Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ipilimumab (YERVOY®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 F

Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **5**
Abbildungsverzeichnis **9**
Abkürzungsverzeichnis **10**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **13**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 14
4.2 Methodik 25
4.2.1 Fragestellung 25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 27
4.2.3 Informationsbeschaffung 31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 33
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA 34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 39
4.2.5.3 Meta-Analysen 49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA 67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 82
4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-9LA 83
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität 83

4.3.1.3.1.2 Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS ... 98
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS 106
4.3.1.3.1.4 Endpunkte Lebensqualität ... 112
4.3.1.3.1.5 Endpunkte Verträglichkeit ... 118
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – CA209-9LA ... 129
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) ... 138
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS ... 140
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS ... 141
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte Lebensqualität ... 141
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit ... 141
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 148
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 148
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 148
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 148
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 149
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 149
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 149
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 152
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 152
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 152
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 152
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 153
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 154
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 154
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 155
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 156
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 156
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 156
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 157
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 157
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 157
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 158
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 158
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 159
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 159
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 160
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 171
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 171

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 171
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 171
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 172
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 172
4.6 Referenzliste 173
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 178
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 185
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 188
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 189
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 222
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 233
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen 251

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 16

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Patientengruppe PD-L1 < 50 % aus Studie CA209-9LA ... 19

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 30

Tabelle 4-4: Trennpunkte der Subgruppenanalysen ... 55

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72

Tabelle 4-13: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 74

Tabelle 4-14: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75

Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 75

Tabelle 4-16: Übersicht über die Datenschnitte der Studie CA209-9LA ... 80

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 82

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität ... 85

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 86

Tabelle 4-21: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 87

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 90

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 92

Tabelle 4-24: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum BICR-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 95

Tabelle 4-25: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 96

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS ... 98

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 99

Tabelle 4-28: Berücksichtigungsanteil des LCSS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 99

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 102

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 104

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS ... 106

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 107

Tabelle 4-33: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 107

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 110

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität ... 112

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 113

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 114

Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm bzw. 30 mm (Index-Wert) (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 116

Tabelle 4-39: Zusatzanalyse zum Endpunkt Lebensqualität: Ergebnisse für generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) ... 117

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE) 118

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 121

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 122

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 124

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 125

Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teilpopulation PD-L1 < 50 % 130

Tabelle 4-46: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-9LA und alle Effektmodifikatoren (Teilpopulation PD-L1 < 50 %; 1. Teil). 133

Tabelle 4-47: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-9LA und alle Effektmodifikatoren (Teilpopulation PD-L1 < 50 %; 2. Teil). 135

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-9LA – (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 138

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad ≥ 3 ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 142

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 144

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 146

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 149

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 150

Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 150

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 151

Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 151

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 153

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 154

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 154
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 155
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 157
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 157
Tabelle 4-63: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Patientengruppe PD-L1 < 50 % aus Studie CA209-9LA 162
Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 171
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-9LA 222
Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-9LA – Teilpopulation PD-L1 < 50 % 234

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 91

Abbildung 3: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 93

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 96

Abbildung 5: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %, Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie)..... 126

Abbildung 6: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %, platinbasierte Chemotherapie)..... 127

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin
AD	Absolute Differenz (der medianen Überlebenszeit)
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event(s) of Special Interest)
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BICR	Verblindeter, unabhängiger zentraler Review (Blinded Independent Central Review)
BMS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EP	Endpunkt(e)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
i.v.	Intravenös
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
imUE	Immunvermittelte UE
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology)
ITT	Intention to treat
IWRS	Interaktives Webdialogsystem (Interactive Web Response System)
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
MTC	Mixed Treatment Comparison
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
n.d.	Nicht durchgeführt
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Nivo+Ipi	Nivolumab + Ipilimumab
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OESI	weitere UE von besonderem Interesse (Other Events of Special Interest)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
pCT	platinbasierte Chemotherapie
PD	Progression

Abkürzung	Bedeutung
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term
qm	Quadratmeter
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RMP	Risk-Management-Plan
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TMB	Tumormutationslast (Tumor Mutation Burden)
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende Epidermal Growth Factor Receptor-(EGFR-)Mutation oder Anaplastic Lymphoma Kinase-(ALK-)Translokation aufweisen, mit lpilimumab in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie) gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trials, RCT)?

Der G-BA definierte folgende ZVT für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen:

Patienten mit hoher Programmed Death Ligand-1-(PD-L1-)Tumorexpression (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50 %) (nachfolgend Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %):

- Pembrolizumab als Monotherapie

Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %) (nachfolgend Patientengruppe PD-L1 < 50 %)

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

  <u>oder</u>

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

  <u>oder</u>

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

  <u>oder</u>

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)

  <u>oder</u>

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)

Entsprechend der Aufteilung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der PD-L1-Tumorexpression durch den G-BA werden die Patientengruppe PD-L1 < 50 % und die Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % getrennt betrachtet.

Die Fragestellung wird für die Patientengruppe PD-L1 < 50 % durch die Zulassungsstudie CA209-9LA beantwortet, die durch eine systematische Literaturrecherche als relevante RCT identifiziert wurde. In dieser RCT wurde Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie direkt mit platinbasierter Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) verglichen. Daher wählt Bristol-Myers Squibb (BMS) aus der o.g. ZVT-Auswahl platinbasierte Chemotherapie als ZVT für die Patientengruppe PD-L1 < 50 %. Laut G-BA Beratungsgespräch handelt es sich bei den Therapieoptionen der ZVT um „oder"-Verknüpfungen, wodurch die Gleichwertigkeit der beiden Platinkomponenten Cis- und Carboplatin im Rahmen eines platinbasierten Chemotherapieregimes bestätigt wird. Zudem sind gemäß G-BA Beratungsgespräch neben einem einzelnen platinbasierten Chemotherapieregime auch mehrere platinbasierte Chemotherapieregime gemeinsam, die übergeordnet zusammengefasst als platinbasierte Chemotherapie bezeichnet werden, als Vergleichstherapie möglich (1). Bezüglich der Auswahl der Platin-Komponente ist die Studie CA209-9LA im Einklang mit den Vorgaben zum Off-Label-Use von Carboplatin bei NSCLC (2). Zusammenfassend entspricht die Vergleichstherapie der RCT CA209-9LA somit einer der vom G-BA festgelegten ZVT-Alternativen.

Für die Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % lagen für den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Pembrolizumab als Monotherapie keine direkt vergleichenden Studien vor. Daher kann auf der vorliegenden Datenlage kein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für diese Patientengruppe abgeleitet werden.

Datenquellen

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der ZVT eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie; Möglichkeit zur Aufteilung der Patienten anhand der PD-L1-Tumorexpression mit Grenzwert 50 % (TPS)
Intervention	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus
Vergleichstherapie	Patientengruppe PD-L1 < 50 %: ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %: ▪ Pembrolizumab als Monotherapie
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: ▪ Mortalität ▪ Morbidität

Einschlusskriterien	
	▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar
NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 = Programmed Death Ligand-1	

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen sowie zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe Ergebnissicherheit gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen (3).

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (3).

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der ZVT wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie je nach Verfügbarkeit in der eingeschlossenen RCT herangezogen:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

- **Morbidität**
  - Krankheitsbedingte Symptome gemäß Lung Cancer Symptom Scale (LCSS):
    Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome, Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, blutiger Auswurf, Schmerz
  - Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)
- **Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS:
    Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems, Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität
- **Verträglichkeit**
  - Jegliches unerwünschte Ereignis (UE), UE Grad ≥ 3, Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE

Da nur eine verwertbare Studie vorlag, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Patientengruppe PD-L1 < 50 %

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur ZVT-Alternative platinbasierte Chemotherapie wurde in der direkt vergleichenden RCT CA209-9LA nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle 4-2 sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie platinbasierte Chemotherapie für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie basierend auf erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, bei der Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS), bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemäß LCSS) sowie auf dem Vorteil beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (Morbidität).

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Patientengruppe PD-L1 < 50 % aus Studie CA209-9LA

Endpunkt RCT	**Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie** **Effektschätzer (95 %-KI)** **p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 16,16 vs. 10,25 1-Jahres-Überlebensraten: 63,0 % vs. 44,2 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 4 Skalen[(1)]: • Fatigue: 0,69 (0,49; 0,98), p = 0,0380 • Husten: 0,45 (0,29; 0,70), p = 0,0005 • blutiger Auswurf: 0,26 (0,11; 0,63), p = 0,0028 • Schmerz: 0,57 (0,38; 0,85), p = 0,0053		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: • EQ-5D-VAS: 0,68 (0,51; 0,91), p = 0,0102		Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verbesserung der Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 3 Skalen[(1)]: • Symptombelastung: 0,47 (0,32; 0,70), p = 0,0002 • Aktivitätsbeeinträchtigung: 0,70 (0,49; 0,99), p = 0,0453 • allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0,58 (0,40; 0,85), p = 0,0054		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Jegliches UE	HR = 1,19 (0,99; 1,42) p = 0,0606	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	**Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie** **Effektschätzer (95 %-KI)** **p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
UE Grad ≥ 3	HR = 1,27 (1,02; 1,58) p = 0,0314	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 1,52 (1,18; 1,95) p = 0,0010	Schaden: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Therapieabbruch wegen UE	HR = 1,528 (0,998; 2,337) p = 0,0491	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala

(1) Für die anderen Skalen zeigte sich in dieser Analyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- <u>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie beim Gesamtüberleben</u>

  Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie reduzierte das Sterberisiko statistisch signifikant um 39 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben: 0,61 (95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,49; 0,77)). Die mediane Überlebenszeit war unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie mit 16,16 Monaten (95 %-KI: 13,77; 20,53) um 5,91 Monate länger als unter platinbasierter Chemotherapie (10,25 Monate (95 %-KI: 8,67; 12,22)). Auch bei der 1-Jahres-Überlebensrate zeigte sich ein statistisch signifikanter erheblicher Vorteil. Diese war unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (63,0 % (95 %-KI: 56,8 %; 68,5 %)) um rund 43 % höher als unter platinbasierter Chemotherapie (44,2 % (95 %-KI: 37,8 %; 50,5 %)).

  Zudem war das Ansprechen auf die Therapie unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie stärker (objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) 35,1 % vs. 22,1 %) und hielt erheblich länger an als unter platinbasierter Chemotherapie (mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR):

10,8 Monate vs. 4,4 Monate; Anteil der Ansprecher, bei denen das Ansprechen nach 1 Jahr noch andauerte: 46 % (95 %-KI: 34 %; 56 %) vs. 20 % (95 %-KI: 10 %; 33 %)).

Ausgehend von den Vorteilen beim Gesamtüberleben und Ansprechen sowie den Ergebnissen der ähnlichen RCT CA209-227 mit vergleichsweise längerer Nachbeobachtung eröffnet Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie die Chance auf Langzeitüberleben.

- Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen (krankheitsbedingte Symptome Fatigue, Husten, blutiger Auswurf, Schmerz gemäß LCSS) bzw. geringen Zusatznutzen (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS) von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei der Morbidität

  Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie reduzierte das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome für vier der sieben Skalen des LCSS statistisch signifikant um 31 % bis 74 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie: HR der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung:

  - Fatigue: 0,69 (95 %-KI: 0,49; 0,98),
  - Husten: 0,45 (95 %-KI: 0,29; 0,70),
  - blutiger Auswurf: 0,26 (95 %-KI: 0,11; 0,63),
  - Schmerz: 0,57 (95 %-KI: 0,38; 0,85).

  Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie um 1,81 bis 5,84 Monate länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe. Für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome und die beiden anderen Skalen zeigte sich konsistent hierzu ein Trend zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie.

  Ebenso reduzierte Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS statistisch signifikant um 32 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung: 0,68 (95 %-KI: 0,51; 0,91)). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie um 5,42 Monate länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe.

  Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie erhielten, profitierten auch lt. Auswertung mit dem Gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurement, MMRM): Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Morbidität gemäß dem Index-Wert der krankheitsbedingten

Symptome über die Zeit und gemäß EQ-5D-VAS über die Zeit ab Woche 9 (siehe Anhang 4-G).

Die krankheitsbedingten Symptome Husten, Schmerzen und blutiger Auswurf werden als schwerwiegend eingestuft, weil sie für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristische und für die Patienten bedeutsame Symptome sind (4, 5). Da die Ausgangssituation der Patienten durch diese Symptome geprägt ist, wird auch der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS als schwerwiegend eingestuft.

- Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS (Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität)

  Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie reduzierte das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für alle drei einzelnen Skalen des LCSS statistisch signifikant um 30 % bis 53 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie: HR der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung:

  - Symptombelastung 0,47 (95 %-KI: 0,32; 0,70),
  - Aktivitätsbeeinträchtigung 0,70 (95 %-KI: 0,49; 0,99),
  - allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,58 (95 %-KI: 0,40; 0,85).

  Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität um 5,45 Monate länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe sowie für die beiden anderen Skalen noch nicht erreicht.

  Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie erhielten, profitierten auch lt. MMRM-Auswertung: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß dem Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems über die Zeit ab Woche 9 (außer zur Woche 36, siehe Anhang 4-G).

- Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie mit Ausmaß gering bei UE Grad ≥ 3 und mit Ausmaß beträchtlich bei SUE

  In der Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich für jegliche UE und Therapieabbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie (HR = 1,19 (95 %-KI: 0,99; 1,42) bzw. 1,528 (95 %-KI: 0,998; 2,337)). Für UE Grad ≥ 3 und SUE

(schwerwiegende UE) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (HR = 1,27 (95 %-KI: 1,02; 1,58) bzw. 1,52 (95 %-KI: 1,18; 1,95).

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben einzelne Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale, welche vermutlich als Zufallsbefunde anzusehen sind. Es lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der gesamten Teilpopulation PD-L1 < 50 % für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich der Einordnung des Schadens bei zwei der vier Endpunkten in der Kategorie Verträglichkeit neben der Schwere der Grunderkrankung folgende Aspekte von Bedeutung: Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE zeigte sich in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % der Studie CA209-9LA für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die UE beeinträchtigen die Lebensqualität nicht. Vielmehr zeigte sich bei der Lebensqualität in der Studie CA209-9LA ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Auch bei Therapieabbruch wegen UE profitieren die meisten Patienten von einem lang anhaltenden Ansprechen. Die beobachteten UE sind mit den bewährten Behandlungsalgorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar. Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

In der Gesamtschau wird der Nachteil bei der Verträglichkeit zwar als relevant für die Patienten betrachtet, rechtfertigt jedoch im Vergleich zu den erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, bei schwerwiegenden Symptomen und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum Vorteil beim Gesundheitszustand keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Somit wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung der Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie insgesamt mit dem Ausmaß „erheblich“ eingestuft. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist „Hinweis“ aufgrund der hohen Aussagekraft der RCT CA209-9LA mit dem direkten Vergleich vs. eine vom G-BA festgelegten ZVT-Alternative (siehe Abschnitt 4.4.1).

Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %

Für die Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % lagen für den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Pembrolizumab als Monotherapie keine direkt vergleichenden Studien vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patientengruppe PD-L1 < 50 %

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei der Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen in der Patientengruppe PD-L1 < 50 %, da es sich gegenüber der ZVT platinbasierte Chemotherapie um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verbesserung des Gesundheitszustands durch Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %

Für die Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % lagen für den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Pembrolizumab als Monotherapie keine direkt vergleichenden Studien vor. Daher kann auf der vorliegenden Datenlage kein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für diese Patientengruppe abgeleitet werden.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, mit lpilimumab in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie) gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCT?

Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Der G-BA definierte folgende ZVT für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen:

Patienten mit hoher PD-L1-Tumorexpression (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50%) (nachfolgend Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %):

- Pembrolizumab als Monotherapie

Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (TPS < 50 %) (nachfolgend Patientengruppe PD-L1 < 50 %)

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

  oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

  oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

  oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)

  oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)

Entsprechend der Aufteilung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der PD-L1-Tumorexpression durch den G-BA werden die Patientengruppe PD-L1 < 50 % und die Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % getrennt betrachtet.

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der ZVT eingeschlossen. Die RCT mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten.

Die Fragestellung wird für die Patientengruppe PD-L1 < 50 % durch die Zulassungsstudie CA209-9LA beantwortet, die durch eine systematische Literaturrecherche als relevante RCT identifiziert wurde. In dieser RCT wurde Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie direkt mit platinbasierter Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) verglichen. Daher wählt BMS aus der o.g. ZVT-Auswahl platinbasierte Chemotherapie als ZVT für die Patientengruppe PD-L1 < 50 %. Laut G-BA Beratungsgespräch handelt es sich bei den

Therapieoptionen der ZVT um „oder"-Verknüpfungen, wodurch die Gleichwertigkeit der beiden Platinkomponenten Cis- und Carboplatin im Rahmen eines platinbasierten Chemotherapieregimes bestätigt wird. Zudem sind gemäß G-BA Beratungsgespräch neben einem einzelnen platinbasierten Chemotherapieregime auch mehrere platinbasierte Chemotherapieregime gemeinsam, die übergeordnet zusammengefasst als platinbasierte Chemotherapie bezeichnet werden, als Vergleichstherapie möglich (1). In der Studie CA209-9LA legte der Prüfarzt vor Randomisierung für die platinbasierte Chemotherapie das spezifische Regime inklusive der Platin-Komponente fest. Bei dieser Auswahl zwischen Cis- und Carboplatin berücksichtigte der Prüfarzt entsprechend der ärztlichen Routine in der Praxis (6, 7) im jeweiligen Fall auch das Toxizitätsprofil und die Komorbiditäten. Bezüglich der Auswahl der Platin-Komponente ist die Studie CA209-9LA somit im Einklang mit den Vorgaben zum Off-Label-Use von Carboplatin bei NSCLC (2). Zusammenfassend entspricht die Vergleichstherapie der RCT CA209-9LA somit einer der vom G-BA festgelegten ZVT-Alternativen.

Für die Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % lagen für den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Pembrolizumab als Monotherapie keine direkt vergleichenden Studien vor. Daher kann auf der vorliegenden Datenlage kein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für diese Patientengruppe abgeleitet werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen RCT zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung mittels eines direkten Vergleichs mit der ZVT geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die

Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag (3).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (8, 9) erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit metastasiertem NSCLC, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, und die eine Erstlinientherapie beginnen.

Die Patienten befinden sich im Krankheitsstadium IV (Stadieneinteilung nach International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Union for International Cancer Control (UICC)) und haben lt. G-BA-Beratungsgespräch keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie (1).

Entsprechend der Aufteilung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der PD-L1-Tumorexpression mit Grenzwert 50 % (TPS) durch den G-BA sollen die Patienten in den Studien auch entsprechend getrennt werden können.

Intervention

Gemäß Zulassung von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (8, 9) wurden Studien eingeschlossen, die als Intervention eine intravenöse Infusion von 360 mg Nivolumab, die alle 3 Wochen verabreicht wird, + eine intravenöse Infusion von Ipilimumab von 1 mg/kg Körpergewicht, die alle 6 Wochen verabreicht wird, + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im Abstand von 3 Wochen untersuchen.

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur ZVT (1) wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) für einen direkten Vergleich definiert:

Patientengruppe PD-L1 < 50 %:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)

  <u>oder</u>

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

  <u>oder</u>

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

  oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)

  oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)

Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Die Vergleichstherapie musste entsprechend der deutschen Zulassung bzw. den Vorgaben zum Off-Label-Use in den Studien eingesetzt worden sein.

War in einer Studie eines der Einschlusskriterien hinsichtlich Intervention oder Vergleichstherapie verletzt, wurde die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Endpunkte

Das Einschlusskriterium bezüglich Endpunkte wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2) in den folgenden Kategorien gegeben war:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientypen

Es wurden ausschließlich RCT (Evidenzstufe 1b) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiendauer

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da die Studiendauer beim NSCLC im Stadium IV in Abhängigkeit des Auftretens der Überlebensereignisse bestimmt wird.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister /

Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie; Möglichkeit zur Aufteilung der Patienten anhand der PD-L1-Tumorexpression mit Grenzwert 50 % (TPS)
Intervention	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus
Vergleichstherapie	Patientengruppe PD-L1 < 50 %: ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %: ▪ Pembrolizumab als Monotherapie
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien: ▪ Mortalität

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
	▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister / Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar
NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 = Programmed Death Ligand-1	

Die Ausschlusskriterien waren als Gegenteil des jeweiligen Einschlusskriteriums definiert. Alle Studien, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums (A1, Patientenpopulation nicht erfüllt; A2, Intervention nicht erfüllt; A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; A4, Endpunkte nicht erfüllt; A5, Studientypen nicht erfüllt oder A6, Datenquelle nicht erfüllt) ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche wurde am 01.10.2020 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
- EMBASE (http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/)

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche Blöcke zur Art der Behandlung und ggf. Studientyp gegliedert. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE

und EMBASE auf drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp). Für MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Eine detaillierte Darstellung aller Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken am 05.10.2020 durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov)
- ICTRP Search Portal (http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx)
- EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Im Rahmen dieser Suche wurden für die drei erstgenannten Datenbanken abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Für die beiden letztgenannten Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die detaillierten Suchstrategien für clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die ergänzende Suche zu Studienmethodik und –ergebnissen wurden die mittels der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik identifizierten Studien über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht. Hierfür wurde sowohl nach dem offiziellen Titel der Studie als auch nach Synonymen (NCT-Nummer, etc.) gesucht.

Die so identifizierten Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden auf relevante Zusatzinformationen überprüft. Hierbei wurden Treffer, die im Modul 4 nur in den Anhängen 4-C oder 4-D enthalten waren, nicht betrachtet, da dort keine Zusatzinformationen zu den Studien berichtet werden. Relevante Treffer wurden unter 4.3.1.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X7) identifiziert (nur Abschnitt 4.2.3.2) und in einem weiteren Schritt manuell nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die eingesetzte Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprach den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß oben stehender Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR), im Verfahren nach §35a SGB V veröffentlichte Ergebnisse bzw. Publikation der eingeschlossenen Studien herangezogen.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) wurden zunächst für die Bewertung auf Studienebene (A) Informationen bewertet zu

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,
- ergebnisgesteuerter Berichterstattung,
- sonstigen Aspekten

und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Falls bereits die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (A) als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“

bewertet. Ansonsten wurden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention to treat-(ITT-)Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung,
- sonstige Aspekte.

Bei Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" wurden die Daten nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als „hoch" diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (3):

- *Hohe Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- *Mäßige Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.
- *Geringe Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (3).

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien

soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT im Abschnitt 4.3.1.2.1 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart. Daher wurden die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

---

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für Patienten mit metastasiertem NSCLC sind verschiedene prognostische Faktoren bekannt. Durch diese können die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflusst werden (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Neben diesen prognostisch relevanten Faktoren spielen ggf. weitere Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften eine Rolle, von denen allgemein bekannt ist oder vermutet wird, dass sie das Ergebnis einer Therapie beeinflussen könnten. Ob diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben, kann in Subgruppenanalysen genauer untersucht werden. Details dazu sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Folgende Patientencharakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in der relevanten Studie beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
- Tumorhistologie
- Raucher
- Krankheitsstadium
- Hirnmetastasen
- Lebermetastasen
- Knochenmetastasen
- PD-L1-Status
- Therapie nach Wahl des Arztes

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der ZVT gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben (OS)
- **Morbidität**
  - Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS
    - Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome
    - Appetitlosigkeit
    - Fatigue
    - Husten
    - Dyspnoe
    - Blutiger Auswurf
    - Schmerz
  - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- **Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS
    - Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems
    - Symptombelastung
    - Aktivitätsbeeinträchtigung
    - Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität
- **Verträglichkeit**
  - Jegliches UE

- UE Grad ≥ 3
- SUE
- Therapieabbruch wegen UE

Zusätzlich werden im Dossier Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse (AESI) und zu UE auf Systemorganklasse (System Organ Class, SOC)/Preferred Term-(PT-)Ebene sowie als Zusatzanalysen Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (Progression Free Survival, PFS), zum Ansprechen und zur generischen Lebensqualität gemäß European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) Index-Wert (utility score) dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere bei soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium, bei denen die Patienten unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel (10, 11).

Operationalisierung/Validität

Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Kontaktzeitpunkt oder zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt anhand von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode. Zusätzlich zum medianen Überleben und den Hazard Ratios werden Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bestimmte Zeitintervalle dargestellt (bspw. 1-Jahres-Überlebensrate).

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegen die patientenrelevanten Endpunkte in der Kategorie Mortalität keiner subjektiven Interpretation und sind daher auch bei offenem Studiendesign als valide anzusehen.

Morbidität

Krankheitsbedingte Symptome – LCSS

Patientenrelevanz

Die therapeutische Veränderung tumorbedingter Symptome während bzw. durch eine Arzneimitteltherapie ist eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Morbidität wurde in der eingeschlossenen Studie anhand folgender Symptome beurteilt: Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, blutiger Auswurf, Schmerz sowie dem Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome als Summen-Score der sechs Symptomskalen.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Symptomskalen des LCSS. Beim LCSS handelt es sich um ein validiertes Instrument (12, 13).

Der LCSS wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitätsanalysen bezüglich der Studie CA209-9LA finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Gesundheitszustand – EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

Operationalisierung/Validität

Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einem Summen-Score dieser Dimensionen (EQ-5D-Index-Wert; utility score) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich enthält der EQ-5D eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands.

Der EQ-5D gilt als ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und der Einsatz dieses generischen Instruments ist in Verbindung mit einem spezifischem Instrument wie dem LCSS prinzipiell wünschenswert (14). Die Anwendung des EQ-5D-Fragebogens bei Patienten mit Lungenkarzinom wird bspw. für den britischen National Health Service (NHS) empfohlen (15). Das Instrument EQ-5D ist in zahlreichen Studien mit Krebspatienten eingesetzt worden - darunter auch Studien, die Patienten mit Lungenkarzinom untersuchten (16) - und es wird als geeignet zum Einsatz bei Patienten mit Krebserkrankungen angesehen (17). Der EQ-5D wurde für die deutsche Bevölkerung validiert (18).

Beim EQ-5D-VAS beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten

vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.

Die EQ-5D-VAS wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitätsanalysen bezüglich der Studie CA209-9LA finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – LCSS

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-9LA anhand folgender Endpunkte beurteilt: Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie dem Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems als Summen-Score.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Lebensqualitätsitems des LCSS. Beim LCSS handelt es sich um ein validiertes Instrument (12, 13).

Der LCSS ist ein geeignetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Neben der Erfassung der physischen und funktionellen Dimensionen der Lebensqualität bildet der LCSS gemäß Hollen et al. 1993 zusätzlich das mehrdimensionale Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine summative Frage ab. Mit der Frage 9 „How would you rate the quality of your life today?“ bewerten die Patienten ihre aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität auf einer visuellen Analogskala (VAS) von sehr hoch (100) bis sehr niedrig (0). Damit bildet der LCSS die gesundheitsbezogene Lebensqualität in ihrer Gesamtheit ab (13). Zudem wird der LCSS als Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch in einem für das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) erstellten Health Technology Assessment (HTA) anerkannt (19). BMS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass laut Auffassung des G-BA der LCSS das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht umfänglich erfasse.

Der LCSS wurde mit den unten beschriebenen Methoden für metrische Endpunkte analysiert. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitätsanalysen und Zusatzanalysen bezüglich der Studie CA209-9LA finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) reflektieren die Verträglichkeit der Therapie. Schwere und Häufigkeit von UE sind ebenso patientenrelevant wie Behandelbarkeit und Reversibilität von UE.

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.

Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad ≥ 3, zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE. In der Studie CA209-9LA ist der Therapieabbruch im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm als Therapieabbruch aller Wirkstoffe definiert (primäre Definition), da das Therapieprinzip der Immunonkologie weitergeführt wird, wenn die Therapie mit nur einem der beiden Immunonkologika (Ipilimumab) oder nur mit platinbasierter Chemotherapie abgebrochen wird. Die Analysen erfolgten auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Verträglichkeit in den Behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigten. Nur für Therapieabbruch wegen UE auf SOC/PT-Ebene werden entsprechend der neuen Dossiervorlage Inzidenzen dargestellt.

Bei den UE mit Grad ≥ 3 wurde jeweils die Zeit bis zum 1. aufgetretenen UE vom Grad 3, 4 oder 5 berücksichtigt.

Die Auswertung erfolgte ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, d.h. die Analysen der UE wurden um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde konservativ vorgegangen. In CA209-9LA wurden nur solche Preferred Terms (PT) aus der Kategorie der primären Organklasse (SOC) „*NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)*“, die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung des NSCLC zuzuordnen sind, von der Analyse ausgeschlossen (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1). Dies gilt in Abgrenzung zu Neoplasien insbesondere für die vom Prüfarzt als Metastasen dokumentierten Ereignisse, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studien die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit großer Sicherheit dem NSCLC zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Eine Übersicht findet sich in der Tabelle mit Beschreibung der Operationalisierung der UE (Tabelle 4-40).

