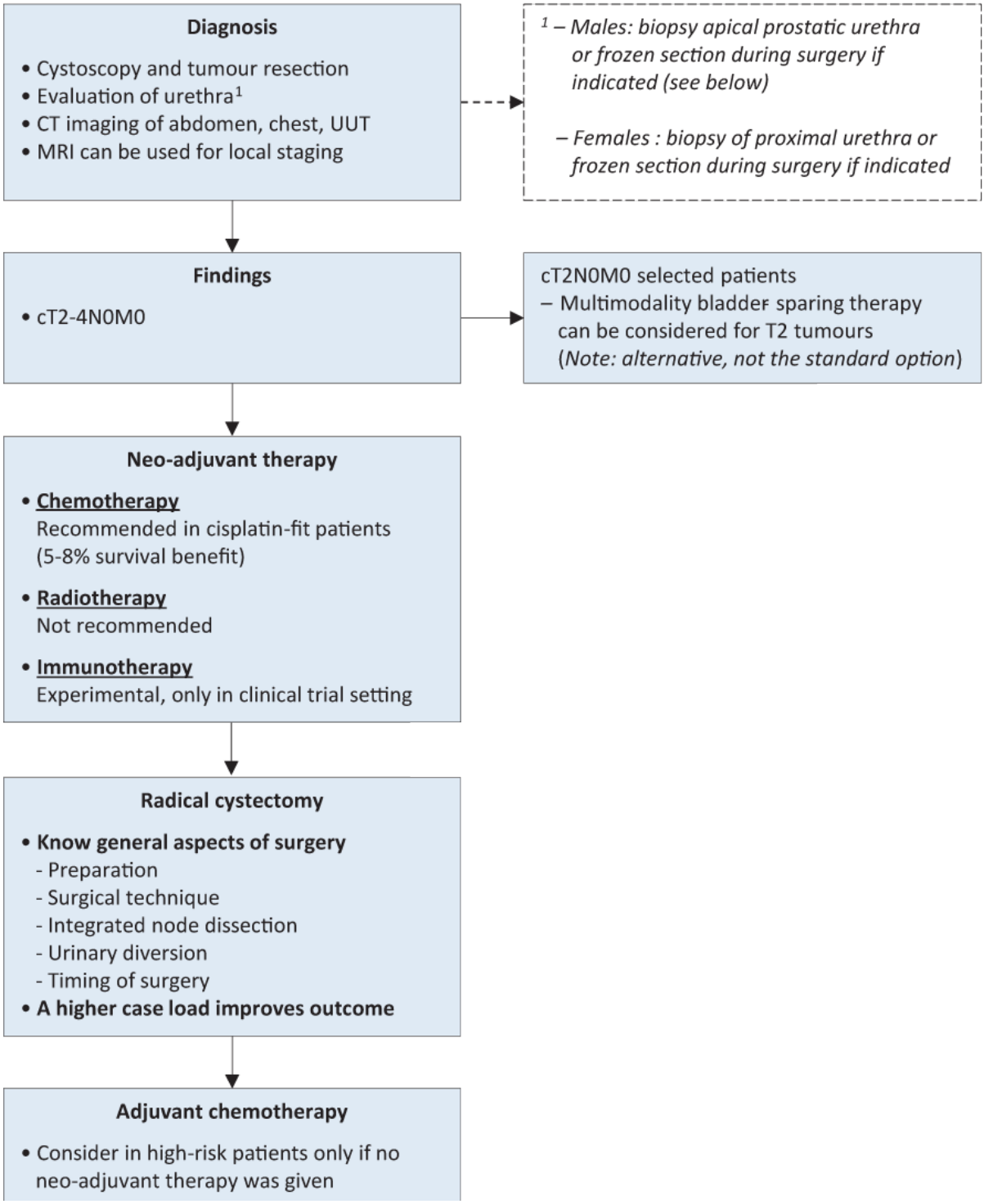


Tabelle 6: AUA nomenclature linking statement type to level of certainty, magnitude of benefit or risk/burden, and body of evidence strength (Chang SS et al., 2017 [1].)

	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	• Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) • Net benefit (or net harm) is substantial • Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	• Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) • Net benefit (or net harm) is substantial • Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	• Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) • Net benefit (or net harm) appears substantial • Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	• Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) • Net benefit (or net harm) is moderate • Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	• Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) • Net benefit (or net harm) is moderate • Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	• Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) • Net benefit (or net harm) appears moderate • Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (No apparent net benefit or harm)	• Benefits = Risks/Burdens • Best action depends on individual patient circumstances • Future research unlikely to change confidence	• Benefits = Risks/Burdens • Best action appears to depend on individual patient circumstances • Better evidence could change confidence	• Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear • Alternative strategies may be equally reasonable • Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle	A statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature.		
Expert Opinion	A statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there is no evidence.		

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-205

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei *Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion*? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die radikale Zystektomie gilt als Standardtherapie des **muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase**. Während nach vollständiger Resektion organbegrenzte (≤ pT2b pN0 cM0) Tumoren hohe Heilungsraten aufweisen, sind organüberschreitende Tumoren mit bzw. ohne begleitende Lymphknotenmetastasen mit einem hohen Rezidivrisiko von bis zu 80% vergesellschaftet. Insofern soll im Stadium ≥pT3 und/oder pN+ eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung im Hinblick auf eine evtl. adjuvante Chemotherapie erfolgen. In dieser klinischen Situation weist das beschriebene therapeutische Vorgehen einen Gesamtüberlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Zystektomie auf. Es kommt in einem systematischen Review zur Reduktion der Gesamtmortalität von 26% (95%CI 1-45%) während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,5 bis 7,5 Jahren [1]. Hierbei wurden neun Arbeiten und Daten von 945 Patienten einbezogen. Unter Einbeziehung der nach der Arbeit von Leow publizierten EORTC Studie zeigt sich in der Analyse aller verfügbaren Studien unter Einbeziehung von nun 1229 Patienten keine Änderung für die Gesamtmortalität [2].