Zu den UE wurden folgende Auswertungen vorgenommen:

- UE-Hauptkategorien: jegliches UE, UE Grad ≥ 3, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE
- UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI): spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE) sowie weitere UE von besonderem Interesse (Other Events of Special Interest, OESI)
- UE auf SOC/PT-Ebene

UE-Hauptkategorien

Dargestellt werden Ergebnisse zu jeglichem UE, zu UE Grad ≥ 3, zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Die Analysen erfolgten auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis.

UE von besonderem Interesse (AESI): imUE, spezifische UE (select UE) sowie weitere UE von besonderem Interesse (OESI)

Immunonkologika können aufgrund ihres Wirkmechanismus (Aktivierung des Immunsystems) spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen (imUE) hervorrufen. Diese UE gelten als spezifisch für Nivolumab und Ipilimumab und sind somit hoch verzerrt zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie. Das mögliche Auftreten von imUE wurde in den Studien besonders monitoriert; spezifische Richtlinien für den Umgang mit imUE waren Bestandteil der Studienprotokolle und sind Bestandteil der Fachinformation.

Die Identifizierung der UE von spezifischem klinischem Interesse erfolgte anhand von vier Leitprinzipien:

1. UE, die sich in Art, Häufigkeit oder Schwere von UE unterscheiden können, die von Nicht-Immuntherapien verursacht werden

2. UE, die zu ihrer Behandlung einer Immunsuppression (z.B. mit Kortikosteroiden) bedürfen

3. UE, bei denen frühzeitige Erkennung und Behandlung eine schwere Toxizität abschwächen können

4. UE, für welche mehrfache Ereignisbezeichnungen zu benutzen sind, um eine einzelne UE-Art zu beschreiben, und die somit die Zusammenfassung verschiedener Bezeichnungen zur vollständigen Charakterisierung notwendig machen können

Basierend auf diesen Prinzipien und auf Erfahrungen aus Studien mit Nivolumab sowie Ipilimumab wurden folgende UE-Kategorien als *imUE* definiert: Pneumonitis, Diarrhoe/Colitis, Hepatitis, Nephritis und Nierenfunktionsstörung, Hautausschlag, Hypersensitivität, endokrine imUE mit den Subkategorien Niereninsuffizienz, Hypophysitis, Hypothyreose/Schilddrüsenentzündung, Schilddrüsenüberfunktion, Diabetes mellitus. Dabei wurden, mit Ausnahme der endokrinen imUE, nur Patienten berücksichtigt, die aufgrund eines imUE eine immunmodulatorische Therapie erhielten.

Des Weiteren wurden folgende UE-Kategorien als *spezifische UE (select UE)* definiert: endokrine UE, gastrointestinale UE, hepatische UE, pulmonale UE, UE der Nieren, UE der Haut, Hypersensitivität/Infusionsreaktionen.

Darüber hinaus wurden folgende UE-Kategorien als *weitere UE von besonderem Interesse (OESI)* definiert: Demyelinisierung, Enzephalitis, Graft-versus-Host-Erkrankung, Guillain-Barré-Syndrom, myasthenisches Syndrom, Pankreatitis, Uveitis, Myositis, Myokarditis, Rhabdomyolyse.

Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse zu imUE, zu spezifischen UE sowie zu OESI erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad ≥ 3 sowie zu SUE jeweils auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis. Die Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

UE auf SOC/PT-Ebene (System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT))

Auf SOC/PT-Ebene werden für jegliche UE, für UE Grad ≥ 3 sowie für SUE die Ergebnisse der Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis aller erfassten UE (inkl. Progress) gemäß den Anforderungen der Dossiervorlage in Anhang 4-G dargestellt. Für Therapieabbruch wegen UE (primäre Definition) werden Inzidenzen auf SOC/PT-Ebene in Anhang 4-G dargestellt.

Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in der eingeschlossenen Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Standardverfahren und –software wurden verwendet.

Stratifizierung

In der Studie CA209-9LA wurden die Teilpopulation PD-L1 < 50 % unstratifiziert ausgewertet.

Time-to-event-Endpunkte

Mortalität sowie Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein zweiseitiger log-rank-Test verwendet. Hazard Ratios (HR) und zugehörige Konfidenzintervalle (KI) zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die absolute Differenz der medianen Überlebenszeit (AD) in Monaten ist Verum minus Komparator.

Bei den unerwünschten Ereignissen wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung herangezogen. Die Verwendung von zeitadjustierten Analysen war aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten in den Therapiearmen (Abschnitt 4.3.1.2.1) notwendig. Die Beobachtungszeit (Behandlungsdauer plus Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen) war in den jeweiligen Verum-Armen länger als in den jeweiligen Komparator-Armen. Die Behandlungsdauer und damit verbunden auch die Beobachtungszeit für UE waren größtenteils durch den Abbruch der Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression bedingt. Somit würde das wirksamere Medikament ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiten für UE benachteiligt werden.

Für die UE-Hauptkategorien (jegliche UE, UE Grad ≥ 3, SUE und Therapieabbruch wegen UE) wurden zusätzlich zur tabellarischen Darstellung Kaplan-Meier-Kurven präsentiert. Bei den

Einzel-UE auf SOC/PT-Ebene sowie den UE von besonderem Interesse (AESI) wurde aufgrund der deutlich kleineren Anzahl an Ereignissen und der daraus folgenden schwierigen Interpretierbarkeit ausschließlich eine tabellarische Darstellung gewählt. Die Kaplan-Meier-Kurven sind im Anhang 4-G dargestellt.

Kontinuierliche (metrische) Endpunkte

Krankheitsbedingte Symptome (LCSS), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (LCSS)

Für die Skalen des LCSS und für die EQ-5D-VAS liegen validierte Responsekriterien im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference (MID) vor. Für diese Endpunkte wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die MID als Hauptanalyse durchgeführt, da sie eine Messinstrument-spezifische Bewertung der klinischen Relevanz ermöglicht. Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die MID werden die mediane Zeit bis zum Ereignis über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet sowie das Hazard Ratio inklusive 95 %-KI mittels Cox-Modell mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate.

Dauerhafte Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung um mindestens die MID ohne anschließende Verbesserung zu einer Veränderung zum Ausgangswert < MID oder eine Verschlechterung um mindestens die MID und keine nachfolgenden Werte mehr. Die Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Zudem werden Patienten ohne Daten zu einem Erhebungszeitpunkt zu Studienbeginn zensiert. Bei Versterben ohne vorherige dauerhafte Verschlechterung werden die Patienten zum Todeszeitpunkt zensiert.

Für die Skalen des LCSS liegt ein validiertes Responsekriterium im Sinne einer individuellen MID von 10 mm bzw. 15 mm vor (20-22). Für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems, der die Summe der 3 Lebensqualitätsitems darstellt, wurde die 3-fache MID (30 mm bzw. 45 mm) verwendet. Die MID von 10 mm war von BMS präspezifiziert worden. Daher wäre die MID von 10 mm die zu bevorzugende MID. Aufgrund der Einschätzung des G-BA in bisherigen frühen Nutzenbewertungen (4, 23) wurde jedoch die MID von 15 mm für die Hauptanalyse verwendet und eine Sensitivitätsanalyse mit der MID von 10 mm durchgeführt.

Für den EQ-5D Visuellen Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) liegt ein validiertes Responsekriterium im Sinne einer individuellen MID von 7 mm (unterer Grenzwert) bis 10 mm (oberer Grenzwert) vor (16). Die MID von 7 mm war von BMS präspezifiziert worden und wurde daher für die Hauptanalyse verwendet. Zudem wurde eine Sensitivitätsanalyse mit der MID von 10 mm durchgeführt.

Die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist insbesondere hier in der speziellen Situation des Wegfalls der platinbasierten Chemotherapie nach 2 Zyklen in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie die relevante Analyse, um die langfristigen Effekte der Therapie auf die Morbidität und Lebensqualität abschätzen zu können.

Zudem wurden für die Hauptanalysen Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses mit zugehörigen 95 %-KI mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Kaplan-Meier-Kurven sind im Anhang 4-G dargestellt.

Bezüglich der Studie CA209-9LA finden sich weitere Erläuterungen zur Methodik der Sensitivitätsanalysen in Abschnitt 4.2.5.4 und zu Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.2.5.5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es liegt nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vor (RCT CA209-9LA). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Alle unten beschriebenen Sensitivitäts- und Zusatzanalysen werden nur für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % dargestellt.

Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieser Sensitivitäts- und Zusatzanalysen nicht dargestellt.

[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Das Gesamtüberleben (OS) ist wie beschrieben einer der wichtigsten Endpunkte in onkologischen Studien (insbesondere in fortgeschrittenen Stadien), jedoch birgt dieser aufgrund des Einflusses von Cross-over und von Folgetherapien immer auch ein Verzerrungspotential. Aus diesem Grund ist Progressionsfreies Überleben (PFS) ein weiterer relevanter und wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien. Die European Medical Agency (EMA) benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS). Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient." (10, 11).

PFS wird von BMS als relevante zusätzliche Analyse zum Gesamtüberleben (OS) angesehen. BMS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels bildgebender Verfahren (siehe Operationalisierung unten) innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen bestehen (24).

Für PFS werden alle Beurteilungen des Tumorstatus, einschließlich derjenigen nach der Folgetherapie der Patienten, herangezogen. PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die mittels verblindeten, unabhängigen zentralen Reviews (Blinded Independent Central Review, BICR) nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tag ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufweisen und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert.

PFS wird analog zur Hauptanalyse für das Gesamtüberleben (OS) analysiert und dargestellt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der Teilpopulation PD-L1 < 50 % nach dem ITT-Prinzip ein.

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), inkl. Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)

ORR wird von der EMA als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt (10). In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird ORR von BMS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Neben der Analyse von ORR allein werden zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens (Best Overall Response, BOR) und die Dauer des Ansprechens (DOR) dargestellt.

ORR ist definiert als die Anzahl von Patienten mit bestem Ansprechen (BOR) in Form von bestätigtem komplettem Ansprechen (Complete Response, CR) oder bestätigtem partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) geteilt durch die Gesamtzahl der Patienten, jeweils pro Studienarm. BOR ist definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der nach RECIST v1.1 mittels BICR objektiv dokumentierten Progression (auch wenn die Studienmedikation nach dem Progress weiter verabreicht wird) oder dem Beginn einer palliativen lokalen Therapie oder dem Beginn einer Folgetherapie berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression, palliative lokale Therapie oder Folgetherapie werden alle verfügbaren Angaben zum Ansprechen zur Bestimmung des BOR herangezogen. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der Teilpopulation PD-L1 < 50 % nach dem ITT-Prinzip ein.

Die Dauer des Ansprechens (DOR) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des ersten bestätigten Ansprechens (CR oder PR) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die mittels BICR nach RECIST v1.1 bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die eine Folgetherapie (einschließlich palliativer lokaler Therapie) beginnen und keinen vorher dokumentierten Progress hatten, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung ihres Tumorstatus vor Beginn der Folgetherapie (einschließlich palliativer lokaler Therapie) zensiert. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tag ihres Todes einen Progress hatten. Für Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, wurde die Dauer des Ansprechens (DOR) zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Die Analyse bezieht alle Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR oder PR) der Teilpopulation PD-L1 < 50 % ein.

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität

Für die Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS), den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS wurden als Sensitivitätsanalysen zum einen andere MID als in der Hauptanalyse verwendet: 10 mm für den LCSS und 10 mm für den EQ-5D-VAS. Diese MID werden in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert.

Zum anderen wurde zudem eine Sensitivitätsanalyse mit dem MMRM zur Analyse der Änderung zu Studienbeginn durchgeführt. In der Sensitivitätsanalyse zum Gruppenunterschied wurden Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariate sowie standardisierte mittlere Differenzen (Standardized Mean Difference, SMD) als Hedges' g inklusive zugehöriger 95 %-KI und p-Werte ermittelt. Hedges' g wurde wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (Standard Deviation, SD), alles mit dem Korrekturfaktor 1-[3/(4*(N_Verum+N_Komparator-2)-1)] multipliziert. Nur die Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsgruppen ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte werden berücksichtigt. Um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen, wurde je nach Effektrichtung eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das

95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet. Dies sollte gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein" angesehen werden konnte (3). Die Ergebnisse wurden zusätzlich grafisch im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Zusatzanalyse für den Endpunkt Lebensqualität: Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert

Patientenrelevanz

Die generische Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden (Gesundheitszustand) der Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung/Validität

Der Fragebogen EQ-5D und seine Validität ist im Abschnitt 4.2.5.2 beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS beschrieben.

Die Änderung des EQ-5D unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten (siehe Operationalisierung des EQ-5D-VAS im Abschnitt 4.3.1.3.1.3) jeweils im Vergleich zum Ausgangswert.

Für den EQ-5D-Index-Wert liegt ein validiertes Responsekriterium im Sinne einer individuellen MID von 0,08 vor (16). Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EQ-5D-Index-Werts um 0,08 Einheiten wurde ermittelt. Die Details zu dieser Analyse sind in den Methoden für metrische Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) beschrieben. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der Teilpopulation PD-L1 < 50 % nach dem ITT-Prinzip ein.

Ergänzende Beschreibung des Sicherheitsprofils – Sensitivitäts- und Zusatzanalysen

Sensitivitätsanalyse 1: Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition)

Bezüglich Therapieabbruch wegen UE gibt es folgende sekundäre Definition: Im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm war der Abbruch so definiert, dass mindestens einer der Wirkstoffe abgebrochen werden musste.

Die Analyse des Therapieabbruchs wegen UE (sekundäre Definition) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, wird analog zur Hauptanalyse ausgewertet und dargestellt.

Sensitivitätsanalysen 2: Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

Die Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress), die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, entspricht der für die Studie gemäß Studienprotokoll geplanten Analyse der UE und wird daher als Sensitivitätsanalyse ergänzend zur Hauptanalyse der UE dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Analog zur Hauptanalyse werden Jegliches UE, UE Grad ≥ 3, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE (primäre und sekundäre Definition) ausgewertet und dargestellt.

Zusatzanalyse: Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE (Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

Die Dauer des Ansprechens für Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abbrechen mussten (primäre Definition), wurden zusätzlich analysiert. Die Analyse stellt neben der Dauer des Ansprechens die Zeit bis zum ersten Ansprechen, die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation, sowie die Überlebenszeit seit dem Datum der Randomisierung grafisch dar. Das BICR-bestätigte Ansprechen (CR oder PR) wurde herangezogen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Alle unten beschriebenen Subgruppenanalysen werden für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % der Studie CA209-9LA dargestellt.

Die Trennpunkte der Subgruppenanalysen sind in nachfolgender Tabelle 4-4 dargestellt. Die durchgeführten Subgruppenanalysen inklusive der Übersicht zu gemäß Studienprotokoll (inkl. Statistischem Analyseplan (SAP)) geplanten bzw. für das vorliegende Dossier definierten Subgruppenanalysen für die Studie CA209-9LA sind in Tabelle 4-45 zusammengestellt. Das für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte gemäß Studienprotokoll definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 – < 75 vs. ≥ 75 – < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) ist statistisch nicht sinnvoll, weil Patienten doppelt gezählt werden. Dieses Subgruppenmerkmal ist durch die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I bis IV abgedeckt.

Tabelle 4-4: Trennpunkte der Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal (CA209-9LA)	**Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**
Altersgruppe I	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Altersgruppe II	< 65 Jahre ≥ 65 - < 75 Jahre ≥ 75 - < 85 Jahre ≥ 85 Jahre[2]
Altersgruppe III	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre
Altersgruppe IV[1]	< 85 Jahre ≥ 85 Jahre
Geschlecht	Männlich Weiblich
Ethnie	weiß afroamerikanisch[2] asiatisch andere[2]
Region	Europa Nordamerika Rest der Welt Asien

Subgruppenmerkmal (CA209-9LA)	**Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)**
ECOG Performance Status	0 ≥ 1
Tumorhistologie lt. IRT	Plattenepithelkarzinom Nicht-Plattenepithelkarzinom
Raucher	ja (aktuell/früher) nein unbekannt[2]
Krankheitsstadium	Stadium IV rezidivierte bis metastasierte Erkrankung
Hirnmetastasen	ja nein
Lebermetastasen	ja nein
Knochenmetastasen	ja nein
Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mutationen pro Megabase	≥ 10 Mut/MB < 10 Mut/MB Gesamt
Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status	ja nein
Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mutationen pro Megabase[3]	≥ 16 Mut/MB < 16 Mut/MB
Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mutationen pro Megabase[3]	≥ 20 Mut/MB < 20 Mut/MB
Auswertbarer Blut-TMB-Status	ja nein
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %	< 1 % ≥ 1 %
Therapie nach Wahl des Arztes	Carboplatin/Paclitaxel Carboplatin/Pemetrexed Cisplatin/Pemetrexed

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRT = Interactive Response Technology; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Mut/MB = Mutationen pro Megabase; TMB = Tumormutationslast

(1) Für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe IV sind in der Subgruppe ≥ 85 Jahre weniger als 10 Patienten. Daher werden für dieses Subgruppenmerkmal keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

(2) Diese Subgruppe wird nicht dargestellt, da sich weniger als 10 Patienten in ihr befinden.

(3) 2 Patienten konnten nur bzgl. des Grenzwerts 16 Mut/MB und nicht bzgl. des Grenzwerts 20 Mut/MB ausgewertet werden.

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Altersgruppe

Die Trennpunkte bei Altersgruppe I, II, III und IV waren festgelegt in dem gemäß Studienprotokoll definierten Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 – < 75 vs. ≥ 75 – < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65).

Der Trennpunkt bei Altersgruppe I orientiert sich an sozialrechtlichen Gegebenheiten (3).

Die Trennpunkte bei Altersgruppe II und Altersgruppe III orientieren sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien (25).

Die Trennpunkte bei Altersgruppe IV waren von der EMA im Rahmen einer zusätzlichen Anforderung von Subgruppenanalysen bei den Verträglichkeitsendpunkten im Rahmen der Zulassung von Nivolumab bei fortgeschrittenem NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie vorgegeben worden.

PD-L1-Status

Der Grenzwert 1 % war gemäß Studienprotokoll geplant und basiert auf vorhergehenden Studien mit Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab bzw. Pembrolizumab beim NSCLC.

Tumormutationslast-(Tumor Mutation Burden, TMB-)Status

In der Studie CA209-9LA ist TMB definiert als Anzahl der somatischen codierenden Basensubstitutionen und Indel-Mutationen pro Megabase eines untersuchten Genoms. Diese genetischen Aberrationen können zur Expression von Proteinen – sogenannten Neoantigenen – führen, die vom Immunsystem des Patienten als fremd erkannt werden. Sie sind also immunogen und können eine anti-tumorale Immunantwort vermitteln.

Die ORR in Abhängigkeit von der Tumorgewebe-TMB wurde retrospektiv in den Studien CA209-026, -012 und -568 an erwachsenen Patienten mit Stadium IV oder rezidivierendem NSCLC, die zuvor nicht bezüglich ihrer fortgeschrittenen Erkrankung behandelt wurden, untersucht. Die ORR stieg bei den mit Nivolumab + Ipilimumab behandelten Patienten mit höherer TMB an und erreichte ein Plateau bei einer TMB von 10 Mut/MB (26-29). Daher wurde der Trennpunkt von 10 Mut/MB bei der Tumorgewebe-TMB für die Studie CA209-9LA präspezifiziert und herangezogen.

In den Studien B-F1RST und MYSTIC wurde die Abhängigkeit von ORR und PFS bzw. von OS und PFS von der Blut-TMB untersucht. So zeigte sich in B-F1RST, einer Phase-II-Studie in zweiter oder späterer Behandlungslinie von Patienten mit NSCLC eine statistisch höhere ORR und ein numerisch höheres PFS bei Patienten mit ≥ 16 Mut/MB vs. < 16 Mut/MB bei Behandlung mit dem anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab (30, 31). In einer ersten Auswertung von MYSTIC, einer Phase-III-Studie des anti-PD-L1-Antikörpers Durvalumab mit oder ohne den anti-Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4-(Cytotoxic T-Lymphocyte

Antigen-4-, CTLA-4-)Antikörper Tremelimumab vs. Chemotherapie in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem NSCLC, war eine Blut-TMB von ≥ 16 Mut/MB mit höherem Gesamtüberleben unter Durvalumab + Tremelimumab im Vergleich zu Chemotherapie assoziiert (32). In einer aktuellen Analyse mit verschiedenen explorativen Trennpunkten wurde die Assoziation der Blut-TMB mit OS und PFS bestätigt mit dem größten Ausmaß an Nutzen bei Patienten mit einer Blut-TMB von ≥ 20 Mut/MB, die mit Durvalumab + Tremelimumab behandelt wurden (33). Daher wurden die Trennpunkte von 16 Mut/MB sowie von 20 Mut/MB bei der Blut-TMB für die Studie CA209-9LA präspezifiziert und herangezogen.

Methodik und Darstellung der Subgruppenanalysen

Für den Vergleich der beiden Behandlungen innerhalb von Subgruppen der Patienten wurden die nachstehend beschriebenen Methoden verwendet.

Time-to-event-Analysen

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariaten verwendet.

Weitere Punkte

Darüber hinaus wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Subgruppenanalysen wurden nur für die Merkmale durchgeführt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Dabei wurden Subgruppenanalysen auch durchgeführt, wenn mindestens 2 Subgruppen mindestens 10 Patienten enthielten. In diesem Fall wurden die Subgruppen mit 10 oder weniger Patienten nicht dargestellt und auch nicht für die Berechnung des Interaktions-p-Werts berücksichtigt.

- Subgruppenanalysen wurden für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Ergebnisse zu UE nach SOC/PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtanalyse statistisch signifikant war. Zu gemäß Studienprotokoll definierten Ereignissen (UE von besonderem Interesse) sowie den UE-Hauptkategorien (jegliches UE, UE Grad ≥ 3, SUE und Therapieabbruch wegen UE) wurden Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtanalyse dargestellt.

- Die Interaktions-p-Werte der jeweiligen Tests der Subgruppenanalysen wurden tabellarisch je Endpunkt und Subgruppe dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 (Beleg für eine Effektmodifikation) (3) wurden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtanalyse und einer zusätzlichen Spalte mit den Interaktions-p-Werten des jeweiligen Tests dargestellt. Alle Subgruppenanalysen inkl. derjenigen ohne Beleg für eine Effektmodifikation sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Für die Bewertung möglicher Effektmodifikatoren wurde gemäß IQWiG-Methodik ein Interaktions-p-Wert < 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation durch ein Merkmal angenommen (3).

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Es ist schwierig, alleinig aus signifikanten Interaktionstests bei Subgruppenergebnissen Aussagen über den Zusatznutzen abzuleiten. Durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen sinkt die Power der Signifikanztests. Neben dem Interaktionstest sollte somit immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden. Beim Fehlen einer medizinischen oder (patho-)physiologischen Rationale für eine Effektmodifikation ist daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen und eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen nicht sachgerecht.

Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in den Subgruppen beobachtet wurden, erfolgte unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Interaktionstests und deren oben beschriebenen Limitationen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit- der eingeschlossenen Studien.*

---

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer** **ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CA209-9LA	ja	ja	Laufend	Die Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ab. Screening: keine maximale Dauer Behandlung: grundsätzlich bis zum Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungs-erklärung; weitere Vorgaben: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: Nivolumab + Ipilimumab bis zu 24 Monate nach Beginn; Platinbasierte Chemotherapie: bis zu 4 Zyklen nach Beginn; und danach optional Erhaltungstherapie Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod Datenschnitte (Details siehe Tabelle 4-16): 1. 03.10.2019 2. 09.03.2020	Arm A: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie Arm B: Platinbasierte Chemotherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 05.10.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anmerkung: In der bibliografischen Literaturrecherche gefunden Treffer von Registereinträgen werden nicht als relevante Treffer aufgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CA209-9LA	NCT03215706 (34) EudraCT 2017-001195-35 (35) JPRN-JapicCTI-183944 (36)	Ja	Nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-7 haben den Stand 05.10.2020 (zuletzt durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B). Die eine lt. Tabelle 4-7 relevante Studie wurde insgesamt viermal in den 3 Studienregistern gefunden, wobei im Studienregister ICTRP auch der Eintrag des Studienregisters clinicaltrials.gov enthalten war. Daraus ergibt sich eine Trefferzahl von 3 unterschiedlichen Studienregistereinträgen. Die ergänzende Suche im Suchportal der European Medicines Agency und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) ergab keine relevanten Treffer.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
CA209-9LA	keine	ja	nein	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 05.10.2020.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
CA209-9LA(1)	ja	ja	nein	ja (37, 38)	ja (34-36)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.

(1) Die RCT CA209-9LA erlaubt den direkten Vergleich mit der ZVT für die Patientengruppe PD-L1 < 50 %. Für die Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % wurde keine RCT für den direkten Vergleich mit der ZVT identifiziert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CA209-9LA	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit fast ausschließlich metastasiertem (Stadium IV; 98 %) NSCLC; keine systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung; Tumoren ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	**Gesamtpopulation** Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie[1] (n=361) Platinbasierte Chemotherapie[1] (n=358) **Teilpopulation PD-L1 < 50 %[2]:** Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie[1] (n=262) Platinbasierte Chemotherapie[1] (n=235)	Die Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab. Screening: keine maximale Dauer Behandlung: grundsätzlich bis zum Krankheits-progress, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungs-erklärung; weitere Vorgaben: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: Nivolumab + Ipilimumab bis zu 24 Monate nach Beginn; Platinbasierte Chemotherapie: bis	Multizentrische Studie an 103 Studienzentren in 19 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich (UK). Beginn: 24.08.2017; Ende: noch laufend	Primärer EP: OS Patientenrelevante explorative EP: Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS UE

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				zu 4 Zyklen nach Beginn; und danach optional Erhaltungstherapie Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod Datenschnitte (Details siehe Tabelle 4-16): 1. 03.10.2019 2. 09.03.2020(3)		

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; EP = Endpunkt(e); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala.

(1) Plattenepitheliale Histologie: Paclitaxel + Carboplatin; nicht-plattenepitheliale Histologie: Pemetrexed + Cis-/Carboplatin

(2) Patienten mit einer PD-L1-Tumorexpression < 50 %

(3) Der 2. Datenschnitt (geplante finale OS-Analyse der globalen Studie) ist der relevante.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Prüfintervention**	**Vergleichsintervention**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
CA209-9LA	Nivolumab 360 mg i.v. alle 3 Wochen + Ipilimumab 1 mg/kg i.v. alle 6 Wochen + Platinbasierte Chemotherapie: <u>Plattenepitheliale Histologie:</u> Paclitaxel 200 mg/qm KOF + Carboplatin (AUC 6) i.v. jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für maximal 2 Zyklen <u>Nicht-plattenepitheliale Histologie:</u> Pemetrexed 500 mg/qm KOF + Cisplatin 75 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für maximal 2 Zyklen *oder* Pemetrexed 500 mg/qm KOF i.v. + Carboplatin (AUC 5 oder 6) i.v. jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für maximal 2 Zyklen	Platinbasierte Chemotherapie: <u>Plattenepitheliale Histologie:</u> Paclitaxel 200 mg/qm KOF + Carboplatin (AUC 6) i.v. jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen <u>Nicht-plattenepitheliale Histologie:</u> Pemetrexed 500 mg/qm KOF + Cisplatin 75 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen *oder* Pemetrexed 500 mg/qm KOF i.v. + Carboplatin (AUC 5 oder 6) i.v. jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen; Patienten ohne Krankheitsprogress nach 4 Zyklen können eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie (500 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus) bekommen.	Keine routinemäßige Prämedikation für die Gabe von Nivolumab + Ipilimumab; Prämedikation für die Gabe der platinbasierten Chemotherapie nach lokalen Standards, u.a. mit Antiemetika wie Dexamethason und 5-HT_3-Rezeptorantagonisten Die Dosis aller Wirkstoffe konnte abhängig von der Schwere und Art der UE verzögert verabreicht werden; bzgl. der platinbasierten Chemotherapie konnte sie auch reduziert werden. Beim vorzeitigen Absetzen von Nivolumab wurde auch Ipilimumab abgesetzt. Beim vorzeitigen Absetzen von Ipilimumab konnte die Therapie mit Nivolumab fortgesetzt werden. In beiden Fällen konnte die Therapie auch mit platinbasierter Chemotherapie fortgesetzt werden bis die 2 Zyklen erreicht wurden. Beim vorzeitigen Absetzen von platinbasierter Chemotherapie wurde die Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab fortgesetzt.
AUC = Fläche unter der Kurve (Area under the Curve); 5-HT = 5-Hydroxytryptamin; i.v. = intravenös; KOF = Körperoberfläche; qm = Quadratmeter; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populations-charakteristika	**Teilpopulation PD-L1 < 50 %**	
	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT (N = 262)	**pCT (N = 235)**
Alter [Jahre]		
Mittelwert	64,4	62,6
Median	65,0	64,0
Min; Max	35, 81	26, 86
Standardabweichung	8,1	10,4
Altersgruppe [n (%)]		
< 65	125 (47,7)	124 (52,8)
≥ 65	137 (52,3)	111 (47,2)
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	191 (72,9)	167 (71,1)
Weiblich	71 (27,1)	68 (28,9)
Ethnie [n (%)]		
Weiß	234 (89,3)	203 (86,4)
Afroamerikanisch	3 (1,1)	4 (1,7)
Asiatisch	23 (8,8)	22 (9,4)
Andere	2 (0,8)	6 (2,6)
Region [n (%)]		
Europa	159 (60,7)	136 (57,9)
Nordamerika	21 (8,0)	22 (9,4)
Rest der Welt	61 (23,3)	55 (23,4)
Asien	21 (8,0)	22 (9,4)
ECOG Performance Status [n (%)]		
0	89 (34,0)	77 (32,8)
1	172 (65,6)	158 (67,2)
nicht berichtet	1 (0,4)	0
Tumorhistologie lt. IRT [n (%)]		
Plattenepithelkarzinom	81 (30,9)	75 (31,9)
Nicht-Plattenepithelkarzinom	181 (69,1)	160 (68,1)

Populations-charakteristika	**Teilpopulation PD-L1 < 50 %**	
	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT (N = 262)	**pCT (N = 235)**
Raucher [n (%)]		
ja (aktuell/früher)	229 (87,4)	205 (87,2)
Nein	33 (12,6)	30 (12,8)
Unbekannt	0	0
Krankheitsstadium [n (%)]		
Stadium IV	243 (92,7)	222 (94,5)
rezidivierte bis metastasierte Erkrankung	19 (7,3)	13 (5,5)
Hirnmetastasen [n (%)]		
Ja	45 (17,2)	35 (14,9)
Nein	217 (82,8)	200 (85,1)
Lebermetastasen [n (%)]		
Ja	45 (17,2)	57 (24,3)
Nein	217 (82,8)	178 (75,7)
Knochenmetastasen [n (%)]		
Ja	72 (27,5)	71 (30,2)
Nein	190 (72,5)	164 (69,8)
PD-L1-Status mit Grenzwert 1 % [n (%)]		
< 1 %	135 (51,5)	129 (54,9)
≥ 1 %	127 (48,5)	106 (45,1)
Therapie nach Wahl des Arztes [n (%)]		
Carboplatin/Cisplatin/Pemetrexed	0	1 (0,4)
Carboplatin/Paclitaxel	80 (30,5)	73 (31,1)
Carboplatin/Paclitaxel/Pemetrexed	0	1 (0,4)
Carboplatin/Pemetrexed	123 (46,9)	103 (43,8)
Cisplatin/Pemetrexed	57 (21,8)	49 (20,9)
Nicht berichtet	2 (0,8)	8 (3,4)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRT = Interactive Response Technology; Max = Maximum; Min = Minimum; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; Mut/MB = Mutationen pro Megabase

Bzgl. Therapie- und Studienabbrechern: siehe nachfolgende Tabelle zum Patientenfluss

Tabelle 4-13: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT **N = 260[(1)]** **n (%)[(2)]**	**pCT** **N = 227[(1)]** **n (%)[(2)]**	**Gesamt** **N = 487[(1)]** **n (%)[(2)]**
Noch unter Studienmedikation	48 (18,5)	15 (6,6)	63 (12,9)
Studienmedikation abgeschlossen	3 (1,2)	63 (27,8)	66 (13,6)
Studienmedikation nicht abgeschlossen	209 (80,4)	149 (65,6)	358 (73,5)
Gründe			
o Progression der Erkrankung	125 (48,1)	108 (47,6)	233 (47,8)
o Toxizität der Studienmedikation	54 (20,8)	18 (7,9)	72 (14,8)
o Tod	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,6)
o UE ohne Zusammenhang zur Medikation	21 (8,1)	14 (6,2)	35 (7,2)
o Abbruch auf Patientenwunsch	0	3 (1,3)	3 (0,6)
o Einwilligung entzogen	3 (1,2)	3 (1,3)	6 (1,2)
o Andere Gründe	4 (1,5)	2 (0,9)	6 (1,2)
Studie weiter fortgesetzt	218 (83,8)	194 (85,5)	412 (84,6)
Studie nicht weiter fortgesetzt	42 (16,2)	33 (14,5)	75 (15,4)
Gründe			
o Tod	39 (15,0)	29 (12,8)	68 (14,0)
o Einwilligung entzogen	2 (0,8)	3 (1,3)	5 (1,0)
o Andere Gründe	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)

Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (all treated).

(2) Prozentangaben basierend auf der Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 4-14: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
CA209-9LA	
Mortalität Gesamtüberleben	▪ nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Behandlungsende: 35 bzw. 115 Tage in den beiden Follow-up Visiten und im Anschluss daran alle drei Monate
Morbidität Krankheitsbezogene Symptome gemäß LCSS Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	▪ nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Behandlungsende: 35 bzw. 115 Tage in den beiden Follow-up Visiten ▪ nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder nach Behandlungsende: 35 bzw. 115 Tage in den beiden Follow-up Visiten und im Anschluss daran alle drei Monate im ersten Jahr und anschließend alle sechs Monate
Lebensqualität Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS	▪ nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Behandlungsende: 35 bzw. 115 Tage in den beiden Follow-up Visiten
Verträglichkeit UE	▪ bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala	

Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	**Teilpopulation PD-L1 < 50 %**	
	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT[1] **(N = 260)**	**pCT[1]** **(N = 227)**
Behandlungsdauer (Monate)		
Mittelwert	7,60	4,43
Median	5,63	2,37
Min; Max	0,0; 23,5	0,0; 22,8

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	**Teilpopulation PD-L1 < 50 %**	
	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT[(1)] (N = 260)	**pCT[(1)] (N = 227)**
Beobachtungsdauer (Monate)		
Gesamtüberleben		
Mittelwert	12,99	10,94
Median	14,09	10,22
Min; Max	0,2; 27,2	0,1; 26,7
Standardabweichung (SD)	6,65	6,49
Krankheitsbezogene Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus 115 Tage Nachbeobachtung		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus Nachbeobachtung (siehe vorhergehende Tabelle)		
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus 100 Tage Nachbeobachtung		
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie (1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

CA209-9LA

Studienüberblick: In der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-9LA werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie als Erstlinientherapie

von erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC verglichen. Es wird nur die globale Studie betrachtet, auf der die Zulassung basiert. Die China-Substudie läuft noch und es liegen derzeit keine Daten vor.

Studienziel: Die primäre Fragestellung der Studie CA209-9LA war die Untersuchung des klinischen Vorteils (Überlegenheit) – ausgedrückt als Dauer des Gesamtüberlebens (OS) – von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, die zuvor keine systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten und deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufwiesen.

Studiendesign: Von den 719 randomisierten Patienten der Studie wurden 425 (59,1 %) in Zentren in Europa, 64 (8,9 %) in Zentren in Nordamerika, 58 (8,1 %) in Zentren in Asien sowie 172 (23,9 %) in Zentren im Rest der Welt eingeschlossen.

Interventionen: In der Interventionsgruppe der Studie erhielten die Patienten Nivolumab alle 3 Wochen in einer Dosierung von 360 mg und Ipilimumab alle 6 Wochen in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht jeweils als intravenöse Infusion. In Abhängigkeit von der Tumorhistologie wurde zusätzlich für die ersten 2 Zyklen eine der folgenden platinbasierten Chemotherapien verabreicht:

- Plattenepitheliale Histologie:
  - Paclitaxel 200 mg/qm Körperoberfläche (KOF) + Carboplatin (Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve) AUC 6) intravenös (i.v.) jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus;
- Nicht-plattenepitheliale Histologie:
  - Pemetrexed 500 mg/qm KOF + Cisplatin 75 mg/qm KOF i.v. jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus

    oder
  - Pemetrexed 500 mg/qm KOF i.v. + Carboplatin (AUC 5 oder 6) i.v. jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus;

In der Kontrollgruppe standen in Abhängigkeit von der Tumorhistologie folgende platinbasierte Chemotherapien zur Verfügung:

- Plattenepitheliale Histologie:
  - Paclitaxel 200 mg/qm KOF i.v. + Carboplatin (AUC 6) i.v. jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen;

- Nicht-plattenepitheliale Histologie:
  - Pemetrexed 500 mg/qm KOF + Cisplatin 75 mg/qm KOF i.v. jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen

    oder

  - Pemetrexed 500 mg/qm KOF i.v. + Carboplatin (AUC 5 oder 6) i.v. jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen;

    Patienten ohne Krankheitsprogress nach 4 Zyklen konnten eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie (500 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus) bekommen.

Vor Verabreichung der platinbasierten Chemotherapie erfolgte eine Prämedikation nach lokalen Standards, u.a. mit Antiemetika wie Dexamethason und 5-Hydroxytryptamin(5-HT)$_3$-Rezeptorantagonisten. Die Dosis aller Wirkstoffe konnte abhängig von der Schwere und Art der UE verzögert verabreicht werden; bzgl. der platinbasierten Chemotherapie konnte sie auch reduziert werden. Beim vorzeitigen Absetzen von Nivolumab wurde auch Ipilimumab abgesetzt. Beim vorzeitigen Absetzen von Ipilimumab konnte die Therapie mit Nivolumab fortgesetzt werden. In beiden Fällen konnte die Therapie auch mit platinbasierter Chemotherapie fortgesetzt werden bis die 2 Zyklen erreicht wurden. Beim vorzeitigen Absetzen von platinbasierter Chemotherapie wurde die Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab fortgesetzt.

Die Begrenzung der Zyklenanzahl der platinbasierten Chemotherapieregime im Kontrollarm der Studie CA209-9LA auf vier steht im Einklang mit den Empfehlungen der deutschen Leitlinien (Limitierung auf 4 bzw. 4–6 Zyklen) (5, 39). Dabei wird in den Therapieprotokollen der DGHO für die palliative systemische Chemotherapie des NSCLC – wenn explizit genannt – durchweg eine Zyklenanzahl von 4 Zyklen empfohlen (40). Auch in anderen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet war die Zyklenanzahl auf 4 Zyklen (41, 42) begrenzt. Zudem war für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom nach 4 Zyklen eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie möglich; auch dieses wird in den deutschen Leitlinien empfohlen (5, 39).

Auswahl von Cis- und Carboplatin innerhalb der platinbasierten Chemotherapie

Laut G-BA Beratungsgespräch handelt es sich bei den Therapieoptionen der ZVT um „oder“-Verknüpfungen, wodurch die Gleichwertigkeit der beiden Platinkomponenten Cis- und Carboplatin im Rahmen eines platinbasierten Chemotherapieregimes bestätigt wird. Zudem sind gemäß G-BA Beratungsgespräch neben einem einzelnen platinbasierten Chemotherapieregime auch mehrere platinbasierte Chemotherapieregime gemeinsam, die übergeordnet zusammengefasst als platinbasierte Chemotherapie bezeichnet werden, als Vergleichstherapie möglich (1).

In der Studie CA209-9LA legte der Prüfarzt vor Randomisierung für die platinbasierte Chemotherapie das spezifische Regime inklusive der Platin-Komponente fest. Bei dieser

Auswahl zwischen Cis- und Carboplatin berücksichtigte der Prüfarzt entsprechend der ärztlichen Routine in der Praxis (6, 7) im jeweiligen Fall auch das Toxizitätsprofil und die Komorbiditäten. Bezüglich der Auswahl der Platin-Komponente ist die Studie CA209-9LA somit im Einklang mit den Vorgaben zum Off-Label-Use von Carboplatin bei NSCLC (2).

Zusammenfassend entspricht die Vergleichstherapie der RCT CA209-9LA somit einer der vom G-BA festgelegten ZVT-Alternativen.

Fallzahl: Für die Studie CA209-9LA wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt. Für den primären Endpunkt OS wird die Power der finalen OS-Analyse von 81 % mit einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitiger Test) bei einer entsprechend berechneten erforderlichen Fallzahl von etwa 700 Studienteilnehmern nach Auftreten von ca. 402 Todesfällen erreicht.

Patientenpopulation: Die Patientenpopulation umfasste erwachsene Patienten mit fast ausschließlich metastasiertem (Stadium IV; 98 %) NSCLC unabhängig von deren PD-L1-Tumorexpression, die zuvor keine systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten und deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufwiesen. Die Erkrankung sollte durch CT oder MRT entsprechend den Kriterien nach RECIST (Version 1.1) nachweisbar sein.

Aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA (1) werden zwei Teilpopulation in Abhängigkeit von der PD-L1-Tumorexpression definiert: **Teilpopulation PD-L1 < 50 %** (497 Patienten) und **Teilpopulation PD-L1 ≥ 50 %** (174 Patienten).

Randomisierung: In der Studie CA209-9LA wurden die Patienten in die beiden parallelen Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Tumorhistologie (plattenepitheliale vs. nicht-plattenepitheliale), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und PD-L1-Tumorexpression (< 1 % vs. ≥ 1 %) randomisiert. Patienten ohne quantifizierbaren PD-L1-Status wurden als PD-L1 < 1 % stratifiziert; ihre maximale Anzahl durfte 10 % der insgesamt randomisierten Patienten nicht übersteigen.

Studiendauer: Für die Studie CA209-9LA hing die geplante Dauer vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen ab. Die finale Analyse zum primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) war vorgesehen, wenn 402 Todesfälle aufgetreten sind, eine Interimsanalyse war nach 322 Todesfällen geplant. Die formale Interimsanalyse für das Gesamtüberleben (1. Datenschnitt vom 03.10.2019) zeigte bereits die Überlegenheit von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie. Der finale klinische Studienbericht und die im Hauptteil des Dossiers präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Studienzeitraum vom 24.08.2017 bis 09.03.2020 (Datenschnitt der finalen Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS)). Dieser Datenschnitt ist der relevante, da er die Ergebnisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) enthält. Die Ergebnisse des früheren Datenschnitts werden aufgrund der Unreife der Daten zum Gesamtüberleben nicht dargestellt (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 4-16: Übersicht über die Datenschnitte der Studie CA209-9LA

Nr.	Datum	Anlass
1	03.10.2019	Geplante Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (OS) der globalen Studie
2	09.03.2020	Geplante finale OS-Analyse der globalen Studie

Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Teilpopulation PD-L1 < 50 %:

Bei den mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 7,60 Monate (Minimum 0,0 Monate, Maximum 23,5 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug für das Gesamtüberleben 12,99 Monate (Minimum 0,2 Monate, Maximum 27,2 Monate (siehe Tabelle 4-15).

Bei den mit platinbasierter Chemotherapie behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 4,43 Monate (Minimum 0,0 Monate, Maximum 22,8 Monate). Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) betrug für das Gesamtüberleben 10,94 Monate (Minimum 0,1 Monate, Maximum 26,7 Monate) (siehe Tabelle 4-15).

In beiden Gruppen betrug die Beobachtungsdauer für die Endpunkte des LCSS und für UE bis 100 Tage nach Behandlungsende die angegebene Behandlungsdauer plus 115 bzw. 100 Tage Nachbeobachtung. Für die Endpunkte des EQ-5D setzte sich die Beobachtungsdauer aus der angegebenen Behandlungsdauer plus längerer Nachbeobachtung im OS Follow-Up (siehe Tabelle 4-14) zusammen.

Patientenrelevante Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS)
- Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS
- Verträglichkeit

Patientencharakteristika:

Die nachfolgende Beschreibung der Patientencharakteristika bezieht sich auf die Charakteristika, die für die Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets typisch sind (siehe Tabelle 4-12).

Die Teilpopulation PD-L1 < 50 % war hinsichtlich der Patientencharakteristika mit der Gesamtpopulation vergleichbar. In beiden Populationen waren zudem die Patienten in den

beiden relevanten Gruppen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und platinbasierte Chemotherapie der Studie CA209-9LA weitestgehend vergleichbar hinsichtlich der Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-12). Die Patienten waren im Durchschnitt rund 64 Jahre alt, 72 % waren männlich und ca. 88 % der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CA209-9LA auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CA209-9LA sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie wurde u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 68 % der Gesamtpopulation bzw. der Teilpopulation PD-L1 < 50 %), und ca. 89 % bzw. 88 % zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (siehe Tabelle 4-12).

Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %

Für den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie mit Pembrolizumab wurde keine direkt vergleichende Studie in der Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-9LA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems (Interactive Web Response System, IWRS) durchgeführt. Es handelte sich um eine offene Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS	Verträglichkeit(1)
CA209-9LA	Ja	Ja	ja	ja	ja

(1) Dargestellt als UE-Hauptkategorien (jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad ≥ 3, schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE)

4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-9LA

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war.

Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA209-9LA	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Kontaktzeitpunkt oder zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden das mediane Überleben und die Überlebensraten gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der Teilpopulation PD-L1 < 50 % nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ein. **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:** ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) ▪ Objektive Ansprechrate (ORR) inkl. Dauer des Ansprechens (DOR)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-9LA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur zwischen rund 31 % bis 41 % der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (30,9 % vs. 40,9 % für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Immuntherapie als Folgetherapie wurde in beiden Behandlungsgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit gegeben (5,0 % vs. 28,9 % für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Dagegen war der Anteil der Patienten mit einer Chemotherapie mit Einzelsubstanzen als Folgetherapie mit knapp 30 % in beiden Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar (29,8 % vs. 23,8 % für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Studienende kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht; das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-21: Folgetherapie nach Studienarm in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT N = 262[1]**	**pCT N = 235 [1]**
	n (%)[2]	**n (%)[2]**
Patienten mit Folgetherapien[3]	94 (35,9)	108 (46,0)
Nachfolgende Radiotherapie	31 (11,8)	34 (14,5)
• Kurative Radiotherapie	1 (0,4)	0
• Während der Behandlung erlaubte Radiotherapie	29 (11,1)	34 (14,5)
• Andere	2 (0,8)	0
Nachfolgender Chirurgischer Eingriff	2 (0,8)	0
Nachfolgende systemische Therapie	81 (30,9)	96 (40,9)
• Nachfolgende Immuntherapie	13 (5,0)	68 (28,9)
○ Anti-PD-1	6 (2,3)	52 (22,1)
▪ Nivolumab	3 (1,1)	37 (15,7)
▪ Pembrolizumab	3 (1,1)	15 (6,4)
○ Anti-PD-L1	3 (1,1)	14 (6,0)
▪ Atezolizumab	3 (1,1)	13 (5,5)
▪ Durvalumab	0	1 (0,4)
○ Anti-CTLA-4	0	1 (0,4)
▪ Ipilimumab	0	1 (0,4)
○ Andere Immuntherapie	4 (1,5)	7 (3,0)
▪ Canakinumab/Placebo	2 (0,8)	0
▪ Canakinumab	1 (0,4)	0
▪ EC ABBV-181	1 (0,4)	0
▪ EC ABBV-927	1 (0,4)	0
▪ AMG510	0	1 (0,4)
▪ ANTI CD44 (Prüfpräparat)	0	1 (0,4)
▪ Immuntherapie	0	1 (0,4)
▪ experimentelle Immuntherapie/Placebo	0	2 (0,9)
▪ experimenteller Wirkstoff (ADXS-503)	0	1 (0,4)
▪ JNJ-757	0	1 (0,4)
• Zielgerichtete Therapie	15 (5,7)	10 (4,3)
○ ALK/EGFR Tyrosinkinase-Inhibitoren	2 (0,8)	4 (1,7)
▪ Afatinib	2 (0,8)	2 (0,9)
▪ Crizotinib	0	1 (0,4)
▪ Erlotinib	0	1 (0,4)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT N = 262**[1]	**pCT N = 235** [1]
	n (%)[2]	**n (%)**[2]
○ VEGFR-Inhibitoren	13 (5,0)	7 (3,0)
▪ Bevacizumab	8 (3,1)	1 (0,4)
▪ Ramucirumab	3 (1,1)	6 (2,6)
▪ Cabozantinib	2 (0,8)	0
▪ Docetaxel; Ramucirumab	1 (0,4)	1 (0,4)
• Andere systemische Krebstherapien – experimentelle Wirkstoffe	1 (0,4)	3 (1,3)
○ B0112 (Phase I Studie)	1 (0,4)	0
○ AZD 6738	0	1 (0,4)
○ GSK 3359609	0	1 (0,4)
○ LY 3300054	0	1 (0,4)
○ LY 3321367	0	1 (0,4)
• Andere systemische Krebstherapie – Chemotherapie	78 (29,8)	56 (23,8)
○ Carboplatin	43 (16,4)	8 (3,4)
○ Docetaxel	32 (12,2)	32 (13,6)
○ Pemetrexed	24 (9,2)	4 (1,7)
○ Paclitaxel	17 (6,5)	7 (3,0)
○ Gemcitabin	13 (5,0)	10 (4,3)
○ Cisplatin	8 (3,1)	3 (1,3)
○ Vinorelbin	4 (1,5)	3 (1,3)
○ Gemcitabin Hydrochlorid	2 (0,8)	3 (1,3)
○ Nintedanib Esilat	2 (0,8)	0
○ Nab-Paclitaxel	2 (0,8)	2 (0,9)
○ Vinorelbin Tartrat	2 (0,8)	4 (1,7)
○ Amrubicin Hydrochlorid	1 (0,4)	0
○ Etoposid	1 (0,4)	0
○ Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	1 (0,4)	3 (1,3)
○ Nintedanib	1 (0,4)	3 (1,3)
○ Pemetrexed Dinatrium	1 (0,4)	0
○ Galunisertib	0	2 (0,9)

Folgetherapie	**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT** **N = 262**[(1)]	**pCT** **N = 235** [(1)]
	n (%)[(2)]	**n (%)**[(2)]
Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie (1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population). (2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population. (3) Als Folgetherapie gilt jede Nicht-Studien-Therapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten (bei Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, ab Randomisierung). Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				**pCT**				**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)[1]**	**HR[2] (95 %-KI)**	**p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
262	137 (52,3)	125 (47,7)	16,16 (13,77; 20,53)	235	167 (71,1)	68 (28,9)	10,25 (8,67; 12,22)	0,61 (0,49; 0,77)	<0,0001	5,91

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Cox-Modell.
(3) Log-rank Test.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in CA209-9LA für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: HR Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie: 0,61 (95 %-KI: 0,49; 0,77), p < 0,0001. Dies bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie um 39 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % war die mediane Überlebenszeit in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie statistisch signifikant länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie 16,16 Monate (95 %-KI: 13,77; 20,53) und unter platinbasierter Chemotherapie 10,25 Monate (95 %-KI: 8,67; 12,22). Die Patienten in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie wiesen daher im Median einen Überlebensvorteil von 5,91 Monaten gegenüber den Patienten unter platinbasierter Chemotherapie auf, wie der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) in CA209-9LA zu entnehmen ist (Abbildung 2).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % zeigte sich entsprechend bei der aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten 1-Jahres-Überlebensrate in CA209-9LA ein erheblicher, statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: Die 1-Jahres-Überlebensrate war mit 63,0 % (95 %-KI: 56,8 %; 68,5 %) in der Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Gruppe 1,43-mal so hoch wie die für platinbasierte Chemotherapie mit 44,2 % (95 %-KI: 37,8 %; 50,5 %).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Erhebungszeitpunkte	**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT** **N = 262** **Überlebensrate in % (95 %-KI)[(1)]**	**pCT** **N = 235** **Überlebensrate in % (95 %-KI)[(1)]**
6 Monate	79,8 (74,4; 84,2)	72,3 (66,1; 77,6)
12 Monate	63,0 (56,8; 68,5)	44,2 (37,8; 50,5)

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie

(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das Progressionsfreie Überleben (PFS) zeigte sich für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie: HR für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie: 0,65 (95 %-KI: 0,53; 0,79), p < 0,0001 (Abbildung 3).

Abbildung 3: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS): Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Zusatzanalyse 2: Bestes Ansprechen (BOR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

Die Zusatzanalysen zum Ansprechen untermauern für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % die Ergebnisse zum Gesamtüberleben: Für die BICR-bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) zeigte sich ein Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: Während sich bei 92 der 262 Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Patienten (35,1 %) ein Ansprechen zeigte, war dies nur bei 52 der 235 Patienten mit platinbasierter Chemotherapie der Fall (22,1 %). Dies umfasst 2,3 % vs. 0,9 % der Patienten mit einem kompletten Ansprechen und 32,8 % vs. 21,3 % der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie, respektive (Tabelle 4-24).

Zudem hielt das Ansprechen auf die Therapie erheblich länger an. Zum einen verlängerte Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) um 6,4 Monate gegenüber der platinbasierten Chemotherapie zum vorliegenden Datenschnitt mit einer Nachverfolgung der Patienten von über einem Jahr: 10,8 Monate vs. 4,4 Monate. Zum anderen war der Anteil der Ansprecher, bei denen das Ansprechen nach 1 Jahr noch andauerte, unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie mit 46 % (95 %-KI: 34 %; 56 %) mehr als doppelt so hoch wie unter platinbasierter Chemotherapie mit 20 % (95 %-KI: 10 %; 33 %). Für den Anteil der Ansprecher, bei denen das Ansprechen nach 1 Jahr noch andauerte, zeigte sich somit ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-24: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zum BICR-bestätigten besten Ansprechen insgesamt (BOR) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT **N = 262**	**pCT** **N = 235**
	n (%)	**n (%)**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)[1]:		
Komplettes Ansprechen (CR)	6 (2,3)	2 (0,9)
Partielles Ansprechen (PR)	86 (32,8)	50 (21,3)
Stabile Erkrankung (SD)	124 (47,3)	125 (53,2)
Progression (PD)	24 (9,2)	29 (12,3)
Nicht bestimmbar	22 (8,4)	27 (11,5)
Nicht berichtet	0	2 (0,9)
Objektive Ansprechrate (ORR)[2] (95 %-KI)[3]	92/262 (35,1 %) (29,3; 41,2)	52/235 (22,1 %) (17,0; 28,0)
Ungewichtete Differenz der ORR [4]	13,0 %	
(95 %-KI)	(5,0; 20,7)	

BOR = Bestes Ansprechen insgesamt; CR = Komplettes Ansprechen; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der randomisierten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; PD = Progression; pCT = platinbasierte Chemotherapie; PR = Partielles Ansprechen; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = Stabile Erkrankung

(1) Lt. RECIST Version 1.1; Ansprechen muss bestätigt sein.
(2) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR).
(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.
(4) Ungewichtete Differenz der ORR mit 95 %-KI nach Newcombe.

Tabelle 4-25: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt Gesamtüberleben: Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT **N = 92**	**pCT** **N = 52**
Dauer des Ansprechens (DOR) in Monaten		
Min, Max[1]	1,0+; 22,0+	1,6; 20,9+
Median (95 %-KI)[2]	10,81 (6,97; 15,77)	4,40 (4,17; 7,10)
Patienten mit Ereignis[3] / Patienten mit Ansprechen (%)[4]	47/92 (51,1)	40/52 (76,9)
Anteil der Ansprecher mit einer DOR (95 %-KI) von mindestens		
6 Monaten	0,72 (0,62; 0,81)	0,41 (0,27; 0,54)
12 Monaten	0,46 (0,34; 0,56)	0,20 (0,10; 0,33)

DOR = Dauer des Ansprechens; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit komplettem und partiellem Ansprechen; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie

(1) + zeigt zensierte Werte an.
(2) Basierend auf Kaplan-Meier-Methode. Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Ein Ereignis ist entweder eine nach RECIST v1.1 objektiv dokumentierte Progression oder Tod jeglicher Ursache.
(4) Patienten mit Ansprechen werden ermittelt aus Patienten mit komplettem (CR) bzw. partiellem Ansprechen (PR) (= ORR).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-9LA). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS

Studie	Operationalisierung
CA209-9LA	Bewertung von Symptomen anhand des LCSS. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Symptomskalen berücksichtigt, die jeweils über eine 100 mm VAS (0 = bester Wert; 100 = schlechtester Wert) abgebildet wurden: • Appetitlosigkeit • Fatigue • Husten • Dyspnoe • Blutiger Auswurf • Schmerz Aus dem Mittelwert dieser sechs Symptomskalen wird als Summen-Score der Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome berechnet. Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Alle 3 Wochen nach der Ausgangserhebung (Baseline) in den ersten 6 Monaten, danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm (validierte MID) wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Dauerhafte Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung um mindestens die MID ohne anschließende Verbesserung zu einer Veränderung zum Ausgangswert < MID oder eine Verschlechterung um mindestens die MID und keine nachfolgenden Werte mehr. Die Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Zudem werden Patienten ohne Daten zu einem Erhebungszeitpunkt zu Studienbeginn zensiert. Bei Versterben ohne vorherige dauerhafte Verschlechterung werden die Patienten zum Todeszeitpunkt zensiert. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der Teilpopulation PD-L1 < 50 % nach dem ITT-Prinzip ein. **Sensitivitätsanalysen** • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm (validierte MID) • Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) (siehe auch Anhang 4-G) • Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-9LA	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der LCSS ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-28: Berücksichtigungsanteil des LCSS-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Berücksichtigungsanteil LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT	pCT
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung[1] (Anteil der auswertbaren Patienten)[2]	**Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung[1] (Anteil der auswertbaren Patienten)[2]**
Studienbeginn und ein weiterer Erhebungszeitpunkt[3]	242/262 (92,4%)	202/235 (86,0%)
Studienbeginn	258/262 (98,5%)	215/235 (91,5%)

Berücksichtigungsanteil LCSS	**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT**	**pCT**
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung(1) (Anteil der auswertbaren Patienten)(2)	**Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung(1) (Anteil der auswertbaren Patienten)(2)**
Woche 3	220/245 (89,8%)	199/209 (95,2%)
Woche 6	215/234 (91,9%)	163/183 (89,1%)
Woche 9	204/219 (93,2%)	158/171 (92,4%)
Woche 12	184/195 (94,4%)	98/112 (87,5%)
Woche 15	166/178 (93,3%)	95/101 (94,1%)
Woche 18	146/168 (86,9%)	79/85 (92,9%)
Woche 21	138/152 (90,8%)	66/68 (97,1%)
Woche 24[4]	70/135 (51,9%)	24/56 (42,9%)
Woche 30	101/116 (87,1%)	38/42 (90,5%)
Woche 36	89/97 (91,8%)	29/33 (87,9%)
Woche 42	80/88 (90,9%)	22/25 (88,0%)
Woche 48	66/75 (88,0%)	22/26 (84,6%)
Woche 54	56/69 (81,2%)	22/25 (88,0%)
Woche 60	47/60 (78,3%)	20/24 (83,3%)
Woche 66	47/50 (94,0%)	20/20 (100,0%)
Woche 72	33/35 (94,3%)	8/10 (80,0%)
Woche 78	16/21 (76,2%)	6/7 (85,7%)
Woche 84	11/13 (84,6%)	3/3 (100,0%)
Woche 90	7/8 (87,5%)	3/3 (100,0%)
Woche 96	2/4 (50,0%)	1/2 (50,0%)
Woche 102	3/3 (100,0%)	0/1 (0,0%)

Berücksichtigungsanteil LCSS	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT	pCT
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung(1) (Anteil der auswertbaren Patienten)(2)	**Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung(1) (Anteil der auswertbaren Patienten)(2)**
Follow-Up 1	122/178 (68,5%)	134/184 (72,8%)
Follow-Up 2	74/117 (63,2%)	83/128 (64,8%)

eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); LCSS = Lung Cancer Symptom Scale

(1) Die Erhebung der LCSS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben ist und unter der Studientherapie ist bzw. die Follow-Up-Besuche abschließt.

(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.

(3) Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn.

(4) In der Woche 24 war keine Erhebung des LCSS geplant und das eCRF enthielt auch keine Formulare dafür aufgrund des Übergangs der Erhebungsintervalle nach 6 Monaten von alle 3 Wochen auf alle 6 Wochen. Somit umfasst die Anzahl der auswertbaren Patienten in der Woche 24 nur denjenigen Teil der Patienten, bei dem der LCSS bei dieser ungeplanten Visite erhoben wurde. Dagegen gingen in die Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung auch die Patienten ohne ungeplante Visite ein.

Der Anteil der auswertbaren Patienten des LCSS-Fragebogens lag in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und unter platinbasierter Chemotherapie über 70 % bis zu der Woche, in der weniger als 10 Patienten unter der Studientherapie mit einer Erhebung erwartet wurden (außer in der Woche 24; Tabelle 4-28). In der Woche 24 war keine Erhebung des LCSS geplant und das elektronische Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form, eCRF) enthielt auch keine Formulare dafür aufgrund des Übergangs der Erhebungsintervalle nach 6 Monaten von alle 3 Wochen auf alle 6 Wochen. Somit umfasst die Anzahl der auswertbaren Patienten in der Woche 24 nur denjenigen Teil der Patienten, bei dem der LCSS bei dieser ungeplanten Visite erhoben wurde. Dagegen gingen in die Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung auch die Patienten ohne ungeplante Visite ein.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				**pCT**				**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
LCSS	**N[1]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[2]**	**N[1]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[2]**	**HR (95 %-KI) p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
Appetitlosigkeit	262	79 (30,2%)	183 (69,8%)	18,00 (15,74; N.A.)	235	55 (23,4%)	180 (76,6%)	16,20 (12,55; N.A.)	0,721 (0,498; 1,043) 0,0827	1,80
Fatigue	262	80 (30,5%)	182 (69,5%)	18,14 (15,05; N.A.)	235	63 (26,8%)	172 (73,2%)	16,33 (12,55; N.A.)	0,692 (0,489; 0,980) 0,0380	1,81
Husten	262	41 (15,6%)	221 (84,4%)	23,52 (19,81; N.A.)	235	45 (19,1%)	190 (80,9%)	17,84 (12,55; N.A.)	0,448 (0,285; 0,704) 0,0005	5,68
Dyspnoe	262	62 (23,7%)	200 (76,3%)	N.A. (17,31; N.A.)	235	47 (20,0%)	188 (80,0%)	17,68 (14,62; N.A.)	0,788 (0,530; 1,170) 0,2374	N.A.
Blutiger Auswurf	262	11 (4,2%)	251 (95,8%)	N.A. (N.A.; N.A.)	235	15 (6,4%)	220 (93,6%)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,257 (0,105; 0,625) 0,0028	N.A.
Schmerz	262	62 (23,7%)	200 (76,3%)	23,52 (17,31; N.A.)	235	55 (23,4%)	180 (76,6%)	17,68 (10,15; N.A.)	0,567 (0,380; 0,845) 0,0053	5,84
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	262	43 (16,4%)	219 (83,6%)	N.A. (N.A.; N.A.)	235	29 (12,3%)	206 (87,7%)	N.A. (16,33; N.A.)	0,780 (0,473; 1,286) 0,3298	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie

(1) Anzahl der randomisierten Patienten.

(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

Für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) zeigte sich in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptome um 15 mm für vier der sieben Skalen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: HR Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie:

- Fatigue: 0,69 (95 %-KI: 0,49; 0,98), p = 0,0380,
- Husten: 0,45 (95 %-KI: 0,29; 0,70), p = 0,0005,
- blutiger Auswurf: 0,26 (95 %-KI: 0,11; 0,63), p = 0,0028,
- Schmerz: 0,57 (95 %-KI: 0,38; 0,85), p = 0,0053.

Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die dauerhafte Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome um 31 % bis 74 % durch Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie um 1,81 bis 5,84 Monate länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe (Tabelle 4-29). Für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome und die beiden anderen Skalen Appetitlosigkeit und Dyspnoe zeigte sich konsistent hierzu ein Trend zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-29).

In der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um die von BMS präspezifizierte MID von 10 mm wird der statistisch signifikante Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie für alle vier Skalen (Fatigue, Husten, blutiger Auswurf, Schmerz) bestätigt. Zudem zeigte sich in dieser Sensitivitätsanalyse auch für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome und Appetitlosigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-30).

In der Sensitivitätsanalyse des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) zeigte sich für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung über die Zeit (siehe Anhang 4-G).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte Morbidität (krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS) aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				**pCT**				**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
LCSS	**N[1]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[2]**	**N[1]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[2]**	**HR (95 %-KI) p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
Appetitlosigkeit	262	92 (35,1%)	170 (64,9%)	16,16 (12,55; 18,83)	235	69 (29,4%)	166 (70,6%)	14,62 (9,46; N.A.)	0,678 (0,485; 0,947) 0,0226	1,54
Fatigue	262	99 (37,8%)	163 (62,2%)	13,83 (11,14; 18,14)	235	84 (35,7%)	151 (64,3%)	9,13 (6,44; 16,33)	0,600 (0,441; 0,818) 0,0012	4,70
Husten	262	49 (18,7%)	213 (81,3%)	23,52 (19,81; N.A.)	235	58 (24,7%)	177 (75,3%)	15,38 (9,72; N.A.)	0,437 (0,291; 0,657) <0,0001	8,14
Dyspnoe	262	77 (29,4%)	185 (70,6%)	20,34 (16,39; N.A.)	235	56 (23,8%)	179 (76,2%)	15,38 (13,24; N.A.)	0,799 (0,555; 1,149) 0,2263	4,96
Blutiger Auswurf	262	16 (6,1%)	246 (93,9%)	N.A. (N.A.; N.A.)	235	18 (7,7%)	217 (92,3%)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,307 (0,141; 0,665) 0,0028	N.A.
Schmerz	262	75 (28,6%)	187 (71,4%)	18,83 (15,93; N.A.)	235	70 (29,8%)	165 (70,2%)	13,08 (7,20; 17,74)	0,545 (0,383; 0,775) 0,0007	5,75
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	262	59 (22,5%)	203 (77,5%)	20,11 (17,31; N.A.)	235	50 (21,3%)	185 (78,7%)	16,33 (12,45; N.A.)	0,642 (0,429; 0,960) 0,0307	3,78

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				**pCT**				**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
LCSS	**N[1]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[2]**	**N[1]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[2]**	**HR (95 %-KI) p-Wert[3]**	**AD in Monaten**

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie

(1) Anzahl der randomisierten Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
CA209-9LA	Bewertung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS, einer Subskala (Domäne) des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (**EQ-5D**)-Fragebogens Die Änderung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Alle 3 Wochen nach der Ausgangserhebung (Baseline) in den ersten 6 Monaten, danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2), den Überlebensvisiten alle 3 Monate bis 1 Jahr nach Therapieende sowie alle 6 Monate danach. Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm (validierte MID) wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Dauerhafte Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung um mindestens die MID ohne anschließende Verbesserung zu einer Veränderung zum Ausgangswert < MID oder eine Verschlechterung um mindestens die MID und keine nachfolgenden Werte mehr. Die Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Zudem werden Patienten ohne Daten zu einem Erhebungszeitpunkt zu Studienbeginn zensiert. Bei Versterben ohne vorherige dauerhafte Verschlechterung werden die Patienten zum Todeszeitpunkt zensiert. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der Teilpopulation PD-L1 < 50 % nach dem ITT-Prinzip ein. **Sensitivitätsanalysen** • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm (validierte MID) • Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) • Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-9LA	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-33: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT**	**pCT**
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung[1] (Anteil der auswertbaren Patienten)[2]	**Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung[1] (Anteil der auswertbaren Patienten)[2]**
Studienbeginn und ein weiterer Erhebungszeitpunkt[3]	239/262 (91,2%)	210/235 (89,4%)
Studienbeginn	254/262 (96,9%)	224/235 (95,3%)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT**	**pCT**
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung(1) (Anteil der auswertbaren Patienten)(2)	**Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung(1) (Anteil der auswertbaren Patienten)(2)**
Woche 3	220/245 (89,8%)	198/209 (94,7%)
Woche 6	213/234 (91,0%)	164/183 (89,6%)
Woche 9	205/219 (93,6%)	158/171 (92,4%)
Woche 12	183/195 (93,8%)	99/112 (88,4%)
Woche 15	166/178 (93,3%)	96/101 (95,0%)
Woche 18	149/168 (88,7%)	78/85 (91,8%)
Woche 21	139/152 (91,4%)	65/68 (95,6%)
Woche 24[4]	70/135 (51,9%)	24/56 (42,9%)
Woche 30	101/116 (87,1%)	38/42 (90,5%)
Woche 36	89/97 (91,8%)	29/33 (87,9%)
Woche 42	80/88 (90,9%)	23/25 (92,0%)
Woche 48	67/75 (89,3%)	23/26 (88,5%)
Woche 54	56/69 (81,2%)	22/25 (88,0%)
Woche 60	48/60 (80,0%)	20/24 (83,3%)
Woche 66	47/50 (94,0%)	19/20 (95,0%)
Woche 72	34/35 (97,1%)	8/10 (80,0%)
Woche 78	17/21 (81,0%)	6/7 (85,7%)
Woche 84	11/13 (84,6%)	3/3 (100,0%)
Woche 90	6/8 (75,0%)	3/3 (100,0%)
Woche 96	2/4 (50,0%)	1/2 (50,0%)
Woche 102	3/3 (100,0%)	0/1 (0,0%)

Berücksichtigungsanteil EQ-5D	**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT**	**pCT**
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung(1) (Anteil der auswertbaren Patienten)(2)	**Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung(1) (Anteil der auswertbaren Patienten)(2)**
Follow-Up 1	125/178 (70,2%)	137/184 (74,5%)
Follow-Up 2	76/117 (65,0%)	89/128 (69,5%)
Überlebens-Follow-Up 1	53/87 (60,9%)	53/88 (60,2%)
Überlebens-Follow-Up 2	38/61 (62,3%)	40/64 (62,5%)
Überlebens-Follow-Up 3	30/39 (76,9%)	28/42 (66,7%)
Überlebens-Follow-Up 4	12/21 (57,1%)	15/26 (57,7%)
Überlebens-Follow-Up 5	9/9 (100,0%)	7/8 (87,5%)
Überlebens-Follow-Up 6	3/3 (100,0%)	0/0 (0,0%)
Überlebens-Follow-Up 7	0/0 (0,0%)	1/1 (100,0%)

eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions

(1) Die Erhebung des EQ-5D zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Follow-Up und Überlebens-Follow-Up).

(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.

(3) Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn.

(4) In der Woche 24 war keine Erhebung des EQ-5D geplant und das eCRF enthielt auch keine Formulare dafür aufgrund des Übergangs der Erhebungsintervalle nach 6 Monaten von alle 3 Wochen auf alle 6 Wochen. Somit umfasst die Anzahl der auswertbaren Patienten in der Woche 24 nur denjenigen Teil der Patienten, bei dem der EQ-5D bei dieser ungeplanten Visite erhoben wurde. Dagegen gingen in die Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung auch die Patienten ohne ungeplante Visite ein.

Der Anteil der auswertbaren Patienten des EQ-5D-Fragebogens lag in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und unter platinbasierter Chemotherapie über 70 % bis zu der Woche, in der weniger als 10 Patienten unter der Studientherapie mit einer Erhebung erwartet wurden (außer in Woche 24; Tabelle 4-33). In der Woche 24 war keine Erhebung des EQ-5D geplant und das eCRF enthielt auch keine Formulare dafür aufgrund des Übergangs der Erhebungsintervalle nach 6 Monaten von alle

3 Wochen auf alle 6 Wochen. Somit umfasst die Anzahl der auswertbaren Patienten in der Woche 24 nur denjenigen Teil der Patienten, bei dem der EQ-5D bei dieser ungeplanten Visite erhoben wurde. Dagegen gingen in die Anzahl der Patienten mit erwarteteter Erhebung auch die Patienten ohne ungeplante Visite ein.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				**pCT**				**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
EQ-5D (MID)	**N[(1)]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[(2)]**	**N[(1)]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[(2)]**	**HR (95 %-KI) p-Wert[(3)]**	**AD in Monaten**
EQ-5D-VAS (7)	262	103 (39,3%)	159 (60,7%)	15,87 (13,21; 19,29)	235	89 (37,9%)	146 (62,1%)	10,45 (9,03; 15,38)	0,681 (0,508; 0,913) 0,0102	5,42
Sensitivitätsanalyse 1										
EQ-5D-VAS (10)	262	95 (36,3%)	167 (63,7%)	17,51 (14,13; 19,48)	235	82 (34,9%)	153 (65,1%)	11,83 (9,26; N.A.)	0,702 (0,518; 0,951) 0,0225	5,68

AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) Anzahl der randomisierten Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: HR Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie: 0,68 (95 %-KI:

0,51; 0,91), p = 0,0102. Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands um 32 % durch Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie um 5,42 Monate länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe. Dieses Ergebnis wird in der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm bestätigt (Tabelle 4-34).

In der Sensitivitätsanalyse des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) zeigte sich für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ab Woche 9 und unter platinbasierter Chemotherapie ab Woche 18 (mit vorherigen Schwankungen) eine Verbesserung über die Zeit (siehe Anhang 4-G).

4.3.1.3.1.4 Endpunkte Lebensqualität

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
CA209-9LA	Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des LCSS. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtigt, die jeweils über eine 100 mm VAS (0 = schlechtester Wert; 100 = bester Wert) abgebildet wurden: • Symptombelastung gemäß LCSS • Aktivitätsbeeinträchtigung gemäß LCSS • Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS Aus den drei Skalen wird als Summen-Score der Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems berechnet. Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Alle 3 Wochen nach der Ausgangserhebung (Baseline) in den ersten 6 Monaten, danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems (validierte MID) wurde ermittelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Dauerhafte Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung um mindestens die MID ohne anschließende Verbesserung zu einer Veränderung zum Ausgangswert < MID oder eine Verschlechterung um mindestens die MID und keine nachfolgenden Werte mehr. Die Patienten ohne dauerhafte Verschlechterung werden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Zudem werden Patienten ohne Daten zu einem Erhebungszeitpunkt zu Studienbeginn zensiert. Bei Versterben ohne vorherige dauerhafte Verschlechterung werden die Patienten zum Todeszeitpunkt zensiert. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten der Teilpopulation PD-L1 < 50 % nach dem ITT-Prinzip ein. **Sensitivitätsanalysen** • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm bzw. 30 mm für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems (validierte MID) • Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) (siehe auch Anhang 4-G) • Änderung zu Studienbeginn (MMRM): siehe Anhang 4-G **Zusatzanalyse** • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert um 0,08 Einheiten (validierte MID)

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CA209-9LA	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der LCSS ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Berücksichtigungsanteile des LCSS-Fragebogens sind in Tabelle 4-28 beschrieben.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				**pCT**				**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
LCSS	**N[1]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[2]**	**N[1]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[2]**	**HR (95 %-KI) p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
Symptombelastung	262	60 (22,9%)	202 (77,1%)	N.A. (15,05; N.A.)	235	60 (25,5%)	175 (74,5%)	14,42 (9,46; N.A.)	0,473 (0,321; 0,697) 0,0002	N.A.
Aktivitätsbeeinträchtigung	262	73 (27,9%)	189 (72,1%)	17,51 (16,53; N.A.)	235	60 (25,5%)	175 (74,5%)	N.A. (10,02; N.A.)	0,695 (0,486; 0,992) 0,0453	N.A.
allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	262	62 (23,7%)	200 (76,3%)	21,65 (17,51; N.A.)	235	58 (24,7%)	177 (75,3%)	16,20 (11,63; N.A.)	0,583 (0,399; 0,853) 0,0054	5,45
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	262	59 (22,5%)	203 (77,5%)	N.A. (17,51; N.A.)	235	48 (20,4%)	187 (79,6%)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,697 (0,466; 1,043) 0,0796	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie

(1) Anzahl der randomisierten Patienten.

(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS zeigte sich in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) für alle drei einzelnen Skalen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie:

- Symptombelastung 0,47 (95 %-KI: 0,32; 0,70), p = 0,0002,
- Aktivitätsbeeinträchtigung 0,70 (95 %-KI: 0,49; 0,99), p = 0,0453,
- allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,58 (95 %-KI: 0,40; 0,85), p = 0,0054.

Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität um 30 % bis 53 % durch Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie (Tabelle 4-37). Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität um 5,45 Monate länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe sowie für die beiden anderen Skalen noch nicht erreicht. Für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems zeigte sich ein Trend zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-37).

In der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm bzw. 30 mm (Index-Wert) wird der statistisch signifikante Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie für alle drei Skalen (Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität) bestätigt. Zudem zeigte sich in dieser Sensitivitätsanalyse auch für den Indexwert der drei Lebensqualitätsitems ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-38).

In der Sensitivitätsanalyse des zeitlichen Verlaufs der Änderung zu Studienbeginn (MMRM) zeigte sich für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ab Woche 9 (außer zur Woche 36) und unter platinbasierter Chemotherapie ab Woche 12 (außer zur Woche 24) eine Verbesserung über die Zeit (siehe Anhang 4-G).

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für die Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 mm bzw. 30 mm (Index-Wert) (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				**pCT**				**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
LCSS	**N[1]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[2]**	**N[1]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[2]**	**HR (95 %-KI) p-Wert[3]**	**AD in Monaten**
Symptombelastung	262	77 (29,4%)	185 (70,6%)	16,92 (13,83; N.A.)	235	75 (31,9%)	160 (68,1%)	13,08 (6,47; N.A.)	0,522 (0,372; 0,733) 0,0002	3,84
Aktivitätsbeeinträchtigung	262	88 (33,6%)	174 (66,4%)	17,02 (14,62; 21,65)	235	77 (32,8%)	158 (67,2%)	10,51 (7,20; 17,84)	0,671 (0,486; 0,927) 0,0155	6,51
allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	262	79 (30,2%)	183 (69,8%)	17,51 (14,92; 21,65)	235	66 (28,1%)	169 (71,9%)	12,55 (10,64; N.A.)	0,614 (0,433; 0,871) 0,0063	4,96
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	262	83 (31,7%)	179 (68,3%)	17,31 (14,78; N.A.)	235	68 (28,9%)	167 (71,1%)	17,84 (7,23; N.A.)	0,688 (0,490; 0,967) 0,0312	-0,53

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie

(1) Anzahl der randomisierten Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

Zusatzanalyse: Generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert

Die Berücksichtigungsanteile des EQ-5D-Fragebogens sind in Tabelle 4-33 beschrieben.

Tabelle 4-39: Zusatzanalyse zum Endpunkt Lebensqualität: Ergebnisse für generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert aus CA209-9LA – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				**pCT**				**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
EQ-5D	**N[(1)]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[(2)]**	**N[(1)]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Verschlechterung in Monaten (95 %-KI)[(2)]**	**HR (95 %-KI) p-Wert[(3)]**	**AD in Monaten**
EQ-5D-Index-Wert (utility score)	262	99 (37,8%)	163 (62,2%)	16,82 (14,78; 19,81)	235	105 (44,7%)	130 (55,3%)	10,15 (8,02; 12,98)	0,569 (0,429; 0,755) <0,0001	6,67

AD = Absolute Differenz; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie

(1) Anzahl der randomisierten Patienten.
(2) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(3) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

Die Zusatzanalyse zur generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert untermauert für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS: Auch für die generische Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert zeigte sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: HR Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie: 0,57 (95 %-KI: 0,43; 0,76), p < 0,0001. Dies bedeutet eine Reduktion des Risikos für die dauerhafte Verschlechterung der generischen Lebensqualität um 43 % durch Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie (Tabelle 4-39).

4.3.1.3.1.5 Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-9LA	Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE): Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. Bei Versterben ohne UE werden die Patienten zum Todeszeitpunkt zensiert. **Hauptanalyse** Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung. Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt: • Jegliches UE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation. • UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) • Schwerwiegendes UE (SUE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis - zum Tod führte - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch absichtliche Überdosierung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde.

Studie	Operationalisierung
	SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen. • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Der Therapieabbruch ist im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm als Therapieabbruch aller Wirkstoffe definiert (primäre Definition), da das Therapieprinzip der Immunonkologie weitergeführt wird, wenn die Therapie mit nur einem der beiden Immunonkologika (Ipilimumab) oder nur mit platinbasierter Chemotherapie abgebrochen wird. Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 22.1. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen. Die Analyse bezieht alle Patienten der Teilpopulation PD-L1 < 50 % ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde für die Analyse eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle Preferred Terms, die Progress oder Metastase oder NSCLC enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Fortschreiten des NSCLC zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Folgende Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des NSCLC darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt: ○ Malignant neoplasm progression (Progression einer bösartigen Neubildung) ○ Metastases to kidney (Nierenmetastasen) ○ Metastases to meninges (Hirnhautmetastasen) ○ Lymphangiosis carcinomatosa (Lymphangiosis carcinomatosa) ○ Metastases to bone (Knochenmetastasen) ○ Metastases to central nervous system (Metastasen im Zentralnervensystem) ○ Metastases to spine (Wirbelsäulenmetastasen) ○ Non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalysen • Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung für Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition): Im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm war der Abbruch so definiert, dass mindestens einer der Wirkstoffe abgebrochen werden musste (sekundäre Definition). • Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress): Jegliches UE, Grad ≥ 3, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE (primäre und sekundäre Definition) **Zusatzanalyse** • Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE (Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) **Weitere Analysen** • UE von besonderem Interesse (AESI): spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE) und weitere UE von besonderem Interesse (OESI): siehe Anhang 4-G • UE auf SOC/PT-Ebene (inkl. Progress): siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Studie CA209-9LA	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Jegliches UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE Grad ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Spezifische immunvermittelte UE (imUE)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Spezifische UE (select UE)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Weitere UE von besonderem Interesse (OESI)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
UE auf SOC/PT-Ebene	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PT = Preferred Terms; SOC = System Organ Class; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)						

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z.B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der All treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: Teilpopulation PD-L1 < 50 %: 487/497 (98,0 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm deutlich länger als im Vergleichstherapie-Arm. Teilpopulation PD-L1 < 50 %: Median 5,6 Monate vs. 2,4 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit (jegliches UE, UE Grad ≥ 3, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE) bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (AESI; spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse (OESI)) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils als hoch eingestuft.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				**pCT**				**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**		
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR[(1)] (95 %-KI)**	**p-Wert[(2)]**	**AD in Monaten**
Jegliches UE	260	259 (99,6)	1 (0,4)	0,13 (0,13; 0,23)	227	222 (97,8)	5 (2,2)	0,20 (0,13; 0,30)	1,19 (0,99; 1,42)	0,0606	-0,07
UE Grad ≥ 3	260	201 (77,3)	59 (22,7)	2,83 (1,94; 3,45)	227	140 (61,7)	87 (38,3)	3,71 (2,76; 5,59)	1,27 (1,02; 1,58)	0,0314	-0,88
schwerwiegende UE	260	169 (65,0)	91 (35,0)	5,09 (3,55; 7,26)	227	98 (43,2)	129 (56,8)	11,17 (6,80; N.A.)	1,52 (1,18; 1,95)	0,0010	-6,08
Therapieabbruch wegen UE (primäre Definition)[(3)]	260	67 (25,8)	193 (74,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	227	32 (14,1)	195 (85,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,528 (0,998; 2,337)	0,0491	N.A.

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				pCT				Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT		
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR(1) (95 %-KI)**	**p-Wert(2)**	**AD in Monaten**

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; pCT = platinbasierte Chemotherapie; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Cox-Modell.
(2) Log-rank Test.
(3) Therapieabbruch aller Wirkstoffe im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % für jegliche UE und Therapieabbruch wegen UE (primäre Definition) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie (HR Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie: 1,19 (95 %-KI: 0,99; 1,42) bzw. 1,528 (95 %-KI: 0,998; 2,337)). Für diese Analyse zeigten sich für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (HR 1,27 (95 %-KI: 1,02; 1,58) bzw. 1,52 (95 %-KI: 1,18; 1,95)) (Tabelle 4-42).

Dagegen zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % für UE Grad ≥ 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-44). Für die übrigen UE waren die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse und der Hauptanalyse konsistent. Darüber hinaus zeigte sich für Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) in beiden Sensitivitätsanalysen der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (ohne bzw. inkl. Progress) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-43; Tabelle 4-44).

Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE wurde in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm der Studie CA209-9LA nicht erreicht (Tabelle 4-42). Hingegen betrug die Beobachtungsdauer im Median 14,09 Monate, im Mittel 12,9 Monate und erreichte maximal 27,2 Monate (Tabelle 4-15). Folglich können die Patienten trotz der unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie auftretenden UE eine relativ lange Zeit behandelt werden.

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 1: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				**pCT**				**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**		
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR[(1)] (95 %-KI)**	**p-Wert[(2)]**	**AD in Monaten**
Therapieabbruch wegen UE (sekundäre Definition)[(3)]	260	82 (31,5)	178 (68,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	227	32 (14,1)	195 (85,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,98 (1,31; 2,99)	0,0009	N.A.

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; NSCLC = nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; pCT = platinbasierte Chemotherapie; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Cox-Modell.
(2) Log-rank Test.
(3) Therapieabbruch mindestens eines Wirkstoffes im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse 2: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT				**pCT**				**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**		
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR[(1)] (95 %-KI)**	**p-Wert[(2)]**	**AD in Monaten**
Jegliches UE	260	260 (100,0)	0 (0,0)	0,13 (0,13; 0,23)	227	222 (97,8)	5 (2,2)	0,20 (0,13; 0,30)	1,19 (1,00; 1,43)	0,0534	-0,07
UE Grad ≥ 3	260	213 (81,9)	47 (18,1)	2,46 (1,71; 3,42)	227	155 (68,3)	72 (31,7)	3,45 (2,76; 4,21)	1,21 (0,98; 1,49)	0,0724	-0,99
schwer-wiegende UE	260	188 (72,3)	72 (27,7)	4,73 (3,45; 5,52)	227	121 (53,3)	106 (46,7)	6,05 (4,90; 9,46)	1,36 (1,08; 1,71)	0,0080	-1,32
Therapie-abbruch wegen UE (primäre Definition)[(3)]	260	76 (29,2)	184 (70,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	227	43 (18,9)	184 (81,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,26 (0,87; 1,84)	0,2238	N.A.
Therapie-abbruch wegen UE (sekundäre Definition)[(4)]	260	91 (35,0)	169 (65,0)	N.A. (14,78; N.A.)	227	43 (18,9)	184 (81,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,61 (1,11; 2,32)	0,0104	N.A.

AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Cox-Modell.
(2) Log-rank Test.
(3) Therapieabbruch aller Wirkstoffe im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm
(4) Therapieabbruch mindestens eines Wirkstoffes im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Abbildung 5: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %, Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie)

Abbildung 6: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %, platinbasierte Chemotherapie)

Unter der Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie war für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % der Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch wegen UE größer als unter platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-42). Diese Patienten hatten jedoch trotzdem die Chance auf ein langes Ansprechen. Dies zeigt sich sehr eindrücklich in der Zusatzanalyse der Dauer des Ansprechens für Patienten mit Therapieabbruch wegen UE. Somit können auch diese Patienten insgesamt lange profitieren, ohne eine weitere antineoplastische Therapie mit neuen unerwünschten Ereignissen zu benötigen (Abbildung 5; Abbildung 6).

Weitere Analysen: UE auf SOC/PT-Ebene sowie zu UE von besonderem Interesse (AESI)

Die weiteren Analysen zu UE von besonderem Interesse (AESI) sowie zu UE auf SOC/PT-Ebene (siehe Abschnitt 4.2.5.4) werden im Anhang 4-G dargestellt. Die Einordnung von und der Umgang mit UE ist in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.

UE von besonderem Interesse (AESI)

Erwartungsgemäß traten spezifische UE (select UE), spezifische immunvermittelte UE (imUE) und weitere UE von besonderem Interesse (OESI) vor allem bei Behandlung mit Immuntherapeutika auf, wobei OESI nur bei 3,1 % der Patienten in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vorkamen.

Für die gesamte Studienpopulation von CA209-9LA wurden diese UE genauer analysiert: Die meisten spezifischen UE, imUE und OESI unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie waren jedoch vom Grad 1 oder 2 (außer einige wenige imUE-Kategorien (Hepatitis, Hypophysitis, Diarrhö/Kolitis) und eine einzige OESI-Kategorie (Pankreatitis), in der die meisten Ereignisse vom Grad 3-4 waren). Unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie auftretende, spezifische UE (select UE) und imUE – einschließlich der Grade 3 und 4 – waren mit den etablierten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement gut behandelbar. Mit Ausnahme der endokrinen UE waren die meisten im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden spezifischen UE und imUE zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 9. März 2020 reversibel; die mediane Zeit bis zum Abklingen der UE reichte von 0,14 bis 10,14 Wochen für diese spezifischen UE und von 0,14 bis 15 Wochen für diese imUE. Einige endokrine UE wurden aufgrund der anhaltenden Notwendigkeit einer Hormonersatztherapie noch nicht als abgeklungen betrachtet.

UE auf SOC/PT-Ebene

Erwartungsgemäß traten einzelne UE nach SOC bzw. nach PT häufiger unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und andere UE nach SOC bzw. nach PT häufiger unter der platinbasierten Chemotherapie auf. Dieses ist größtenteils im Einklang mit dem unterschiedlichen Wirkmechanismus der beiden Kombinationstherapien und spiegelt das spezifische Nebenwirkungsspektrum der einzelnen Kombinationen wider.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – CA209-9LA

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

[16] unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teilpopulation PD-L1 < 50 %

Endpunkte Studie CA209-9LA	**Altersgruppe I**	**Altersgruppe II**	**Altersgruppe III**	**Altersgruppe IV**[1]	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Performance Status**	**Tumorhistologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheitsstadium**	**Hirnmetastasen**	**Lebermetastasen**	**Knochenmetastasen**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status**	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
Endpunkt Mortalität																					
Gesamtüberleben	●[2]	●[2]	●[2]	n.d.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○

Endpunkte Studie CA209-9LA	**Altersgruppe I**	**Altersgruppe II**	**Altersgruppe III**	**Altersgruppe IV**[1]	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Performance Status**	**Tumorhistologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheitsstadium**	**Hirnmetastasen**	**Lebermetastasen**	**Knochenmetastasen**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status**	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS																					
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Appetitlosigkeit	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Fatigue	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Husten	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dyspnoe	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Blutiger Auswurf	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schmerz	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS																					
EQ-5D-VAS	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS																					
Index-Wert der drei Lebens-qualitätsitems	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Symptombelastung	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aktivitätsbeeinträchtigung	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkte Studie CA209-9LA	**Altersgruppe I**	**Altersgruppe II**	**Altersgruppe III**	**Altersgruppe IV**(1)	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Performance Status**	**Tumorhistologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheitsstadium**	**Hirnmetastasen**	**Lebermetastasen**	**Knochenmetastasen**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status**	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunkte Verträglichkeit – UE-Hauptkategorien																					
Jegliches UE	●(2)	●(2)	●(2)	n.d.	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Grad ≥ 3	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Abbruch wegen UE	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

● = Gemäß Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse; ○ = Für das vorliegende Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse; AESI = adverse event(s) of special interest; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - visueller Analogskalenwert; IRT = Interactive Response Technology; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TMB = Tumormutationslast; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)

(1) Für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe IV sind in der Subgruppe ≥ 85 Jahre weniger als 10 Patienten. Daher werden für dieses Subgruppenmerkmal keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

(2) Das gemäß Studienprotokoll definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. ≥ 65 – < 75 vs. ≥ 75 – < 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I bis IV.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-46 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-46: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-9LA und alle Effektmodifikatoren (Teilpopulation PD-L1 < 50 %; 1. Teil)

Endpunkte[1] Studie CA209-9LA	**Alters-gruppe I**	**Alters-gruppe II**	**Alters-gruppe III**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Perfor-mance Status**	**Tumor-histologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheits-stadium**
Endpunkt Mortalität										
Gesamtüberleben	0,8834	**0,0035***	**0,0017***	0,3061	0,0583	0,2103	0,0727	0,8934	0,0718	0,2505
Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS[2]										
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	0,2862	0,5578	0,8101	0,8678	0,7242	0,6911	0,9299	0,1726	0,3027	0,1573
Appetitlosigkeit	0,7431	0,9589	0,9656	0,8086	0,1355	0,1841	0,3275	0,2204	0,9909	0,0707
Fatigue	0,8314	0,9053	0,8014	0,8171	0,4372	0,2625	0,7776	0,7181	0,8727	0,7041
Husten	0,1099	0,2543	0,3466	0,7515	0,8181	0,8588	0,9323	0,3687	0,1447	0,3136
Dyspnoe	0,2246	0,5425	0,9814	0,8186	0,8320	0,6152	0,0623	0,3853	0,1443	0,5356
Blutiger Auswurf	0,9574	0,9061	0,6840	0,6764	0,9861	0,9996	0,6570	0,9643	0,9883	0,8910
Schmerz	0,1274	0,0613	0,1914	0,2376	0,3114	0,5367	0,7229	0,2154	0,8854	0,2651
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS[3]										
EQ-5D-VAS	0,4394	0,4790	0,5214	0,5279	0,1268	0,4348	0,4660	0,5428	0,4824	0,0949
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS[4]										
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems	0,6829	0,9128	0,8693	0,7731	0,1997	0,4577	0,3165	0,0766	0,3021	0,1384
Symptombelastung	0,6061	0,8004	0,5394	0,5359	0,9799	0,3407	0,6342	0,1879	0,0631	**0,0072***

Endpunkte(1) Studie CA209-9LA	**Alters-gruppe I**	**Alters-gruppe II**	**Alters-gruppe III**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Perfor-mance Status**	**Tumor-histologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheits-stadium**
Aktivitäts-beeinträchtigung	0,8687	0,5868	0,3414	0,8391	0,2672	0,4924	0,8001	0,1139	0,7231	0,9489
Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	0,9004	0,9606	0,9790	0,5463	0,9176	0,7084	0,9860	0,1190	0,4573	0,4686
Endpunkte Verträglichkeit(5) – UE-Hauptkategorien										
Jegliches UE	0,9227	0,4901	0,3347	0,6610	0,0602	0,1019	0,9441	0,1006	0,8613	0,3594
UE Grad ≥ 3	0,9117	0,0987	**0,0493***	0,3548	0,8539	0,8927	0,7622	0,9756	0,7831	0,0915
SUE	0,4154	0,4915	0,3596	0,6393	0,1833	0,2524	0,9438	0,5603	0,6627	**0,0459***
Abbruch wegen UE	0,3350	**0,0378***	0,0528	0,3962	0,5083	0,8334	0,2082	0,5826	0,9063	0,7381

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - visueller Analogskalenwert; IRT = Interactive Response Technology; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TMB = Tumormutationslast; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)

(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und **fett** markiert (Beleg für eine Interaktion).
(2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm (gemeinsame Zeitpunkte)
(3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm (gemeinsame Zeitpunkte)
(4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 45 mm (gemeinsame Zeitpunkte)
(5) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

Tabelle 4-47: Ergebnis des Interaktionstermes der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-9LA und alle Effektmodifikatoren (Teilpopulation PD-L1 < 50 %; 2. Teil)

Endpunkte[1] Studie CA209-9LA	**Hirn-metastasen**	**Leber-metastasen**	**Knochen-metastasen**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status**	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
Endpunkt Mortalität										
Gesamtüberleben	**0,0353***	**0,0060***	0,3486	0,9947	0,0998	0,3658	0,3003	0,2765	0,9620	0,9703
Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS[2]										
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome	0,0826	0,2061	0,7930	0,3619	0,1200	0,2714	0,3599	0,9010	0,1283	0,4113
Appetitlosigkeit	0,7290	0,8534	0,1756	0,3561	0,2831	0,6569	0,4770	0,5979	0,5825	0,1442
Fatigue	0,5986	0,3817	0,6859	0,3591	0,1168	0,6267	0,1517	0,4221	0,0609	0,7866
Husten	0,4767	0,3317	0,3982	0,4763	0,1014	0,6052	0,6491	0,4023	0,4798	0,5729
Dyspnoe	0,5162	0,1085	0,7734	0,2322	0,1094	0,4685	0,3903	0,2020	0,9356	0,6960
Blutiger Auswurf	0,9891	0,3575	0,4766	0,3910	0,2671	0,2632	0,1378	0,3580	0,0978	0,9971
Schmerz	0,9067	0,0556	0,9994	0,8389	0,0752	0,4649	0,4345	0,4372	0,3274	0,0996
Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS[3]										
EQ-5D-VAS	0,9936	0,1266	0,9068	0,8002	0,2847	0,8161	0,7854	0,4628	0,6660	0,2925
Endpunkte gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS[4]										
Index-Wert der drei Lebens-qualitätsitems	0,9539	0,5969	0,3853	0,9104	0,7785	0,2316	0,3414	0,7736	0,1793	0,2107
Symptombelastung	0,6001	0,2879	0,2653	0,4952	0,2582	0,8721	0,9938	0,9339	0,4028	0,4513

Endpunkte(1) Studie CA209-9LA	**Hirn-metastasen**	**Leber-metastasen**	**Knochen-metastasen**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status**	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
Aktivitätsbeeinträch-tigung	0,7174	0,8165	0,9843	0,8089	0,9181	0,4986	0,6842	0,4845	0,2301	0,2957
Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	0,6473	0,7955	0,9501	0,9946	0,1150	0,1515	0,0741	0,2135	0,2650	0,2798
Endpunkte Verträglichkeit(5) – UE-Hauptkategorien										
Jegliches UE	0,5449	0,1386	0,3933	0,9072	0,7093	0,2477	0,2906	0,7323	0,5415	0,2476
UE Grad ≥ 3	0,2995	0,6710	0,3011	0,8713	0,1094	0,8447	0,9383	0,7946	0,8402	0,7300
SUE	0,1393	0,9887	0,8200	0,9085	0,0789	0,1470	0,4060	0,7763	0,8172	0,2522
Abbruch wegen UE	0,4771	0,5941	0,1191	0,9568	0,3510	0,4816	0,2121	0,0715	0,4019	0,3520

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - visueller Analogskalenwert; IRT = Interactive Response Technology; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TMB = Tumormutationslast; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)

(1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und **fett** markiert (Beleg für eine Interaktion).
(2) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm (gemeinsame Zeitpunkte)
(3) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm (gemeinsame Zeitpunkte)
(4) Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 45 mm (gemeinsame Zeitpunkte)
(5) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen

Die Tabelle 4-4 und die vorhergehenden Tabellen geben eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der gemäß Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen.

Die Methodik zur Subgruppenanalyse ist beschrieben in Abschnitt 4.2.5.5; im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse dargestellt.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegt nur eine RCT (CA209-9LA) zum direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie versus platinbasierter Chemotherapie vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für alle relevanten Endpunkte werden die Interaktions-p-Werte aller Tests der Subgruppenanalysen dargestellt. Ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 (Beleg für eine Effektmodifikation) werden anschließend wie in Abschnitt

4.2.5.5 beschrieben tabellarisch dargestellt. Alle Subgruppenanalysen inkl. derjenigen ohne Beleg für eine Effektmodifikation sowie die Subgruppenanalysen für weitere Endpunkte sind in Anhang 4-G hinterlegt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-9LA – (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			**pCT**			**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
Gesamtüberleben (OS) Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)[1] p-Wert[2]**	**p-Wert des Interaktions-tests[3]**
Alle Patienten	262	137 (52,3)	16,16 (13,77; 20,53)	235	167 (71,1)	10,25 (8,67; 12,22)	0,61 (0,49; 0,77) <0,0001	
Altersgruppe II								0,0035*
< 65 Jahre	125	66 (52,8)	15,57 (13,40; N.A.)	124	89 (71,8)	10,66 (7,92; 13,54)	0,60 (0,43; 0,82) 0,0013	
≥ 65 − < 75 Jahre	110	50 (45,5)	20,53 (14,69; N.A.)	90	66 (73,3)	8,84 (7,39; 12,06)	0,49 (0,34; 0,71) <0,0001	
≥ 75 − < 85 Jahre	27	21 (77,8)	6,70 (3,25; 14,46)	20	11 (55,0)	14,42 (7,06; N.A.)	1,81 (0,87; 3,77) 0,1074	
Altersgruppe III								0,0017*
< 75 Jahre	235	116 (49,4)	17,22 (14,03; N.A.)	214	155 (72,4)	9,74 (8,15; 11,53)	0,54 (0,43; 0,69) <0,0001	
≥ 75 Jahre	27	21 (77,8)	6,70 (3,25; 14,46)	21	12 (57,1)	14,42 (7,06; N.A.)	1,71 (0,84; 3,49) 0,1349	

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
Gesamtüberleben (OS) **Subgruppen**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)(1)** **p-Wert(2)**	**p-Wert des Interaktions-tests(3)**
Hirnmetastasen								0,0353*
ja	45	20 (44,4)	N.A. (12,39; N.A.)	35	29 (82,9)	7,82 (5,26; 10,74)	0,35 (0,19; 0,61) 0,0002	
nein	217	117 (53,9)	15,44 (13,67; 20,53)	200	138 (69,0)	10,73 (8,97; 13,08)	0,68 (0,53; 0,87) 0,0022	
Lebermetastasen								0,0060*
ja	45	38 (84,4)	8,51 (4,96; 11,47)	57	45 (78,9)	7,39 (6,21; 10,87)	1,10 (0,72; 1,70) 0,6558	
nein	217	99 (45,6)	N.A. (15,57; N.A.)	178	122 (68,5)	10,96 (9,46; 13,54)	0,54 (0,42; 0,71) <0,0001	

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; Mut/MB = Mutationen pro Megabase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; pCT = platinbasierte Chemotherapie; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; TMB = Tumormutationslast

(1) Cox-Modell.
(2) Log-rank Test.
(3) Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

Fazit Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – Teilpopulation PD-L1 < 50 %

Für die Subgruppenanalysen nach Altersgruppe II, Altersgruppe III, Hirnmetastasen und Lebermetastasen ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe II und III waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: für die Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 - < 75 Jahre (Subgruppenmerkmal: Altersgruppe II) sowie < 75 Jahre (Altersgruppe III) waren sie gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppen ≥ 75 - < 85 Jahre (Altersgruppe II) und ≥ 75 Jahre (Altersgruppe III) nicht. Jedoch waren die Patientenzahlen in den letztgenannten Subgruppen klein und die Effekte erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. Zudem zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe I (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) kein Beleg für eine Effektmodifikation. Daher wurden die Subgruppeneffekte als zufällig angesehen.

Für das Subgruppenmerkmal Hirnmetastasen waren die Effektschätzer der Subgruppen gleichgerichtet und zeigten sich konsistent zur Gesamtanalyse. Für das Subgruppenmerkmal Lebermetastasen waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: für die Subgruppe nein war er gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe ja nicht. Jedoch erwies sich der Effekt in der letztgenannten Subgruppe als statistisch nicht signifikant. Die drei untersuchten Metastasenlokalisationen der CA209-9LA (Hirn, Knochen und Leber) sollten bzgl. ihrer Subgruppenergebnisse zudem in ihrer Gesamtheit betrachtet werden. Es zeigten sich gleichgerichtete Effekte bei den Hirnmetastasen und kein Beleg für eine Effektmodifikation bei den Knochenmetastasen: Die anderen beiden untersuchten Metastasenlokalisationen zeigten somit konsistente Effekte zur Gesamtanalyse. Der Subgruppeneffekt bei Lebermetastasen ist als zufällig anzusehen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS

Fazit Endpunkt Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Für die Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Fazit Endpunkt EQ-5D-VAS (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Für die Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Endpunkte Lebensqualität

Fazit Endpunkt Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems gemäß LCSS (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Für die Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit

Fazit Endpunkt jegliches UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Für die Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad ≥ 3 ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			**pCT**			**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
UE Grad ≥ 3 Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)(1) p-Wert(2)**	**p-Wert des Interaktions-tests(3)**
Alle Patienten	260	201 (77,3)	2,83 (1,94; 3,45)	227	140 (61,7)	3,71 (2,76; 5,59)	1,27 (1,02; 1,58) 0,0314	
Altersgruppe III								0,0493*
< 75 Jahre	233	179 (76,8)	2,96 (1,97; 3,68)	206	129 (62,6)	3,52 (2,76; 4,83)	1,18 (0,94; 1,48) 0,1528	
≥ 75 Jahre	27	22 (81,5)	2,04 (0,95; 3,55)	21	11 (52,4)	8,77 (2,00; N.A.)	2,69 (1,29; 5,64) 0,0063	

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; Mut/MB = Mutationen pro Megabase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); pCT = platinbasierte Chemotherapie; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; TMB= Tumormutationslast; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Cox-Modell.

(2) Log-rank Test.

(3) Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

Fazit Endpunkt UE Grad ≥ 3 (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe III ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe III waren die Effektschätzer der Subgruppen gleichgerichtet. Die Subgruppe ≥ 75 Jahre war konsistent zur Gesamtanalyse, wohingegen für die Subgruppe < 75 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auftrat. In der Subgruppe ≥ 75 Jahre waren die Patientenzahlen klein. Zudem zeigte sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Altersgruppe II (< 65 Jahre vs. ≥ 65 - < 75 Jahre vs. ≥ 75 - < 85 Jahre) kein Beleg für eine Effektmodifikation.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			**pCT**			**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
SUE Subgruppen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)(1) p-Wert(2)**	**p-Wert des Interaktions-tests(3)**
Alle Patienten	260	169 (65,0)	5,09 (3,55; 7,26)	227	98 (43,2)	11,17 (6,80; N.A.)	1,52 (1,18; 1,95) 0,0010	
Krankheitsstadium								0,0459*
Stadium IV	241	156 (64,7)	5,22 (3,78; 7,33)	214	87 (40,7)	14,03 (7,13; N.A.)	1,62 (1,25; 2,11) 0,0003	
rezidivierte bis metastasierte Erkrankung	19	13 (68,4)	2,33 (1,35; 13,63)	13	11 (84,6)	3,55 (0,36; 6,21)	0,72 (0,31; 1,64) 0,4262	

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; Mut/MB = Mutationen pro Megabase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); pCT = platinbasierte Chemotherapie; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; SUE = schwerwiegendes UE; TMB= Tumormutationslast; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Cox-Modell.

(2) Log-rank Test.

(3) Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

Fazit Endpunkt SUE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Für die Subgruppenanalyse nach Krankheitsstadium ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Krankheitsstadium waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: für die Subgruppe Stadium IV war er gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe rezidivierte bis metastasierte Erkrankung nicht. Jedoch erwies sich der Effekt in der Subgruppe rezidivierte bis metastasierte Erkrankung als statistisch nicht signifikant und die Patientenzahlen war klein.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			**pCT**			**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
Therapieabbruch wegen UE **Subgruppen**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**HR (95 %-KI)(1)** **p-Wert(2)**	**p-Wert des Interaktions-tests(3)**
Alle Patienten	260	67 (25,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	227	32 (14,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,528 (0,998; 2,337) 0,0491	
Altersgruppe II								0,0378*
< 65 Jahre	124	26 (21,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	120	10 (8,3)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,92 (0,92; 4,01) 0,0785	
≥ 65 − < 75 Jahre	109	27 (24,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	86	19 (22,1)	N.A. (9,07; N.A.)	0,88 (0,49; 1,60) 0,6881	
≥ 75 − < 85 Jahre	27	14 (51,9)	5,55 (2,53; N.A.)	20	3 (15,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,67 (1,34; 16,32) 0,0079	

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des NSCLC repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; KI = Konfidenzintervall; Mut/MB = Mutationen pro Megabase; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; N.M.E = nicht sinnvoll schätzbar; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); pCT = platinbasierte Chemotherapie; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; TMB= Tumormutationslast; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Cox-Modell.

(2) Log-rank Test.

(3) Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe II ergab sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Interaktion.

Für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe II waren die Effektschätzer der Subgruppen nicht gleichgerichtet: für die Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 75 - < 85 Jahre war er gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe ≥ 65 - < 75 Jahre nicht. Jedoch erwiesen sich die Effekte in den Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 - < 75 Jahre als statistisch nicht signifikant. In der Subgruppe ≥ 75- < 85 Jahre waren die Patientenzahlen klein. Zudem zeigte sich für die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Altersgruppe III (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) kein Beleg für eine Effektmodifikation.

Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie CA209-9LA

- Studienberichte (37, 38))
- Studienregistereinträge (34-36)
- Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (s. Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie Anhang 4-G)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	Ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	Nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Patientengruppe PD-L1 < 50 %

Für den direkten Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed sowie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel) konnte die RCT CA209-9LA identifiziert werden. Daher wählt BMS aus der ZVT-Auswahl platinbasierte Chemotherapie als ZVT für die Patientengruppe PD-L1 < 50 %. Laut G-BA Beratungsgespräch handelt es sich bei den Therapieoptionen der ZVT um „oder“-Verknüpfungen, wodurch die Gleichwertigkeit der beiden Platinkomponenten Cis- und Carboplatin im Rahmen eines platinbasierten Chemotherapieregimes bestätigt wird. Zudem sind gemäß G-BA Beratungsgespräch neben einem einzelnen platinbasierten Chemotherapieregime auch mehrere platinbasierte Chemotherapieregime gemeinsam, die übergeordnet zusammengefasst als platinbasierte Chemotherapie bezeichnet werden, als Vergleichstherapie möglich (1). In der Studie CA209-9LA legte der Prüfarzt vor Randomisierung für die platinbasierte Chemotherapie das spezifische Regime inklusive der Platin-Komponente fest. Bei dieser Auswahl zwischen Cis- und Carboplatin berücksichtigte der Prüfarzt entsprechend der ärztlichen Routine in der Praxis (6, 7) im jeweiligen Fall auch das Toxizitätsprofil und die Komorbiditäten. Bezüglich der Auswahl der Platin-Komponente ist die Studie CA209-9LA somit im Einklang mit den Vorgaben zum Off-Label-Use von Carboplatin bei NSCLC (2). Zusammenfassend entspricht die Vergleichstherapie der RCT CA209-9LA somit einer der vom G-BA festgelegten ZVT-Alternativen.

CA209-9LA ist eine multizentrische, internationale RCT, deren Ergebnisse gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können: Die Studie wurde u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 68 % der Gesamtpopulation bzw. der Teilpopulation PD-L1 < 50 %), und ca. 89 % bzw. 88 % zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die vorliegende Studie CA209-9LA entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO (43). Sie wird somit für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie herangezogen.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde als niedrig eingestuft.

Darüber hinaus war die RCT CA209-9LA eine Phase-III-Zulassungsstudie. Gemäß § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV sind für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen (44). Indikationserweiterungen sind prinzipiell vergleichbar zur Erstzulassung. Vor diesem Hintergrund hat die Zulassungsstudie CA209-9LA eine besondere Bedeutung.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studienpopulation von CA209-9LA für die Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen hoch.

Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %

Für die Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % lagen für den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Pembrolizumab als Monotherapie keine direkt vergleichenden Studien vor.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Patientengruppe PD-L1 < 50 %

Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In der RCT CA209-9LA wird Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie direkt mit einer vom G-BA festgelegten ZVT-Alternative, nämlich platinbasierter Chemotherapie, verglichen (s. vorheriger Abschnitt). Die in dieser Studie für die Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Anhand der Ergebnisse der RCT CA209-9LA ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens folgendermaßen zu klassifizieren:

- Für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0{,}05$) als Hinweis.
- Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen ($p \leq 0{,}05$) als Anhaltspunkt.

In Tabelle 4-63 sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie platinbasierte Chemotherapie für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-63: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Patientengruppe PD-L1 < 50 % aus Studie CA209-9LA

Endpunkt RCT	**Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie** **Effektschätzer (95 %-KI)** **p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben	HR = 0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 16,16 vs. 10,25 1-Jahres-Überlebensraten: 63,0 % vs. 44,2 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 4 Skalen[(1)]: • Fatigue: 0,69 (0,49; 0,98), p = 0,0380 • Husten: 0,45 (0,29; 0,70), p = 0,0005 • blutiger Auswurf: 0,26 (0,11; 0,63), p = 0,0028 • Schmerz: 0,57 (0,38; 0,85), p = 0,0053		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: • EQ-5D-VAS: 0,68 (0,51; 0,91), p = 0,0102		Zusatznutzen: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verbesserung der Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei 3 Skalen[(1)]: • Symptombelastung: 0,47 (0,32; 0,70), p = 0,0002 • Aktivitätsbeeinträchtigung: 0,70 (0,49; 0,99), p = 0,0453 • allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0,58 (0,40; 0,85), p = 0,0054		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Jegliches UE	HR = 1,19 (0,99; 1,42) p = 0,0606	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT	**Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie** **Effektschätzer (95 %-KI)** **p-Wert**	**Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage**
UE Grad ≥ 3	HR = 1,27 (1,02; 1,58) p = 0,0314	Schaden: Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 1,52 (1,18; 1,95) p = 0,0010	Schaden: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Therapieabbruch wegen UE	HR = 1,528 (0,998; 2,337) p = 0,0491	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala

(1) Für die anderen Skalen zeigte sich in dieser Analyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % zeigten sich die nachfolgenden Ergebnisse in der Studie CA209-9LA. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (p < 0,0001) mit einem HR von 0,61 (95 %-KI: 0,49; 0,77). Dieses HR bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie um 39 % gegenüber der platinbasierten Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit war unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie mit 16,16 Monaten (95 %-KI: 13,77; 20,53) um 5,91 Monate länger als unter platinbasierter Chemotherapie (10,25 Monate (95 %-KI: 8,67; 12,22)). Auch bei der 1-Jahres-Überlebensrate zeigte sich ein statistisch signifikanter erheblicher Vorteil. Diese war unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (63,0 % (95 %-KI: 56,8 %; 68,5 %)) um rund 43 % höher als unter platinbasierter Chemotherapie (44,2 % (95 %-KI: 37,8 %; 50,5 %)).

Zudem bestätigt sich der Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowohl beim Progressionsfreien Überleben (PFS; HR 0,65 (95 %-KI: 0,53; 0,79)) als auch beim Ansprechen auf die Therapie (objektive Ansprechrate (ORR): 35,1 % vs. 22,1 %; mediane Dauer des Ansprechens (DOR): 10,8 Monate vs. 4,4 Monate; Anteil der Ansprecher, bei denen das Ansprechen nach 1 Jahr noch andauerte: 46 % (95 %-KI: 34 %; 56 %) vs. 20 % (95 %-KI: 10 %; 33 %)) und zeigt eine erhebliche Verbesserung in diesen zentralen Wirksamkeitsendpunkten gegenüber der platinbasierten Chemotherapie.

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie beim Gesamtüberleben**.

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)

Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptome des LCSS um 15 mm zeigte sich in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % für vier der sieben Skalen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: HR Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie:

- Fatigue: 0,69 (95 %-KI: 0,49; 0,98), p = 0,0380,
- Husten: 0,45 (95 %-KI: 0,29; 0,70), p = 0,0005,
- blutiger Auswurf: 0,26 (95 %-KI: 0,11; 0,63), p = 0,0028,
- Schmerz: 0,57 (95 %-KI: 0,38; 0,85), p < 0,0053.

Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome um 31 % bis 74 % gegenüber der platinbasierten Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie um 1,81 bis 5,84 Monate länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe. Für den Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome und die beiden anderen Skalen zeigte sich konsistent hierzu ein Trend zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie.

Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie erhielten, profitierten auch lt. MMRM-Auswertung: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Morbidität gemäß dem Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome über die Zeit (siehe Anhang 4-G).

Die krankheitsbedingten Symptome Husten, Schmerzen und blutiger Auswurf werden als schwerwiegend eingestuft. Denn sowohl Husten und Schmerzen als auch blutiger Auswurf sind für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristische und für die Patienten bedeutsame Symptome. Dieses steht im Einklang mit der Einschätzung des G-BA in der frühen Nutzenbewertung von Ceritinib (4) und der Beschreibung der häufigsten Symptome des Primärtumors in der S3-Leitlinie (5).

Insgesamt ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß LCSS**.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS um 7 mm zeigte sich in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: HR Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie: 0,68 (95 %-KI: 0,51; 0,91), p = 0,0102. Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands um 32 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie um 5,42 Monate länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe.

Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie erhielten, profitierten auch lt. MMRM-Auswertung: Sie zeigten eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS über die Zeit ab Woche 9 (siehe Anhang 4-G).

Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wird als schwerwiegend eingestuft, weil die Ausgangssituation der Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom durch schwerwiegende und für die Patienten bedeutsame Symptome geprägt ist wie insbesondere Husten, Schmerzen, Dyspnoe und blutiger Auswurf. Diese Einstufung steht ebenfalls im Einklang mit der Beschreibung der häufigsten Symptome des Primärtumors in der S3-Leitlinie (5).

Insgesamt ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**.

Verbesserung der Lebensqualität

Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) zeigte sich in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % für alle drei einzelnen Skalen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: HR Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie:

- Symptombelastung 0,47 (95 %-KI: 0,32; 0,70), p = 0,0002,
- Aktivitätsbeeinträchtigung 0,70 (95 %-KI: 0,49; 0,99), p < 0,0453,
- allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,58 (95 %-KI: 0,40; 0,85), p = 0,0054.

Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität um 30 % bis 53 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter

Chemotherapie für die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität um 5,45 Monate länger als in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe sowie für die beiden anderen Skalen noch nicht erreicht. Für den Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems zeigte sich ein Trend zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie.

Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie erhielten, profitierten auch lt. MMRM-Auswertung: Sie zeigten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität gemäß dem Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems über die Zeit ab Woche 9 (außer zur Woche 36) (siehe Anhang 4-G).

Zudem bestätigt sich der Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei der generischen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (HR für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung: 0,57 (95 %-KI: 0,43; 0,76)) und zeigt eine erhebliche Verbesserung gegenüber der platinbasierten Chemotherapie.

Insgesamt ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS**.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % für jegliche UE und Therapieabbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie (HR 1,19 (95 %-KI: 0,99; 1,42) bzw. 1,528 (95 %-KI: 0,998; 2,337)). Für diese Analyse zeigten sich für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (HR 1,27 (95 %-KI: 1,02; 1,58) bzw. 1,52 (95 %-KI: 1,18; 1,95)).

Insgesamt ist für die Verträglichkeit ein **Zusatznutzen für jegliches UE und für Therapieabbruch wegen UE nicht nachgewiesen** und es ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie** mit Ausmaß **gering bei UE Grad ≥ 3** und mit Ausmaß **beträchtlich bei schwerwiegenden UE (SUE)**.

Einordnung von und Umgang mit UE

- Die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % der Studie CA209-9LA war für jegliches UE vergleichbar zwischen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie. Auch für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

- Es gibt in der Studie CA209-9LA keinerlei Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität durch die UE im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie. Vielmehr zeigte sich bei der Lebensqualität in der Studie CA209-9LA ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Tabelle 4-63 und Tabelle 4-39).

- Die Patienten können trotz der unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie auftretenden UE eine relativ lange Zeit behandelt werden (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

- Ein großer Teil der Patienten, der die Therapie wegen UE unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie abbricht, profitiert auch nach Therapieabbruch von einem lang anhaltenden Ansprechen (Abbildung 5).

- Die in der Studie CA209-9LA aufgetretenen UE decken sich mit den bekannten und zu erwartenden Nebenwirkungen der Immunonkologika. Daher sind auch diese entsprechend den in der klinischen Routine seit Langem bewährten Behandlungsalgorithmen der Nebenwirkungen von Nivolumab und Ipilimumab (siehe Fachinformationen (8, 9)) in der Regel gut behandelbar. Dieses wird untermauert durch den Verzicht der EMA, Leitfäden für Ärzte als Teil der Risk-Management-Plan-(RMP-)Materialien zu fordern (45).

- Ein geeignetes Management im Umgang mit UE in der klinischen Praxis (intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose sowie frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann u.U. einen Therapieabbruch wegen UE verhindern und führt zu keiner generellen Einschränkung der Therapie.

- Mit Ausnahme der endokrinen imUE sind die Ereignisse bei schneller und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zumeist reversibel. Die meisten irreversiblen endokrinen UE können mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden (8, 46).

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Es ist schwierig, alleinig aus signifikanten Interaktionstests bei Subgruppenergebnissen Aussagen über den Zusatznutzen abzuleiten. Durch geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppen sinkt die Power der Signifikanztests. Neben dem Interaktionstest sollte somit immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden. Beim Fehlen einer medizinischen oder (patho-)physiologischen Rationale für eine

Effektmodifikation ist daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen und eine getrennte Betrachtung einzelner Subgruppen nicht sachgerecht.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben einzelne Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale (siehe Tabelle 4-46, Tabelle 4-47 und Anhang 4-G), welche vermutlich als Zufallsbefunde anzusehen sind.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der gesamten Teilpopulation PD-L1 < 50 % für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie – Patientengruppe PD-L1 < 50 %

Das metastasierte NSCLC gehört zu den Krebserkrankungen mit sehr ungünstiger Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Zeitraum 1998 – 2017 nur bei 5,1 %. Daher stellen die Verlängerung der Überlebenszeit bei akzeptablen Nebenwirkungen und bei Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und/oder Symptomlast in diesem Anwendungsgebiet wichtige Therapieziele dar (siehe Modul 3).

Aufgrund der trotz neuerer Therapieoptionen weiterhin niedrigen Langzeitüberlebensraten, den limitierten Therapieoptionen und zur adäquaten Berücksichtigung der patientenindividuellen Faktoren besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen für Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne Nachweis bestimmter Treibermutationen in der Erstlinie, verstärkt bei Plattenepithelkarzinom sowie bei Patienten ohne sowie mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (Patientengruppe PD-L1 < 50 %) (siehe Modul 3).

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie kann diesen therapeutischen Bedarf in dieser Population erfüllen, da es nachweislich zu einer erheblichen Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte führt.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie sind folgende Ergebnisse maßgeblich (Tabelle 4-63):

- **Mortalität**
  Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie beim Gesamtüberleben.

- **Morbidität**
  Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS:
  Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie;
  Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS:
  Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie.

- **Lebensqualität**
  Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS.

- **Verträglichkeit**
  Anhaltspunkt für einen größeren Schaden mit Ausmaß gering bei UE Grad ≥ 3 und mit Ausmaß beträchtlich bei SUE.

Für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ergibt sich somit in drei Kategorien laut AM-NutzenV (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich gegenüber platinbasierter Chemotherapie. In der Kategorie Verträglichkeit ergibt sich für zwei der vier Endpunkte ein größerer Schaden, dessen Ausmaß gering bzw. beträchtlich ist.

Der gezeigte Vorteil beim Gesamtüberleben, bei der Morbidität und bei der Lebensqualität wird noch durch weitere Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten unterstützt, die sowohl von Fachgesellschaften als auch von Zulassungsbehörden für die Onkologie akzeptiert und als relevant erachtet werden. Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie erheblich länger (HR 0,65 (95 %-KI: 0,53; 0,79)). Das Ansprechen auf die Therapie war unter Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie stärker (objektive Ansprechrate (ORR) 35,1 % vs. 22,1 %) und hielt erheblich länger an als unter platinbasierter Chemotherapie: Zum einen verlängerte Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) um 6,4 Monate zum vorliegenden Datenschnitt mit einer Nachverfolgung der Patienten von über einem Jahr (10,8 Monate vs. 4,4 Monate). Zum anderen war der Anteil der Ansprecher, bei denen das Ansprechen nach 1 Jahr noch andauerte, mit 46 % (95 %-KI: 34 %; 56 %; vs. 20 % (95 %-KI: 10 %; 33 %)) statistisch signifikant mehr als doppelt so hoch. Die Chance auf Langzeitüberleben wird durch ein starkes und dauerhaftes Ansprechen erhöht, wie die RCT CA209-227 für Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie für die gleiche Patientengruppe bei vergleichsweise längerer Nachbeobachtung gezeigt hat (siehe Modul 3). Ausgehend von den Vorteilen beim Gesamtüberleben und Ansprechen steht mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie somit eine Therapieoption mit der Chance auf Langzeitüberleben zur Verfügung.

Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich der Einordnung des Schadens bei zwei der vier Endpunkten in der Kategorie Verträglichkeit neben der Schwere der Grunderkrankung folgende Aspekte von Bedeutung:

- Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE zeigte sich in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % der Studie CA209-9LA für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

- Die UE beeinträchtigen die Lebensqualität nicht. Vielmehr zeigte sich bei der Lebensqualität in der Studie CA209-9LA ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

- Auch bei Therapieabbruch wegen UE profitieren die meisten Patienten von einem lang anhaltenden Ansprechen.

- Die beobachteten UE sind mit den bewährten Behandlungsalgorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar.

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

In der Gesamtschau wird der Nachteil bei der Verträglichkeit zwar als relevant für die Patienten betrachtet, rechtfertigt jedoch im Vergleich zu den erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, bei schwerwiegenden Symptomen und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum Vorteil beim Gesundheitszustand keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Somit wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung der Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie insgesamt mit dem Ausmaß **„erheblich“** eingestuft. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist **„Hinweis“** aufgrund der hohen Aussagekraft der RCT CA209-9LA mit dem direkten Vergleich vs. eine vom G-BA festgelegten ZVT-Alternative (siehe Abschnitt 4.4.1).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie bei der Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen in der Patientengruppe PD-L1 < 50 %, da es sich gegenüber der ZVT platinbasierte Chemotherapie insgesamt um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens handelt, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verbesserung des Gesundheitszustands durch Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 %

Für die Patientengruppe PD-L1 ≥ 50 % lagen für den Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT Pembrolizumab als Monotherapie keine direkt vergleichenden Studien vor. Daher kann auf der vorliegenden Datenlage kein Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für diese Patientengruppe abgeleitet werden.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation in Erstlinientherapie – Patientengruppe PD-L1 < 50 %	Erheblich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)
ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach

denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

---

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-134, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Wirkstoff Nivolumab, Datum des Gesprächs: 29.07.2020; Niederschrift vom 31.08.2020. 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am 01.08.2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-622/AM-RL-VI-Off-label-2020-08-01.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020. Available from: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib (Ablauf der Befristung) vom 16. März 2017. 2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf.

5. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0 – Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
6. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno Jde C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer. 2016;92:35-40.
7. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binninger A, Spring L, et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. Lung Cancer. 2017;112:216-24.
8. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020. Available from: http://www.fachinfo.de.
9. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2020. Available from: http://www.fachinfo.de.
10. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 22 September 2017; EMA/CHMP/205/95/Rev.5, Oncology Working Party. 2017. Available from: www.ema.europa.eu.
11. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/27994/2008/Rev. 1, Oncology Working Party. 2012. Available from: www.ema.europa.eu.
12. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C, Belani CP, Grunberg SM, et al. Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies. Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale. Cancer. 1994;73(8):2087-98.
13. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Eur J Cancer. 1993;29A Suppl 1:S51-8.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ivacaftor vom 15. November 2012. 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
15. Casañas i Comabella C, Gibbons E, Fitzpatrick R. A STRUCTURED REVIEW OF PATIENT-REPORTED OUTCOME MEASURES (PROMs) FOR LUNG CANCER; PATIENTREPORTED OUTCOME MEASUREMENT GROUP, OXFORD; Report to the Department of Health. 2010. Available from: http://phi.uhce.ox.ac.uk/pdf/CancerReviews/PROMs_Oxford_Lung%20Cancer_012011.pdf.
16. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5(1):70.

17. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. Health Technol Assess. 2014;18(9):1-224.
18. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005;6(2):124-30.
19. Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Smith CT, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2013;17(31).
20. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3(1):30-6.
21. Hollen PJ, Gralla RJ. Evaluating clinical versus statistical significance with the LCSS quality of life instrument and the Karnofsky Performance Status (KPS). Lung Cancer. 2000;29(1):34.
22. Sarna L, Cooley ME, Brown JK, Chernecky C, Elashoff D, Kotlerman J. Symptom severity 1 to 4 months after thoracotomy for lung cancer. Am J Crit Care. 2008;17(5):455-67; quiz 68.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) vom 20. August 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 8. Mai 2014. 2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf.
25. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE; STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS E7; Current Step 4 version dated 24 June 1993. 1993. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf.
26. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. The Lancet Oncology. 2017;18(1):31-41.
27. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2017;376(25):2415-26.
28. Ramalingam SS, Hellmann MD, Awad MM, Borghaei H, Gainor J, Brahmer J, et al. Abstract ct078: Tumor mutational burden (tmb) as a biomarker for clinical benefit

from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo)+ ipilimumab (ipi) in first-line (1l) non-small cell lung cancer (nsclc): Identification of tmb cutoff from checkmate 568: AACR; 2018.

29. Ready N, Hellmann MD, Awad MM, Otterson GA, Gutierrez M, Gainor JF, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non–small-cell lung cancer (CheckMate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(12):992.
30. Kim E, Velcheti V, Mekhail T, Leal T, Dowell J, Tsai M, et al. LBA55 primary efficacy results from B-F1RST, a prospective Phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab (atezo) in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology. 2018;29(suppl_8):mdy424. 067.
31. Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, Schleifman E, Zou W, Li Y, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. Nature medicine. 2018;24(9):1441-8.
32. Rizvi N, Chul Cho B, Reinmuth N, Lee K, Ahn M, Luft A, et al. LBA6 Durvalumab with or without tremelimumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer: MYSTIC. Annals of Oncology. 2018;29(suppl_10):mdy511. 005.
33. Peters S, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn M-J, et al. Abstract CT074: Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker of survival in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Blood and tissue TMB analysis from MYSTIC, a Phase III study of first-line durvalumab±tremelimumab vs chemotherapy: AACR; 2019.
34. ClinicalTrials.gov. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC (CheckMate 9LA); Registereintrag ClinicalTrials.gov; first posted: July 12, 2017; last update posted: September 22, 2020. 2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03215706.
35. EUCTR. A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab plus Ipilimumab in Combination with Chemotherapy vs Chemotherapy alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC); Sponsor Protocol Number: CA209-9LA; Registereintrag EUCTR. 2020. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001195-35.
36. ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer; Registereintrag ICTRP WHO - JAPIC Clinical Trials Information; date of registration: 24/04/2018; last updated on 16 July 2019. 2019. Available from: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183944.
37. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Final Clinical Study Report for Study CA2099LA, A PHASE 3, RANDOMIZED STUDY OF NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY VS CHEMOTHERAPY ALONE AS FIRST LINE THERAPY IN STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC); Report Date 21.01.2020. 2020.
38. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Addendum 01 to the Final Clinical Study Report for Study CA2099LA, A PHASE 3, RANDOMIZED STUDY OF NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY VS

CHEMOTHERAPY ALONE AS FIRST LINE THERAPY IN STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). Report Date 02.06.2020. 2020.

39. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Onkopedia Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen DGHO; Stand: Oktober 2019. 2019. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.htm.
40. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom – medikamentöse Tumortherapie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2012. 2012. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/lungenkarzinom-medikamentoese-tumortherapie/@@guideline/html/index.html.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) vom 19. September 2019. 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) vom 19. September 2019. 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 12.10.2020 B2 in Kraft getreten am 13. Oktober 2020. 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2280/VerfO_2020-07-16_iK-2020-10-13.pdf.
44. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. 2019. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.
45. European Medicines Agency. EPAR - Product Information OPDIVO. Stand: November 2020. 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf.
46. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer treatment reviews. 2016;45:7-18.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Pubmed
Datum der Suche	01.10.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (box 6.4.a) (Cochrane Handbook)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538)	5494
#2	nivolumab [Supplementary Concept]	2615
#3	#1 OR #2	5494
#4	ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"	3762
#5	ipilimumab [Supplementary Concept]	1941
#6	#4 OR #5	3762
#7	Lung Neoplasms[Mesh]	234532
#8	lung*[tiab] OR pulmonar*[tiab] OR bronchial*[tiab] OR bronchiogenic*[tiab] OR bronchogenic*[tiab] OR bronchopulmona*[tiab] OR bronchus*[tiab] OR pulmonum*[tiab] OR peribronchial*[tiab] OR lung[MeSH]	1180993
#9	Non Small Cell*[tiab] OR Non-Small Cell*[tiab] OR Non-Small-Cell*[tiab] OR Nonsmall Cell*[tiab]	68224
#10	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinom*[tiab] OR adenocarc*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcom*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab] OR neoplasms[MeSH]	4397678
#11	#8 and #10	379782
#12	#7 OR #11	418904
#13	#8 AND #9	68097
#14	Carcinoma, non-small-cell-lung[MeSH]	53988
#15	NSCLC*[tiab]	44645
#16	Adenocarcinoma[Mesh]	381967
#17	Carcinoma, Squamous Cell[MeSH]	133401
#18	Carcinoma, Large Cell[MeSH]	2419
#19	#16 OR #17 OR #18	491404
#20	#19 AND #12	62554
#21	squamous cell*[tiab] OR squamous-cell*[tiab] OR SCC[tiab] OR epidermoid*[tiab] OR large cell*[tiab] OR LCC [tiab] OR LCCs [tiab] OR adenocarcinom*[tiab] OR AC[tiab]	331258

#22	#21 AND #8	53688
#23	LCLC*[tiab]	421
#24	#13 OR #14 OR #15 OR #20 OR #22 OR #23	150682
#25	randomized controlled trial [pt]	515235
#26	controlled clinical trial [pt]	60424
#27	randomized [tiab]	535253
#28	placebo [tiab]	217051
#29	drug therapy [sh]	2239422
#30	randomly [tiab]	342308
#31	trial [tiab]	614803
#32	groups [tiab]	2125497
#33	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	4869906
#34	animals [mh] NOT humans [mh]	4740013
#35	#33 NOT #34	4232836
#36	#3 AND #6 AND #24 AND #35	122

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid SP
Datum der Suche	01.10.2020
Zeitsegment	1974 to 2020 September 30
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB.Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatmenr studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	exp nivolumab/	18507
#2	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).ti,ab.	11203
#3	1 or 2	19302
#4	exp ipilimumab/	14485
#5	(ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR mdx010 OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR mdx101 OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody").ti,ab.	7083
#6	4 or 5	14985
#7	exp lung cancer/	325514
#8	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*).ti,ab.	1473525
#9	exp lung/	302734
#10	exp bronchus/	37219
#11	8 or 9 or 10	1517681
#12	(Non Small Cell* or Non-Small Cell* or Non-Small -Cell* or Nonsmall Cell*).ti,ab.	107602
#13	11 and 12	107352
#14	(tumor* or tumour* or carcinom* or adenocarc* or neoplas* or sarcom* or cancer* or malignan*).ti,ab.	4462915
#15	exp neoplasm/	4516495
#16	14 or 15	5558115
#17	16 and 11	549001
#18	17 or 7	616929
#19	exp lung non small cell cancer/	100159
#20	nsclc*.ti,ab.	83075
#21	exp adenocarcinoma/	225970
#22	exp squamous cell carcinoma/	167854
#23	exp large cell carcinoma/	4828
#24	21 or 22 or 23	366816

#25	24 and 18	88007
#26	(squamous cell* or squamous-cell* or SCC* or epidermoid* or large cell* or LCC* or adenocarcinom* or AC*).ti,ab.	16156762
#27	26 and 11	833095
#28	lclc*.ti,ab.	176
#29	13 or 19 or 20 or 25 or 27 or 28	902361
#30	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1837883
#31	3 and 6 and 29 and 30	367

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	01.10.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung.
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ exportiert.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Nivolumab or Opdivo or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538	1705
#2	ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR "mdxctla4" OR "mdx 010" OR "mdx-010" OR "mdx010" OR "mdx 101" OR "mdx-101" OR "mdx101" OR "bms 734016" OR "bms-734016" OR "bms734016" OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"	1177
#3	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	7641
#4	(lung* or pulmonar* or bronchial* or bronchiogenic* or bronchogenic* or bronchopulmona* or bronchus* or pulmonum* or peribronchial*):ti,ab,kw	102903
#5	MeSH descriptor: [lung] explode all trees	4169
#6	#4 or #5	103057
#7	(Non Small Cell* or Non-Small Cell* or Non-Small-Cell* or Nonsmall Cell*):ti,ab,kw	15428
#8	(tumor* or tumour* or carcinom* or adenocarc* or neoplas* or sarcom* or cancer* or malignan*):ti,ab,kw	213769
#9	MeSH descriptor: [neoplasms] explode all trees	78890
#10	#8 or #9	222498
#11	#6 and #10	29456
#12	#3 or #11	29458
#13	#6 and #7	13457
#14	MeSH descriptor: [Carcinoma, non-small-cell-lung] explode all trees	4277
#15	NSCLC*:ti,ab,kw	8996
#16	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma] explode all trees	7437
#17	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees	2861
#18	MeSH descriptor: [Carcinoma, Large Cell] explode all trees	93
#19	#16 or #17 or #18	9695
#20	#19 and #12	1095
#21	(squamous cell* or squamous-cell* or SCC or epidermoid* or large cell* or LCC* or adenocarcinom* or AC):ti,ab,kw	31602
#22	#21 and #6	5662
#23	LCLC*:ti,ab,kw	17
#24	#13 or #14 or #15 or #20 or #22 or #23	16477
#25	#1 and #2 and #24	139
#26	#1 and #2 and #24 → in Trials	134

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.10.2020
Suchstrategie[a]	Study type: All Studies Study Results: All Studies Sex: All Condition or disease: non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR lung OR lungs OR NSCLCs OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic OR brochiogenic OR peribronchial Intervention/treatment: (nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538)
Treffer	258
[a]: Die Suche wurde über „Advanced Search“ durchgeführt (Zugang unter https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.10.2020
Suchstrategie (1)	Phases: All non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR lung OR lungs OR NSCLCs OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic OR brochiogenic OR peribronchial
Treffer (1)	37.150 Einträge zu 30.461 Studien
Suchstrategie (2)	Phases: All nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538
Treffer (2)	2.448 Einträge zu 1.630 Studien
Suchstrategie (3)	Phases: All ipilimumab OR yervoy OR mdx ctla 4 OR mdx-ctla-4 OR mdxctla4 OR mdx 010 OR mdx-010 OR mdx010 OR mdx 101 OR mdx-101 OR mdx101 OR bms 734016 OR bms-734016 OR bms734016 OR moab ctla-4 OR monoclonal antibody ctla-4 OR anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody
Treffer (3)	1.478 Einträge zu 884 Studien
Treffer (1-3)[a]	81 Einträge zu 81 Studien
[a]: Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit zur Verknüpfung von Suchbegriffen im ICTRP-Register wurden drei getrennte Suchen (jeweils Basic Search) vorgenommen und danach die Treffer, die in allen drei Suchen gefunden worden waren, identifiziert.	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.10.2020
Suchstrategie[a]	(nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538) AND (ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR mdx-ctla-4 OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR mdx-010 OR mdx010 OR "mdx 101" OR mdx-101 OR mdx101 OR "bms 734016" OR bms-734016 OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody") AND (non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR lung OR lungs OR NSCLCs OR pulmonary OR bronchial OR bronchogenic OR brochiogenic OR peribronchial)
Treffer	22
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov		
001	clinicaltrials.gov. Low-dose Gemcitabine Combined With Nivolumab for Second-line and Above Line Treatment of NSCLC. NCT04331626 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04331626. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. Marrow Infiltrating Lymphocytes - Non-Small Cell Lung Cancer (MILs™ - NSCLC) Alone or in Combination With Nivolumab in Locally Advanced and Unresectable or Metastatic NSCLC. NCT04069936 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069936. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. Nivolumab Combined With Anlotinib as Re-challenge Treatment in Advanced NSCLC. NCT04507906 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04507906. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. NADIM-ADJUVANT: New Adjuvant Trial of Chemotherapy vs Chemo-immunotherapy. NCT04564157 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564157. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. Testing the Addition of the Pill Chemotherapy, Cabozantinib, to the Standard Immune Therapy Nivolumab Compared to Standard Chemotherapy for Non-small Cell Lung Cancer. NCT04310007 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04310007. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. A Phase Ib Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of FMT and Nivolumab in Subjects With Metastatic Melanoma or NSCLC. NCT04521075 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04521075. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
007	clinicaltrials.gov. A Study of Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab in France After at Least One Prior Chemotherapy-based Treatment by Lung Initiative on Sequence Therapy. NCT04500535 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500535. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
008	clinicaltrials.gov. A Survival Observational Study in Patients With Advanced IIIB-IV Squamous Cell Lung Cancer Receiving PD-1 Combination With Chemotherapy. NCT04306042 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306042. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
009	clinicaltrials.gov. Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients. NCT04291755 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291755. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
010	clinicaltrials.gov. Thyroid Dysfunction and Nivolumab Reponse in NSCLC. NCT04470440 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04470440. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV. NCT04514484 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab +/- UV1 Vaccination as Second Line Treatment in Patients With Malignant Mesothelioma. NCT04300244 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300244. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. Study of BMS-986315 Alone and in Combination With Nivolumab or Cetuximab in Participants With Advanced Solid Tumors. NCT04349267 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04349267. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. Nivolumab (Opdivo®) Plus ABI-009 (Nab-rapamycin) for Advanced Sarcoma and Certain Cancers. NCT03190174 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190174. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. Impact of Inactivated Trivalent Influenza Vaccine on NSCLC Patients Receiving PD-1 / PD-L1 Inhibitors. NCT04355806 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355806. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. Immunotherapy in Lung Cancer: Treatment After IO Cessation.. NCT04465942 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04465942. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
017	clinicaltrials.gov. CAB-AXL-ADC Safety and Efficacy Study in Adult and Adolescent Patients With Solid Tumors. NCT03425279 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425279. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
018	clinicaltrials.gov. Study BT8009-100 in Subjects With Nectin-4 Expressing Advanced Solid Tumors Malignancies. NCT04561362 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04561362. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
019	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Drug Levels of Iplimumab Given Under the Skin Alone and in Combination With Nivolumab in Multiple Tumor Types. NCT04311710 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311710. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. A Safety and Efficacy Study of CC-90011 in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Cancers. NCT04350463 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04350463. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
021	clinicaltrials.gov. Nivolumab Combined With Ipilimumab for Patients With Advanced Rare Genitourinary Tumors. NCT03333616 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333616. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. A Study of Gene Edited Autologous Neoantigen Targeted TCR T Cells With or Without Anti-PD-1 in Patients With Solid Tumors. NCT03970382 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970382. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
023	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Immunotherapy in Brain Metastases. NCT04434560 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434560. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. COVID-19: A Pilot Study of Adaptive Immunity and Anti-PD1. NCT04356508 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04356508. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. Dose Escalation of DF6002 in Patients With Advanced Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. NCT04423029 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04423029. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. NCT03544723 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
027	clinicaltrials.gov. Stereotactic Ablative Radiotherapy With Nivolumab for Early-Stage Operable Non-Small Cell Lung Cancer. NCT04271384 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04271384. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. Evaluation of UCPVax Plus Nivolumab as Second Line Therapy in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. NCT04263051 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04263051. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
029	clinicaltrials.gov. Anlotinib Combined With Nivolumab for Non-Small Cell Lung Cancer. NCT04211896 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211896. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
030	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab for Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Following Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nivolumab and Definitive Concurrent Chemoradiation Therapy. NCT04085250 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04085250. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
031	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Nivolumab Combination Treatment in Resectable Non-small Cell Lung Cancer Patients. NCT04205552 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205552. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
032	clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Sitravatinib Plus Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. NCT03906071 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03906071. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
033	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Nivolumab With CCR2/5-inhibitor or Anti-IL-8) for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Hepatocellular Carcinoma (HCC). NCT04123379 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04123379. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
034	clinicaltrials.gov. Nivolumab After Cyclophosphamide and Doxorubicin Induction Therapy in NSCLC With PD-L1<10%. NCT03808480 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808480. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. A Two-arm (Phase 2) Exploratory Study of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Nab-paclitaxel and Carboplatin in Early Stage NSCLC in China. NCT04015778 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015778. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
036	clinicaltrials.gov. A Study of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nivolumab Versus Neoadjuvant Chemotherapy Plus Placebo, Followed by Surgical Removal and Adjuvant Treatment With Nivolumab or Placebo for Participants With Surgically Removable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. NCT04025879 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025879. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
037	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Nivolumab in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. NCT03732664 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732664. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
038	clinicaltrials.gov. Early Switch Maintenance vs Delayed Second-line Nivolumab in Advanced Stage Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients (EDEN Trial). NCT03542461 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03542461. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
039	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab and Ipilimumab in Untreated Patients With Stage 3 Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) That is Unable or Not Planned to be Removed by Surgery. NCT04026412 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026412. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
040	clinicaltrials.gov. Biomarkers of Response to Ipilimumab and Nivolumab in First-line NSCLC. NCT03425331 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425331. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
041	clinicaltrials.gov. An Immuno-Therapy Study of Experimental Medication BMS-986205 Given With Nivolumab With or Without Chemotherapy Compared to Chemotherapy in Participants With Previously Untreated Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. NCT03417037 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417037. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
042	clinicaltrials.gov. A Study for Identification of Predictive Immune Biomarker in Peripheral Blood for Nivolumab Therapy in NSCLC Patients. NCT03486119 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486119. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
043	clinicaltrials.gov. Study of Pegilodecakin (LY3500518) With Nivolumab Compared to Nivolumab Alone Second-line Tx in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. NCT03382912 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382912. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
044	clinicaltrials.gov. Nivolumab Plus Ramucirumab in Patients With Recurrent, Advanced, Metastatic NSCLC. NCT03527108 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527108. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
045	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Pre-existing Autoimmune Disease. NCT03656627 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656627. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
046	clinicaltrials.gov. Phase I/II Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Nintedanib in Non Small Cell Lung Cancer. NCT03377023 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377023. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
047	clinicaltrials.gov. Phase II Clinical Trial of NIVO-IPI-TAXANE in Untreated Metastatic NSCLC. NCT03573947 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573947. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
048	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab Versus Chimiotherapy in First Line Treatment in PS 2 or Elderly in Advanced NSCLC Patients. NCT03351361 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351361. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
049	clinicaltrials.gov. Unresectable Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03285321 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285321. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
050	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Efficacy and the Safety of First-line Chemotherapy Combined With TG4010 and Nivolumab in Patients With Advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03353675 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353675. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
051	clinicaltrials.gov. Immunotherapy by Nivolumab for HIV+ Patients. NCT03304093 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304093. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
052	clinicaltrials.gov. A Study of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Receiving Second-Line Nivolumab Monotherapy in Asia. NCT03195491 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03195491. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
053	clinicaltrials.gov. A Study of NIVO Plus IPI and Guadecitabine or NIVO Plus IPI in Melanoma and NSCLC Resistant to Anti-PD1/PDL1. NCT04250246 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04250246. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
054	clinicaltrials.gov. APX005M With Nivolumab and Cabiralizumab in Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer or Renal Cell Carcinoma. NCT03502330 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502330. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
055	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. NCT03121417 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121417. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
056	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Anti-PD-1-axis Therapy-resistant Advanced Non-small Cell Lung Cancer.. NCT03262779 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03262779. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
057	clinicaltrials.gov. Nivolumab in the Real World: Analysis of the Expanded Use in Spanish Patient. NCT03132493 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132493. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
058	clinicaltrials.gov. Safety Study of Nivolumab to Treat Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. NCT03090737 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090737. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
059	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Verses Nivolumab and Ipilimumab Combination in EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. NCT03091491 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091491. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
060	clinicaltrials.gov. SBRT With Immunotherapy in Early Stage Non-small Cell Lung Cancer: Tolerability and Lung Effects. NCT03383302 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383302. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
061	clinicaltrials.gov. Nivolumab, Cisplatin, and Pemetrexed Disodium or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Stage I-IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Can Be Removed by Surgery. NCT03366766 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366766. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
062	clinicaltrials.gov. A Safety Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. NCT03048136 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048136. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
063	clinicaltrials.gov. Double Immune Checkpoint Inhibitors in PD-L1-positive Stage IV Non-small Lung CancEr. NCT03469960 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469960. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
064	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab in Combination With Immunogenic Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC. NCT04043195 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043195. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
065	clinicaltrials.gov. Radiation and Chemotherapy With Ipilimumab Followed by Nivolumab for Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03663166 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03663166. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
066	clinicaltrials.gov. An Exploratory Study of the Effects of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Treatment-Naive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03001882 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001882. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
067	clinicaltrials.gov. Phase I Multicenter Trial Combining Nivolumab, Ipilimumab and Hypo-fractionated Radiotherapy for Pretreated Advanced Stage Non-small Cell Lung Cancer Patients. NCT03509584 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509584. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
068	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Stage III-IV Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03048500 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048500. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
069	clinicaltrials.gov. A Clinical Study Evaluating Nivolumab-containing Treatments in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer After Failing Previous PD-1/(L)1 Therapy and Chemotherapy. NCT04151563 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04151563. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
070	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab +/- Nab-paclitaxel in Non-small Cell Lung Cancer. NCT02967133 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967133. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
071	clinicaltrials.gov. Study of Ibrutinib Followed by Ibrutinib in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02950038 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950038. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
072	clinicaltrials.gov. Sym004 in Combination With Nivolumab Versus Nivolumab Monotherapy in EGFR-amplified Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02924233 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924233. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
073	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Lung Cancer With High Mutation Loads. NCT03023904 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023904. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
074	clinicaltrials.gov. Nimotuzumab and Nivolumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. NCT02947386 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947386. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
075	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT03215810 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215810. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
076	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab + Chemotherapy or Nivolumab + Ipilimumab Versus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Who Failed 1L or 2L EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. NCT02864251 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864251. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
077	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Radiation Therapy in Treating Patients With Stage 2-3 Non-small Lung Cancer. NCT04013542 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04013542. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
078	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Epacadostat With Platinum Doublet Chemotherapy Versus Platinum Doublet Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. NCT03348904 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348904. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
079	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Combination With Plinabulin in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02812667 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812667. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
080	clinicaltrials.gov. A Neoadjuvant Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Early	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02998528 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998528. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
081	clinicaltrials.gov. Radiation and Immune Checkpoints Blockade in Metastatic NSCLC (BMS # CA209-632). NCT03168464 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168464. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
082	clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Glesatinib, Sitravatinib or Mocetinostat in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02954991 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954991. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
083	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Plinabulin in Treating Patients With Stage IIIB-IV, Recurrent, or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. NCT02846792 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846792. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
084	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Immunotherapy in Early Stage Non-small-cell Lung Cancer Presenting as Synchronous Ground-glass Nodules. NCT04047186 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047186. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
085	clinicaltrials.gov. Study of HBI-8000 With Nivolumab in Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02718066 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718066. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
086	clinicaltrials.gov. Cisplatin and Etoposide Plus Radiation Followed By Nivolumab/Placebo For Locally Advanced NSCLC. NCT02768558 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768558. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
087	clinicaltrials.gov. A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02840994 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840994. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
088	clinicaltrials.gov. Neo-Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab for Non Small Cell Lung Cancer Patients. NCT03081689 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03081689. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
089	clinicaltrials.gov. Depletion of Myeloid Derived Suppressor Cells to Enhance Anti PD-1 Therapy. NCT03302247 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302247. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
090	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Combination With Ipilimumab (Part 1); Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy (Part 2) as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02659059 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659059. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
091	clinicaltrials.gov. Stereotactic Body Radiation Therapy With or Without Nivolumab in Treating Patients With Stage I-IIA or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. NCT03110978 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110978. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
092	clinicaltrials.gov. Vigil™ + Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02639234 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639234. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
093	clinicaltrials.gov. Selective HDAC6 Inhibitor ACY 241 in Combination With Nivolumab in Patients With Unresectable Non Small Cell Lung Cancer. NCT02635061 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635061. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
094	clinicaltrials.gov. Phase III Trial of (LCT) After Nivolumab and Ipilimumab. NCT03391869 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391869. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
095	clinicaltrials.gov. Study of Veliparib in Combination With Nivolumab and Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Metastatic or Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02944396 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944396. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
096	clinicaltrials.gov. Rational EpigenetiC Immunotherapy for SEcond Line Therapy in Patients With NSCLC: PRECISE Trial. NCT02664181 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664181. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
097	clinicaltrials.gov. ONO-4538 Study in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02582125 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582125. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
098	clinicaltrials.gov. A Dose Frequency Optimization,Trial of Nivolumab 240 mg Every 2 Weeks vs Nivolumab 480 mg Every 4 Weeks in Subjects With Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Received Up to 12 Months of Nivolumab at 3 mg/kg or 240 mg Every 2 Weeks. NCT02713867 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713867. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
099	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Docetaxel in Subjects Previously Treated With Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. NCT02613507 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613507. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02523469 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. Nivolumab After Surgery and Chemotherapy in Treating Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer (An ALCHEMIST Treatment Trial). NCT02595944 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT02595944. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Radiation Therapy With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer. NCT02696993 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02696993. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Melanoma, ccRCC and NSCLC. NCT02771626 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
104	clinicaltrials.gov. NIvolumab COmbination With Standard First-line Chemotherapy and Radiotherapy in Locally Advanced Stage IIIA/B Non-	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Small Cell Lung Carcinoma. NCT02434081 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02434081. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
105	clinicaltrials.gov. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Progressing After at Least One Prior Therapy For Metastatic Disease. NCT02469701 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469701. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. An Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) Monotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Squamous Cell (Sq) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Received at Least One Prior Systemic Regimen for the Treatment of Stage IIIb/IV SqNSCLC. NCT02409368 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409368. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. Real-Life Study With Nivolumab (BMS-936558) in Advanced NSCLC Patients After Prior Chemotherapy. NCT02910999 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910999. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. TG4010 and Nivolumab in Patients With Lung Cancer. NCT02823990 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823990. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Combination With Chemotherapy, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Advanced EGFR-Mutant or ALK-Rearranged NSCLC. NCT03256136 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256136. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02574078 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574078. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. Concurrent or Sequential Immunotherapy and Radiation Therapy in Patients With Metastatic Lung Cancer. NCT03223155 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223155. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Nivolumab, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Resectable NSCLC. NCT02259621 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259621. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. Study of Efficacy and Safety of Nivolumab in Combination With EGF816 and of Nivolumab in Combination With INC280 in Patients With Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer. NCT02323126 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323126. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. Evaluate the Mediators of Sensitivity and Resistance to Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced NSCLCs. NCT02350764 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350764. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy, Compared to Platinum Doublet Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02477826 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477826. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
116	clinicaltrials.gov. ONO-4538 Study in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02175017 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175017. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. Study of Carotuximab (TRC105) Plus Nivolumab in Patients With Metastatic NSCLC. NCT03181308 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181308. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC. NCT03371992 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. Nivolumab, Cabozantinib S-Malate, and Ipilimumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. NCT03468985 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468985. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. A Safety Trial of Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed During or After Receiving At Least One Prior Chemotherapy Regimen. NCT02066636 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066636. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. A Study of Galunisertib (LY2157299) in Combination With Nivolumab in Advanced Refractory Solid Tumors and in Recurrent or Refractory NSCLC, or Hepatocellular Carcinoma. NCT02423343 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423343. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab +/- Docetaxel in Patients Previously Treated With Advanced or Metastatic NSCLC. NCT04023617 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04023617. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. NCT02831933 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831933. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. Denosumab and Nivolumab Combination as 2d-line Therapy in Stage IV NSC Lung Cancer With Bone Metastases (DENIVOS). NCT03669523 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03669523. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
125	clinicaltrials.gov. Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. NCT02393625 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393625. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. UCDCC#269: A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC.. NCT03224871 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224871. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. Safety Study of Nivolumab With Nab-Paclitaxel Plus or Minus Gemcitabine in Pancreatic Cancer, Nab-Paclitaxel / Carboplatin in	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer or Nab-Paclitaxel in Recurrent Metastatic Breast Cancer. NCT02309177 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309177. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
128	clinicaltrials.gov. An Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy as First-Line Therapy for Stage IV or Recurrent PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 026). NCT02041533 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041533. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
129	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) in Patients With Advanced or Metastatic Squamous Cell Nonsmall-cell Lung Cancer Who Have Received At Least 2 Prior Systemic Regimens. NCT01721759 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721759. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous NSCLC. NCT01673867 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673867. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017). NCT01642004 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642004. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. Phase II Anti-PD1 Epigenetic Therapy Study in NSCLC.. NCT01928576 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928576. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02439450 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439450. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. CD40 Agonistic Antibody APX005M in Combination With Nivolumab. NCT03123783 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123783. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
135	clinicaltrials.gov. Nivolumab With or Without Ipilimumab or Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Stage I-IIIA Non-small Cell Lung Cancer. NCT03158129 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158129. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 012). NCT01454102 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454102. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
137	clinicaltrials.gov. Rigosertib Plus Nivolumab for KRAS+ NSCLC Patients Who Progressed on First-Line Treatment. NCT04263090 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04263090. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
138	clinicaltrials.gov. A Trial With Metronomic Low-dose Treosulfan, Pioglitazone and Clarithromycin Versus Standard Treatment in NSCLC.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT02852083 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852083. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
139	clinicaltrials.gov. A Study of Participants in Australia Who Have Non-small Cell Lung Cancer Being Treated With Nivolumab. NCT03804554 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804554. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
140	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Given After Surgery in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants With Minimal Residual Disease. NCT03770299 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770299. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
141	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study for Safety of Nivolumab in Combination With Ipilimumab to Treat Advanced Cancers. NCT02869789 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869789. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
142	clinicaltrials.gov. CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer. NCT02955290 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955290. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
143	clinicaltrials.gov. Single Agent Chemotherapy +/- Nivolumab in Patients With Advanced Squamous or Non-squamous NSCLC With Primary Resistance to Prior PD-1 or PDL-1 Inhibitor. NCT03041181 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03041181. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
144	clinicaltrials.gov. Combining Radiosurgery and Nivolumab in the Treatment of Brain Metastases. NCT02978404 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978404. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
145	clinicaltrials.gov. Study of ONO-4538 in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (TASUKI-52). NCT03117049 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117049. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
146	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study to Test Combination Treatments in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02750514 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750514. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
147	clinicaltrials.gov. Feasibility and Safety Study of Nivolumab With Irinotecan for Small Cell Lung Cancer. NCT04173325 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173325. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
148	clinicaltrials.gov. Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. NCT01998126 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998126. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
149	clinicaltrials.gov. Phase 1b DV281 With an Anti-PD-1 Inhibitor in NSCLC. NCT03326752 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326752. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
150	clinicaltrials.gov. Evaluation of Efficacy and Toxicity of Nivolumab Monotherapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer After First-line Treatment Failure Based on Second-generation Sequencing and Liquid	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Chip Platform. NCT03692442 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692442. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
151	clinicaltrials.gov. NADIM II: Neo-Adjuvant Immunotherapy. NCT03838159 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838159. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
152	clinicaltrials.gov. Nivolumab for the Reversal of Squamous Dysplasia in High Risk Current and Former Smokers. NCT03347838 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347838. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
153	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread. NCT02658890 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
154	clinicaltrials.gov. A Retrospective Study of the Effectiveness and Safety of Nivolumab in Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients in Japan. NCT03273790 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273790. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
155	clinicaltrials.gov. 18F-PD-L1 PET/CT in Nivolumab Treated Patients With NSCLC. NCT03564197 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564197. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
156	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab in Combination With GM.CD40L Vaccine in Adenocarcinoma of the Lung. NCT02466568 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02466568. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
157	clinicaltrials.gov. Fostering Efficacy of Anti - PD-1 - Treatment: Nivolumab Plus Radiotherapy in Advanced NSCLC. NCT03044626 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044626. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
158	clinicaltrials.gov. BIOLUMA: Biomarkers for Nivolumab and Ipilimumab and Evaluation of the Combination in Lung Cancer. NCT03083691 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083691. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
159	clinicaltrials.gov. Combination Rucaparib With Nivolumab in Small Cell Lung Carcinoma. NCT03958045 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03958045. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
160	clinicaltrials.gov. Combination Immunotherapy-Ipilimumab-Nivolumab-Dendritic Cell p53 Vac - Patients With Small Cell Lung Cancer (SCLC). NCT03406715 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406715. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
161	clinicaltrials.gov. Ipilimumab + Nivolumab w/Thoracic Radiotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. NCT03043599 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043599. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
162	clinicaltrials.gov. A Study of Rovalpituzumab Tesirine Administered in Combination With Nivolumab and With or Without Ipilimumab for Adults With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. NCT03026166	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	[Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03026166. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
163	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in Recurrent Extensive Stage Small Cell Lung Cancer After Receiving Platinum-based Chemotherapy. NCT03670056 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03670056. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
164	clinicaltrials.gov. Nivolumab and 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. NCT03325816 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325816. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
165	clinicaltrials.gov. A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) w/ Nivolumab for Patients With Melanoma, Lung Cancer or Bladder Cancer. NCT02897765 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897765. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
166	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Placebo in Patients With Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) After Completion of Platinum-based Chemotherapy. NCT02538666 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538666. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
167	clinicaltrials.gov. An Open-label, Randomized, Parallel, Non Comparative, Phase II Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Plus Nivolumab in Chemonaive Metastatic or Recurrent Squamous-Cell Lung Cancer (SqLC). NCT03823625 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823625. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
168	clinicaltrials.gov. Effectiveness Study of Nivolumab Compared to Chemotherapy in Patients With Relapsed Small-cell Lung Cancer. NCT02481830 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481830. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
169	clinicaltrials.gov. Feasibility and Safety of Nintedanib in Combination With Nivolumab in Pretreated Patients With Advanced or Metastatic NSCLC of Adenocarcinoma Histology. NCT04046614 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04046614. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
170	clinicaltrials.gov. A Phase I/II Study of Nivolumab, Ipilimumab and Plinabulin in Patients With Recurrent Small Cell Lung Cancer. NCT03575793 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575793. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
171	clinicaltrials.gov. Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. NCT02949843 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949843. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
172	clinicaltrials.gov. An Efficacy and Safety Study of JNJ-64041757, a Live Attenuated Listeria Monocytogenes Immunotherapy, in Combination With Nivolumab Versus Nivolumab Monotherapy in Participants With Advanced Adenocarcinoma of the Lung. NCT03371381 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371381. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
173	clinicaltrials.gov. Early Response Evaluation in NSCLC Patients Treated With Immunotherapy. NCT04082988 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082988. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
174	clinicaltrials.gov. Cisplatin/Carboplatin and Etoposide With or Without Nivolumab in Treating Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. NCT03382561 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT03382561. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
175	clinicaltrials.gov. Lung-MAP: Nivolumab With or Without Ipilimumab as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers. NCT02785952 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT02785952. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
176	clinicaltrials.gov. Evaluation of AL3818 in Combination With Nivolumab in Solid Tumors. NCT04165330 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04165330. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
177	clinicaltrials.gov. Study of the Concentration-effect Relationship of Nivolumab in Patients With Kidney or Lung Cancer. NCT03433534 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433534. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
178	clinicaltrials.gov. Evaluating Combination Therapy Using Autologous Dendritic Cells Pulsed With Antigen Peptides and Nivolumab for Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT04199559 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04199559. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
179	clinicaltrials.gov. Cohort of Patients With NSCLC Treated With Nivolumab Under the ATU Program. NCT02933346 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933346. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
180	clinicaltrials.gov. Phase I/II Eval Safety & Prelim Activity Nivolumab Comb W/Vorolanib Pts W/Refractory Thoracic Tumors. NCT03583086 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583086. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
181	clinicaltrials.gov. Observational Study for Lung Cancer Patients Treated With Nivolumab. NCT03382496 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382496. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
182	clinicaltrials.gov. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. NCT03050060 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
183	clinicaltrials.gov. Small Cell Lung Carcinoma Trial With Nivolumab and IpiliMUmab in LImited Disease. NCT02046733 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046733. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
184	clinicaltrials.gov. A Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy Evaluation of CC-90011 Given in Combination With Cisplatin and Etoposide in Subjects With First Line, Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. NCT03850067 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850067. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
185	clinicaltrials.gov. BMS-986012 in Relapsed/Refractory SCLC. NCT02247349 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247349. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
186	clinicaltrials.gov. Subsequent Line Gemcitabine and Nivolumab in Treating Participants With Metastatic Small Cell Lung Cancer. NCT03662074 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662074. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
187	clinicaltrials.gov. Immunotherapy SBRT Sensitization of the Programmed Death-1 (PD-1) Effect. NCT03825510 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825510. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
188	clinicaltrials.gov. An Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Copanlisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03735628 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735628. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
189	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Temozolomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Small-Cell Lung Cancer or Advanced Neuroendocrine Cancer. NCT03728361 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03728361. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
190	clinicaltrials.gov. A Study of a Personalized Neoantigen Cancer Vaccine. NCT03639714 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639714. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
191	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab for Advanced Cancers in India. NCT03444766 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03444766. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
192	clinicaltrials.gov. Sequentional Immuno Apheresis Plasma Volume Escalation Cohort Study of Removal of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 (sTNFR1/2) With or Without Nivolumab in Patients With Inoperable or Metastatic Solid Tumors. NCT04142931 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142931. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
193	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
194	clinicaltrials.gov. A Study to Test the Safety and Effectiveness of Nivolumab Combined With Daratumumab in Patients With Pancreatic, Non-Small Cell Lung or Triple Negative Breast Cancers, That Have Advanced or Have Spread. NCT03098550 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098550. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
195	clinicaltrials.gov. BioForte Technology for in Silico Identification of Candidates for a New Microbiome-based Therapeutics and Diagnostics. NCT04136470 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136470. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
196	clinicaltrials.gov. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of NKTR-214 in Combination With Nivolumab and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Advanced Solid Tumors (PIVOT-02). NCT02983045 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983045. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
197	clinicaltrials.gov. AImmune - Artificial Intelligence Algorithm for Identification of Immunogenic Neoepitopes of Cancer to Predict and Boost Patient's Response to Immunotherapies.. NCT04145232 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145232. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
198	clinicaltrials.gov. QUILT-3.044: NANT Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors. NCT03169738 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169738. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
199	clinicaltrials.gov. Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. NCT03229278 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
200	clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. NCT03633110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
201	clinicaltrials.gov. Trial of Measles Virotherapy in Combination With Atezolizumab in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02919449 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919449. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
202	clinicaltrials.gov. A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549. NCT02637531 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637531. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
203	clinicaltrials.gov. Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). NCT02194738 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT02194738. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
204	clinicaltrials.gov. The Predictive Role of Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) and Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03816657 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816657. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
205	clinicaltrials.gov. Lung-MAP: Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. NCT02154490 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT02154490. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
206	clinicaltrials.gov. A Study of a Personalized Cancer Vaccine Targeting Shared Neoantigens. NCT03953235 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03953235. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
207	clinicaltrials.gov. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. NCT03511391 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
208	clinicaltrials.gov. PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. NCT04115410 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115410. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
209	clinicaltrials.gov. Study to Assess the Safety of Nivolumab in the Treatment of Metastatic Melanoma, Lung Cancer, Renal Cancer, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, and Chronic Hodgkin Lymphoma in Adults in Mexico. NCT03161613 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161613. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
210	clinicaltrials.gov. Nivolumab +/- Ipilimumab in Patients With Advanced, Refractory Pulmonary or Gastroenteropancreatic Poorly Differentiated Neuroendocrine Tumors (NECs). NCT03591731 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591731. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
211	clinicaltrials.gov. Study BT5528-100 in Patients With Advanced Solid Tumors Associated With EphA2 Expression. NCT04180371 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04180371. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
212	clinicaltrials.gov. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
213	clinicaltrials.gov. BMS-986156, Ipilimumab, and Nivolumab With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced or Metastatic Lung/Chest or Liver Cancers. NCT04021043 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021043. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
214	clinicaltrials.gov. Pattern of Use and Safety/Effectiveness of Nivolumab in Routine Oncology Practice. NCT02847728 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847728. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
215	clinicaltrials.gov. QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. NCT03228667 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
216	clinicaltrials.gov. A Study of TAK-659 in Combination With Nivolumab in Participants With Advanced Solid Tumors. NCT02834247 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834247. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
217	clinicaltrials.gov. IRX-2 Regimen Combined With Nivolumab in Recurrent/Metastatic Solid Tumors. NCT03758781 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758781. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
218	clinicaltrials.gov. A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03311334 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
219	clinicaltrials.gov. TPST-1120 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Cancers. NCT03829436 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829436. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
220	clinicaltrials.gov. Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting PD-1. NCT03313544	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	[Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313544. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
221	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Cancer (NivoPlus). NCT02423954 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423954. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
222	clinicaltrials.gov. Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. NCT03313804 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
223	clinicaltrials.gov. Combination of TATE and PD-1 Inhibitor in Liver Cancer. NCT03259867 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259867. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
224	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab and Intrapleural Talimogene Laherparepvec for Malignant Pleural Effusion. NCT03597009 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03597009. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
225	clinicaltrials.gov. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT03841110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
226	clinicaltrials.gov. An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
227	clinicaltrials.gov. Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer. NCT03035890 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
228	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. NCT02009449 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
229	clinicaltrials.gov. Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy. NCT03176173 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03176173. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
230	clinicaltrials.gov. COM701 in Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT03667716 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03667716. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
231	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT02834013. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
232	clinicaltrials.gov. Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. NCT04107168 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
233	clinicaltrials.gov. Testing the Combination of XL184 (Cabozantinib), Nivolumab, and Ipilimumab for Poorly Differentiated Neuroendocrine Tumors. NCT04079712 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04079712. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
234	clinicaltrials.gov. Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab and Nivolumab Against Solid Cancer Patients. NCT02946671 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946671. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
235	clinicaltrials.gov. Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors. NCT03866382 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT03866382. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
236	clinicaltrials.gov. Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors. NCT02496208 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
237	clinicaltrials.gov. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). NCT02465060 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT02465060. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
238	clinicaltrials.gov. A Study of ABBV-428, an Immunotherapy, in Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT02955251 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955251. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
239	clinicaltrials.gov. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
240	clinicaltrials.gov. Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. NCT03140137 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
241	clinicaltrials.gov. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03241173 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
242	clinicaltrials.gov. A Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208). NCT03347123 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
243	clinicaltrials.gov. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. NCT03693014 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
244	clinicaltrials.gov. Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. NCT04114136 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
245	clinicaltrials.gov. Study of Cabiralizumab in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advanced Cancers. NCT02526017 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526017. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
246	clinicaltrials.gov. A Study of TSR-022 in Participants With Advanced Solid Tumors (AMBER). NCT02817633 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02817633. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
247	clinicaltrials.gov. A Study of RGX-104 in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma. NCT02922764 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922764. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
248	clinicaltrials.gov. A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204). NCT02327078 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327078. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
249	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With HIV Associated Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT02408861 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408861. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
250	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Treating Patients With Localized Kidney Cancer Undergoing Nephrectomy. NCT03055013 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055013. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
251	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT04157985 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
252	clinicaltrials.gov. An Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion Safety Study of INCB059872 in Subjects With Advanced Malignancies. NCT02712905 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02712905. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
253	clinicaltrials.gov. Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response. NCT04146064 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
254	clinicaltrials.gov. Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. NCT04268368 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
255	clinicaltrials.gov. A Study of ASP1948, Targeting an Immune Modulatory Receptor, in Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT03565445 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565445. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
256	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Salivary Gland Cancers. NCT03749460 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03749460. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
257	clinicaltrials.gov. Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. NCT03009058	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	[Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
ICTRP WHO		
258	ICTRP WHO. Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. NCT01998126 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01998126. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
259	ICTRP WHO. A Safety Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. NCT03048136 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048136. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
260	ICTRP WHO. Phase I Multicenter Trial Combining Nivolumab, Ipilimumab and Hypo-fractionated Radiotherapy for Pretreated Advanced Stage Non-small Cell Lung Cancer Patients. NCT03509584 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03509584. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
261	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Verses Nivolumab and Ipilimumab Combination in EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. NCT03091491 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03091491. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
262	ICTRP WHO. An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02763761. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
263	ICTRP WHO. BIOLUMA: Biomarkers for Nivolumab and Ipilimumab and Evaluation of the Combination in Lung Cancer. NCT03083691 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03083691. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
264	ICTRP WHO. A Study of Rovalpituzumab Tesirine Administered in Combination With Nivolumab and With or Without Ipilimumab for Adults With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. NCT03026166 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026166. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
265	ICTRP WHO. Double Immune Checkpoint Inhibitors in PD-L1-positive Stage IV Non-small Lung CancEr. NCT03469960 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03469960. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
266	ICTRP WHO. Concurrent or Sequential Immunotherapy and Radiation Therapy in Patients With Metastatic Lung Cancer. NCT03223155 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03223155. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
267	ICTRP WHO. BMS-986156, Ipilimumab, and Nivolumab With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced or Metastatic Lung/Chest or Liver Cancers. NCT04021043 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04021043. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
268	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With Chemotherapy, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Advanced EGFR-Mutant or ALK-Rearranged NSCLC. NCT03256136 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03256136. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
269	ICTRP WHO. Nivolumab and Radiation Therapy With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer. NCT02696993 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02696993. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
270	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Anti-PD-1-axis Therapy-resistant Advanced Non-small Cell Lung Cancer.. NCT03262779 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03262779. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
271	ICTRP WHO. Phase II Clinical Trial of NIVO-IPI-TAXANE in Untreated Metastatic NSCLC. NCT03573947 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03573947. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
272	ICTRP WHO. A Study of NIVO Plus IPI and Guadecitabine or NIVO Plus IPI in Melanoma and NSCLC Resistant to Anti-PD1/PDL1. NCT04250246 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04250246. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
273	ICTRP WHO. Neoadjuvant Nivolumab, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Resectable NSCLC. NCT02259621 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259621. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
274	ICTRP WHO. Evaluate the Mediators of Sensitivity and Resistance to Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced NSCLCs. NCT02350764 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02350764. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
275	ICTRP WHO. Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 012). NCT01454102 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01454102. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
276	ICTRP WHO. Biomarkers of Response to Ipilimumab and Nivolumab in First-line NSCLC. NCT03425331 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03425331. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
277	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Combination With Immunogenic Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC. NCT04043195 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04043195. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
278	ICTRP WHO. Unresectable Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03285321 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03285321. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
279	ICTRP WHO. An Open-label, Randomized, Parallel, Non Comparative, Phase II Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Plus Nivolumab in Chemonaive Metastatic or Recurrent Squamous-Cell Lung Cancer (SqLC). NCT03823625 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823625. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
280	ICTRP WHO. Radiation and Immune Checkpoints Blockade in Metastatic NSCLC (BMS # CA209-632). NCT03168464 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03168464. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
281	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Radiation Therapy in Treating Patients With Stage 2-3 Non-small Lung Cancer. NCT04013542 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04013542. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
282	ICTRP WHO. A Phase I/II Study of Nivolumab, Ipilimumab and Plinabulin in Patients With Recurrent Small Cell Lung Cancer. NCT03575793 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03575793. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
283	ICTRP WHO. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of NKTR-214 in Combination With Nivolumab and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Advanced Solid Tumors (PIVOT-02). NCT02983045 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02983045. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
284	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab Versus Chimiotherapy in First Line Treatment in PS 2 or Elderly in Advanced NSCLC Patients. NCT03351361 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03351361. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
285	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab +/- UV1 Vaccination as Second Line Treatment in Patients With Malignant Mesothelioma. NCT04300244 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04300244. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
286	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Placebo in Patients With Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) After Completion of Platinum-based Chemotherapy. NCT02538666 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02538666. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
287	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab in Recurrent Extensive Stage Small Cell Lung Cancer After Receiving Platinum-based Chemotherapy. NCT03670056 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03670056. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
288	ICTRP WHO. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. NCT03693014 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03693014. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
289	ICTRP WHO. Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. NCT04107168 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04107168. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
290	ICTRP WHO. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126110. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
291	ICTRP WHO. Phase III Trial of (LCT) After Nivolumab and Ipilimumab. NCT03391869 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391869. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
292	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With HIV Associated Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT02408861 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02408861. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
293	ICTRP WHO. Ipilimumab + Nivolumab w/Thoracic Radiotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. NCT03043599 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043599. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
294	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread. NCT02658890 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658890. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
295	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study for Safety of Nivolumab in Combination With Ipilimumab to Treat Advanced Cancers. NCT02869789 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02869789. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
296	ICTRP WHO. An Exploratory Study of the Effects of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Treatment-Naive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03001882 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001882. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
297	ICTRP WHO. A Clinical Study Evaluating Nivolumab-containing Treatments in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer After Failing Previous PD-1/(L)1 Therapy and Chemotherapy. NCT04151563 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04151563. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
298	ICTRP WHO. Small Cell Lung Carcinoma Trial With Nivolumab and IpiliMUmab in LImited Disease. NCT02046733 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02046733. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
299	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With Ipilimumab (Part 1); Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy (Part 2) as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02659059 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659059. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
300	ICTRP WHO. Nivolumab With or Without Ipilimumab or Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Stage I-IIIA Non-small Cell Lung Cancer. NCT03158129 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158129. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
301	ICTRP WHO. Phase I/II Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Nintedanib in Non Small Cell Lung Cancer. NCT03377023 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03377023. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
302	ICTRP WHO. Radiation and Chemotherapy With Ipilimumab Followed by Nivolumab for Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT03663166 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03663166. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
303	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study to Test Combination Treatments in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02750514 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02750514. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
304	ICTRP WHO. Nivolumab +/- Ipilimumab in Patients With Advanced, Refractory Pulmonary or Gastroenteropancreatic Poorly Differentiated Neuroendocrine Tumors (NECs). NCT03591731 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03591731. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
305	ICTRP WHO. A Neoadjuvant Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02998528 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02998528. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
306	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy, Compared to Platinum Doublet Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02477826 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02477826. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
307	ICTRP WHO. Combination Immunotherapy-Ipilimumab-Nivolumab-Dendritic Cell p53 Vac - Patients With Small Cell Lung Cancer (SCLC). NCT03406715 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03406715. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
308	ICTRP WHO. Nivolumab, Cabozantinib S-Malate, and Ipilimumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. NCT03468985 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03468985. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
309	ICTRP WHO. A Study of a Personalized Neoantigen Cancer Vaccine. NCT03639714 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03639714. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
310	ICTRP WHO. A Study of a Personalized Cancer Vaccine Targeting Shared Neoantigens. NCT03953235 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03953235. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
311	ICTRP WHO. Lung-MAP: Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer. NCT02154490 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02154490. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
312	ICTRP WHO. Lung-MAP: Nivolumab With or Without Ipilimumab as Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IV Squamous Cell Lung Cancer and No Matching Biomarkers. NCT02785952 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02785952. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
313	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02834013. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
314	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab + Chemotherapy or Nivolumab + Ipilimumab Versus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Who Failed 1L or 2L EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. NCT02864251 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02864251. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
315	ICTRP WHO. Adoptive cell therapy across cancer diagnoses. EUCTR2017-002323-25-DK [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
316	ICTRP WHO. Randomised phase III study testing nivolumab and ipilimumab versus a carboplatin based doublet in first line treatment of PS 2 or elderly (more than 70 years old) patients with advanced non-small cell lung cancer. EUCTR2017-002842-60-FR [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002842-60. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
317	ICTRP WHO. Trial comparing the continuation of nivolumab and ipilimumab (doublet immunotherapy) to observation after a first 6 months treatment by nivolumab - ipilimumab in patient with stage IV lung cancer. EUCTR2017-002540-33-FR [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002540-33. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
318	ICTRP WHO. CheckMate 451: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 451. JPRN-JapicCTI-153091 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153091. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
319	ICTRP WHO. CheckMate 722: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 722. JPRN-JapicCTI-163431 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163431. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
320	ICTRP WHO. Small Cell Lung Carcinoma Trial With Nivolumab and IpiliMUmab in LImited Disease. ACTRN12618000918224 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12618000918224.aspx. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
321	ICTRP WHO. Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. JPRN-UMIN000034302 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039031. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
322	ICTRP WHO. A Phase 3 Study of Nivolumab, or Nivolumab with Ipilimumab, or Placebo in Subjects with Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) after Completing Platinum-based First Line Chemotherapy at multiple sites.. EUCTR2015-002441-61-IE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002441-61. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
323	ICTRP WHO. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Rising , Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Cancers (ECHO-208). EUCTR2017-001743-12-GB [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
324	ICTRP WHO. A phase 3 Study of Nivolumab and Ipilimumab given with chemoradiotherapy in participants with stage 3 non-small cell lung cancer that is unable to be removed with surgery. EUCTR2019-001222-98-FR [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001222-98. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
325	ICTRP WHO. CheckMate 816: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 816. JPRN-JapicCTI-173653 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173653. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
326	ICTRP WHO. Does adding double immunotherapy to the combination of chemotherapy and radiotherapy result in a better anti-tumor efficacy?. EUCTR2019-003454-83-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003454-83. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
327	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of an Anti-KIR Antibody in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors. EUCTR2016-001359-36-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
328	ICTRP WHO. CheckMate 227, CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 227. JPRN-JapicCTI-153065 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153065. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
329	ICTRP WHO. Nivolumab plus Ipilimumab versus existing immunotherapies in patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis.. JPRN-UMIN000039784 [Internet]. Adresse: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045369. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
330	ICTRP WHO. A study of nivolumab and ipilimumab in untreated patients with stage 3 NSCLC that is unable or not planned to be removed by surgery. EUCTR2019-001222-98-SE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001222-98. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
331	ICTRP WHO. Treatment of advanced lung cancer. EUCTR2016-003334-25-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003334-25. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
332	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab by Itself or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT01928394 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01928394. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
333	ICTRP WHO. AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED PHASE 3 TRIAL OF NIVOLUMAB, OR NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB, VERSUS PLATINUM DOUBLET CHEMOTHERAPY IN SUBJECTS WITH CHEMOTHERAPY-NAÏVE STAGE IV OR RECURRENT NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). PER-049-15 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=049-15. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
334	ICTRP WHO. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY OF NIVOLUMAB, NIVOLUMAB IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB, OR PLACEBO AS MAINTENANCE THERAPY IN SUBJECTS WITH EXTENSIVE-STAGE DISEASE SMALL CELL LUNG CANCER (ED-SCLC) AFTER COMPLETION OF PLATINUM-BASED FIRST LINE CHEMOTHERAPY. PER-060-15 [Internet]. Adresse: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=060-15. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
335	ICTRP WHO. Rescue by radiotherapy and anti-CTLA4/PD-1 after failure of anti-PD-1 therapy in metastatic NSCLC patients, a proof-of-concept study. NL8857 [Internet]. Adresse: https://trialregister.nl/trial/8857. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
336	ICTRP WHO. Ipilimumab plus nivolumab and chemoradiotherapy followed by surgery in patients with resectable and borderline resectable T3-4N0-1 non-small cell lung cancer. NL8435 [Internet]. Adresse: https://trialregister.nl/trial/8435. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
EU Clinical Trials Register		
337	EU-CTR. A Phase 2, Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-ONcology Study in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Master Protocol Revised version 02 dated 27-Jul-2016 + S.... 2016-001835-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001835-11. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
338	EU-CTR. Randomized, Multicenter, Double- Blind, Phase 3 Trial Comparing the Efficacy of Ipilimumab in Addition to Paclitaxel and Carboplatin versus Placebo in Addition to Paclitaxel and Carboplatin in Subj.... 2014-002604-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002604-25. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
339	EU-CTR. An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-NaÃ¯ve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lun.... 2014-003630-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
340	EU-CTR. Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Nivolumab and Ipilimumab versus Platinum-Doublet Chemotherapy in Early Stage NSCLC. 2016-003536-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003536-21. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
341	EU-CTR. A Randomized, Double-Blind, Parallel, Three Arm, Multicenter, Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ipilimumab (BMS-734016) in Combination with Taxol®/Paraplatin® (Paclitaxel/Carbopl.... 2007-001256-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001256-39. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
342	EU-CTR. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat and Nivolumab in	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Maligna.... 2017-001743-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12. Aufgerufen am: 05.10.2020.	
343	EU-CTR. A Phase IIIb/IV Safety Trial of Flat Dose Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Participants with non-small cell lung cancer. 2016-002621-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002621-10. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
344	EU-CTR. Open-Label, Randomized Trial of Nivolumab (BMS-936558) plus Pemetrexed/Platinum or Nivolumab plus Ipilimumab (BMS-734016) vs Pemetrexed plus Platinum in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Ca.... 2017-002672-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002672-38. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
345	EU-CTR. A Phase I /II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-KIR (Lirilumab) Administered in Combination with Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refracto.... 2016-001359-36 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
346	EU-CTR. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies.. 2016-004989-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
347	EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) followed by Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT foll.... 2019-001222-98 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001222-98. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
348	EU-CTR. An Exploratory Study of the Biologic Effects and Biomarkers of Nivolumab in combination with Ipilimumab in Subjects with Treatment-Naive Stage IV or recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2018-000462-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000462-11. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
349	EU-CTR. A phase II trial of nivolumab in combination with ipilimumab to evaluate efficacy and safety in relapsed lung cancer and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition. 2016-003334-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003334-25. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
350	EU-CTR. Adoptive cell therapy across cancer diagnoses. 2017-002323-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
351	EU-CTR. Ipilimumab plus Nivolumab and ChemoRadiotherapy followed by Surgery in patients with resectable and borderline resectable T3-4N0-1 NSCLC. 2019-003454-83 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003454-83. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A5, Studientypen nicht erfüllt
352	EU-CTR. A randomized phase 3 trial comparing continuation Nivolumab-Ipilimumab doublet immunotherapy until progression versus observation in treatment-naive patients with PDL1-positive stage IV Non-Small C.... 2017-002540-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002540-33. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
353	EU-CTR. A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab combined with Ipilimumab in Subjects with Advanced or Metastatic Solid Tumors. 2013-002844-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002844-10. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
354	EU-CTR. Randomised phase III study testing nivolumab and ipilimumab versus a carboplatin based doublet in first line treatment of PS 2 or elderly (more than 70 years old) patients with advanced non-small.... 2017-002842-60 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002842-60. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
355	EU-CTR. A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors of High Tumor Mutational Burden.... 2016-002898-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002898-35. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A2, Intervention nicht erfüllt
356	EU-CTR. A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy. 2013-002609-78 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002609-78. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
357	EU-CTR. A Phase 1/2 Study on the Safety of Rovalpituzumab Tesirine Administered in Combination with Nivolumab or Nivolumab and Ipilimumab for Adults with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. 2016-003686-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003686-26. Aufgerufen am: 05.10.2020.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-9LA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war der Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Die Studienpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit fast ausschließlich metastasiertem (Stadium IV; 98 %) NSCLC, die zuvor keine systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten unabhängig von deren PD-L1-Tumorexpression und deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufwiesen. Primäres Ziel ist der Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie versus eine platinbasierte Chemotherapie. Sekundäre Ziele sind der Vergleich von PFS und ORR bei einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie versus eine platinbasierte Chemotherapie. Hypothese: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie verbessern das OS bei Patienten mit metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, die zuvor keine systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten, unabhängig von der PD-L1-Tumorexpression verglichen mit platinbasierter Chemotherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III. Die Patienten wurden in zwei parallele Behandlungsgruppen (Behandlungs- oder Kontrollarm) im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 %), Tumorhistologie (plattenepitheliale vs. nicht-plattenepitheliale) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) randomisiert. Patienten ohne quantifizierbaren PD-L1-Status wurden für die Stratifizierung der PD-L1 < 1 % Population zugerechnet und deren Zahl auf maximal 10 % der gesamten randomisierten Patienten begrenzt. <u>Behandlungsgruppen</u> a) Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie Auswahlmöglichkeit der platinbasierten Chemotherapie: *Plattenepitheliale Histologie:* Paclitaxel + Carboplatin *Nicht-plattenepitheliale Histologie:* Pemetrexed + Cis- oder Carboplatin b) Platinbasierte Chemotherapie Auswahlmöglichkeit: *Plattenepitheliale Histologie:* Paclitaxel + Carboplatin *Nicht-plattenepitheliale Histologie:* Pemetrexed + Cis- oder Carboplatin
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Mit Stand 08.03.2019 lag das Studienprotokoll in der überarbeiteten Version 04 mit 5 eingearbeiteten Amendements vor, dessen wichtigste Änderungen im Folgenden aufgeführt werden. <u>Amendment 02 vom 02.07.2018</u> Entfernung der Möglichkeit der 1-jährigen Nachbehandlung nach Progression, Aktualisierung der Sicherheitsdaten aus CA209568, Erweiterung des Stichprobenumfangs der Studie; Aktualisierung der Studienendpunkte, Behebung von Inkonsistenzen und Aktualisierung des Dokuments nach Programmstandard <u>Amendment 03 vom 24.01.2019</u> Aktualisierung des Appendix 3 bzgl. Definition, Dokumentation, Follow-up und Reporting von UE und SUE. Aktualisierung des Appendix 4 bzgl. Kontrazeption, Aktualisierung des Appendix 6 bzgl.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsalgorithmus für Immunonkologika, Streichung von Impfungen <u>Amendment 04 vom 08.03.2019</u> Aus zwei geplanten Interimsanalysen wurde eine einzige Interimsanalyse. Die Interims- und finalen Analysen wurden mit der Anzahl der Ereignisse, der Power, den HR und dem voraussichtlichen Zeitpunkt der Ereignisse aktualisiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • ECOG-Status ≤ 1 • histologisch bestätigtes metastasiertes Stadium IV NSCLC (nach 7. International Association for the Study of Lung Cancer classification, IASLC) mit plattenepithelialer oder nicht-plattenepithelialer Histologie, die zuvor keine systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten; eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie sowie eine definitive Radiochemo-therapie für die lokal fortgeschrittene Erkrankung war erlaubt, sofern sie mindestens sechs Monate vor Studieneinschluss beendet wurde. Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC mit Rezidiv nach einer Chemoradiotherapie (Stadium IIIB (7. Auflage), Patienten ohne kurative Option) konnten eingeschlossen werden. • Lebenserwartung von mindestens drei Monaten • anhand von RECIST 1.1 messbare Erkrankung, radiografischer Tumorbefund (CT oder MRT) • Vorliegen bestimmter Tumorgewebeprobe zur Bestimmung der PD-L1-Tumorexpression und anderer Biomarker • Vorangegangene palliative Radiotherapie bei nicht-ZNS-Läsionen musste mindestens zwei Wochen vor Randomisierung beendet worden sein. • Definierte Grenzen für bestimmte Laborparameter • Personen in fortpflanzungsfähigem Alter mussten kontrazeptive Maßnahmen ergreifen; Frauen durften nicht schwanger sein oder stillen <u>Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit unbehandelten Metastasen des zentralen Nervensystems

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die für eine zielgerichtete Therapie sensitiv sind • Patienten mit Autoimmunerkrankungen • Patienten mit karzinomatöser Meningitis • Vorangegangene zielgerichtete T-Zell-Therapie • weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmten Begleitmedikationen, positive Tests hinsichtlich Hepatitis-B/C, HIV, Schwangerschaft und bestimmte Laborkriterien
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: BMS Multizentrische Studie in 19 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich (UK).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungsarm</u> Nivolumab 360 mg i.v. alle drei Wochen + Ipilimumab 1 mg/kg Körpergewicht i.v. alle sechs Wochen bis zu zwei Jahre; + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie: *Plattenepitheliale Histologie:* Paclitaxel 200 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + Carboplatin (AUC 6) i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für zwei Zyklen *Nicht-plattenepitheliale Histologie:* Pemetrexed 500 mg/qm KOF an Tag 1 + Cisplatin 75 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für zwei Zyklen; oder Pemetrexed 500 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + Carboplatin (AUC 5 oder 6) i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für zwei Zyklen. <u>Kontrollarm</u> Platinbasierte Chemotherapie: *Plattenepitheliale Histologie:* Paclitaxel 200 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + Carboplatin (AUC 6) i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für vier Zyklen *Nicht-plattenepitheliale Histologie:* Pemetrexed 500 mg/qm KOF an Tag 1 + Cisplatin 75 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für vier Zyklen;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Pemetrexed 500 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 + Carboplatin (AUC 5 oder 6) i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für vier Zyklen. Für Patienten mit initialem Ansprechen während der ersten Behandlung oder stabiler Erkrankung war eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed in identischer Dosierung (500 mg/qm KOF i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus) möglich und wurde bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unterbrechung der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt. Die Dosis aller Wirkstoffe konnte abhängig von der Schwere und Art der UE verzögert verabreicht werden; in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe konnte sie auch reduziert werden. Beim vorzeitigen Absetzen von Nivolumab wurde auch Ipilimumab abgesetzt. Beim vorzeitigen Absetzen von Ipilimumab konnte die Therapie mit Nivolumab fortgesetzt werden. In beiden Fällen konnte die Therapie auch mit platinbasierten Chemotherapie fortgesetzt werden bis die 2 Zyklen erreicht wurden. Beim vorzeitigen Absetzen von platinbasierten Chemotherapie wurde die Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab fortgesetzt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> • OS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • PFS • ORR • PFS und ORR (ausgewertet nach PD-L1-Tumorexpression) <u>Patientenrelevante explorative EP:</u> • Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS • Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS • UE • PFS2 (PFS nach Folgebehandlung) OS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Kontaktzeitpunkt oder zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Während der Behandlungsphase wird OS kontinuierlich verfolgt und nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Behandlungsende 35 bzw. 115 Tage in den beiden Follow-up Visiten und im Anschluss daran alle drei Monate. PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erstem Datum der dokumentierten Progression oder Tod, je nachdem was früher auftritt. Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 per BICR mittels CT oder MRT begannen 6 Wochen nach Randomisierung und wurden alle 6 Wochen bis Woche 48 und nachfolgend alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder Behandlungsabbruch durchgeführt, je nach dem was später auftrat. ORR ist der Anteil der Patienten mit bestätigtem Ansprechen zwischen Randomisierung und Progression nach RECIST 1.1 per BICR oder dem Beginn einer palliativen lokalen Therapie oder dem Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die LCSS- und EQ-5D-Fragebögen wurden alle 3 Wochen nach der Ausgangserhebung (Baseline) in den ersten 6 Monaten, danach alle 6 Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2) ausgefüllt. Der EQ-5D wurde zudem an den anschließenden Überlebensvisiten (alle 3 Monate im 1. Jahr der Nachbeobachtungsphase, danach alle 6 Monate) erhoben. Alle Verträglichkeitsendpunkte werden gemäß National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 nach Schweregrad bewertet und während der Behandlungsphase sowie innerhalb von 100 Tagen danach erhoben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aktualisierung der Definition, Dokumentation, Follow-up und Reporting von UE und SUE im Amendment 03 vom 24.01.2019
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Grundlage der Berechnung der Studienpopulationsgröße ist der Vergleich des OS zwischen dem Behandlungsarm und dem Kontrollarm unter Festlegung eines zweiseitigen alpha von 0,05. Die Anzahl der Ereignisse der Studie wurden unter der Annahme einer Exponentialverteilung des OS im Kontrollarm und einer stückweisen Exponentialverteilung des OS unter Berücksichtigung eines um drei Monate verzögerten Behandlungseffekts im Behandlungsarm berechnet. Etwa 402 Todesfälle unter den ca. 700 Patienten der Studie ergeben eine Power von 81 % zur Erfassung einer HR von 0,75 bei einem zweiseitigen alpha-Fehler von 0,05. Eine HR von 0,75 ergab sich aus einer angestrebten HR von 1 für die ersten drei Monate nach Randomisierung und einer angestrebten HR von 0,68 für die darauffolgenden Monate.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Durchführung der Interimsanalyse für den primären Endpunkt OS war nach mindestens 322 (80 %) Todesfällen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierter Randomisierungsplan
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden in zwei parallele Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Tumorhistologie (plattenepitheliale vs. nicht-plattenepitheliale), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und PD-L1-Tumorexpression (< 1 % vs. ≥ 1 %) randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach Feststellung der Eignung für die Studie und Einwilligungserklärung erhielten die Patienten eine Nummer durch das Interactive Web Response System (IWRS) und wurden durch das IWRS stratifiziert randomisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	a) Nicht verblindet, offene Studie b) Nicht verblindet, offene Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) Offene Studie, aber verblindeter, unabhängiger zentraler Review (BICR) des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien 1.1
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der Vergleich des primären Endpunkts OS zwischen den Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem log-Rank-Test durchgeführt (Signifikanzniveau von insgesamt α = 0,05), stratifiziert nach Tumorhistologie, Geschlecht und PD-L1-Tumorexpression. Für die OS-Analyse waren eine Interims- und eine finale Analyse im Rahmen eines sequentiellen Testverfahrens geplant, um den alpha-Fehler von insgesamt 0,05 einzuhalten. Dieses alpha-Level für beide Analysen zusammen basiert auf der zum Zeitpunkt der Analyse aktuellen Anzahl von Ereignissen und der Lan-DeMets-alpha-spending-Funktion. HR und korrespondierende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (KI) werden mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger Covariate ermittelt. Überlebenskurven, Mediane und 95 %-KI sowie Raten und 95 %-KI zu festen Zeitpunkten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Der Vergleich des sekundären Endpunkts PFS zwischen den Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem log-Rank-Test durchgeführt (α = 0,05), stratifiziert nach Tumorhistologie, Geschlecht und PD-L1-Tumorexpression. HR und korrespondierende 2-seitige 95 %-KI werden mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger Covariate ermittelt. PFS-Kurven, Mediane und 95 %-KI sowie Raten und 95 %-KI zu festen Zeitpunkten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Der Vergleich des sekundären Endpunkts ORR gemäß BICR zwischen den Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt, stratifiziert nach Tumorhistologie, Geschlecht und PD-L1-Tumorexpression. Die Differenz der ORR mit exaktem 95 %-KI zwischen den Behandlungsgruppen wird berechnet. Die Auswertungen zum Therapieansprechen (BOR) erfolgen pro Behandlungsgruppe. Es werden Patientenzahlen und Ansprechraten mit exakten 95 %-KI (Clopper und Pearson) dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für UE und Arzneimittelnebenwirkungen wurden Subgruppenanalysen für wenige Subgruppenmerkmale durchgeführt. Dagegen wurden für die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeitsendpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppenmerkmale durchgeführt: • Altersgruppe I • Altersgruppe II • Altersgruppe III • Altersgruppe IV • Geschlecht • Ethnie • Region • ECOG Performance Status • Tumorhistologie lt. IRT • Raucher • Krankheitsstadium • Hirnmetastasen • Lebermetastasen • Knochenmetastasen • Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mutationen pro Megabase • Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status • Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mutationen pro Megabase • Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mutationen pro Megabase • Auswertbarer Blut-TMB-Status • PD-L1-Status mit Grenzwerten 1 % und 50 %
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) • Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie n= 361 • Platinbasierte Chemotherapie n= 358 b) • Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie n= 358 • Platinbasierte Chemotherapie n= 349 c) • Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie n= 361 • Platinbasierte Chemotherapie n= 358
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 24.08.2017 Studienende: noch laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch laufend
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