Eine adjuvante Polychemotherapie des **Urothelkarzinoms der Harnblase** ist immer Cisplatin-basiert, so dass nur Patienten mit guter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1.73 qmKO) und mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) in Frage kommen. In Deutschland gilt als De Facto Standard Gemcitabin + Cisplatin, üblich ist die Verabreichung von 3-4 Zyklen.

Bei **muskelinvasiven Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes** ist die Nephroureterektomie der Therapiestandard; für Tumoren des distalen Ureters kommt auch eine Ureterteilresektion mit Blasenmanschette und Ureteroneozystostomie in Betracht. Auch hier weisen Tumoren im Stadium ≥pT3 und/oder pN+ ein hohes Rezidivrisiko auf. Eine aktuelle randomisierte Phase 3 Studie zeigt hier einen signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben für eine adjuvante Chemotherapie mit entweder Gemcitabin/Cisplatin oder bei einer GFR <50 ml/Min. Gemcitabin/Carboplatin [3]. Die Ergebnisse dieser Studie haben bisher keinen Eingang in die aktuelle Leitlinie der EAU gefunden [4, 5](S3-Leitlinie im Antragsstadium).

In der „Versorgungspraxis“ werden Cisplatin-geeignete Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach kurativ intendierter radikaler Zystektomie und Lymphknotenmetastasen häufig 3-4 Zyklen Gemcitabin/Cisplatin

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion

erhalten. Eine Behandlung von Patienten mit organ-überschreitenden Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen (≥pT3 pN0 cM0) ist eher selten. Die Situation bei Tumoren des oberen Harntraktes ist vergleichbar, eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin/Carboplatin wie in der POUT-Studie ist aktuell noch die Ausnahme.

Insgesamt gibt es einen beträchtlichen Anteil an Patienten, die nach kurativ intendierter Operation eine adjuvante Polychemotherapie ablehnen oder aufgrund anderer Faktoren (Multimorbidität, eingeschränkte Nierenfunktion etc.) nicht erhalten.

Tabelle 1: Vorschlag zur ZVT

Indikation	Vorschlag ZVT
Erwachsene zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, **Cisplatin ungeeignet**	**Tumornachsorge, Therapie bei Rezidiv**
Erwachsene zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko **aufgrund von Lymphknotenmetastasen (pN+)** nach vollständiger Resektion, **Cisplatin geeignet**	**Gemcitabin/Cisplatin, 3-4 Zyklen**
Erwachsene zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko **aufgrund von organüberschreitendem Wachstum (≥pT3 pN0 cM0)** nach vollständiger Resektion, **Cisplatin geeignet**	**Gemcitabin/Cisplatin, 3-4 Zyklen** **oder** **Tumornachsorge, Therapie bei Rezidiv**

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen *bei der adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion bei*

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion

***Erwachsenen*, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Zum aktuellen Zeitpunkt können keine klinischen oder molekularen Marker identifiziert werden, die es im klinischen Alltag zuverlässig ermöglichen, diejenigen Patienten zu ermitteln, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Ebenso stehen keine entsprechenden Marker zur Verfügung, die ein Versagen einer adjuvanten Chemotherapie mit ausreichender Sicherheit vorhersagen.

Entsprechend der aktuellen Empfehlung zur Therapie eines metastasierten Urothelkarzinoms sollten auch Patienten in der adjuvanten Situation mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter nicht mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt werden [5, 6]

• WHO oder ECOG Performance Status (PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS ≤ 70
• Hörverlust in der Audiometrie (≥ Grad 2 CTCAE Version 4)
• Periphere Neuropathie (≥ Grad 2 CTCAE Version 4)
• NYHA Klasse > III Herzinsuffizienz
• Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 60 ml/min (bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40-60 ml/min kann eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden; dann im adjuvanten Setting besonders kritische Abwägung von Nutzen und Risiko).

Cisplatin-ungeeignete Patienten mit hohem Rezidivrisiko werden gemäß Leitlinienempfehlung engmaschig nachgesorgt und im Falle eines Tumorrezidivs behandelt.

Referenzen

1. **Leow JJ**, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, Cote RJ, Urun Y, Chang SL, Choueiri TK, Bellmunt J: Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol, 2014. 66(1): p. 42-54
2. **Sternberg CN**, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, Dumez H, de Santis M, Théodore C, Leahy MG, Chester JD, Verbaeys A, Daugaard G, Wood L, Witjes JA, de Wit R, Geoffrois L, Sengelov L, Thalmann G, Charpentier D, Rolland F, Mignot L, Sundar S, Symonds P, Graham J, Joly F, Marreaud S, Collette L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Cancers Group; Groupe d'Etude des Tumeurs Urogénitales; National Cancer Research Institute Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; German Association of Urologic Oncology: Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16(1): p. 76-86

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC) der Deutschen Krebsgesellschaft für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion

3. Birtle A, Johnson M, Chester J et al.: Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 395:1268-1277, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30415-3
4. Witjes AJ, Lebret T, Comperat EM et al.: Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Euro Urol 71:462-475, 2017. DOI:10.1016/j.eururo.2016.06.020
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/
6. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2019. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom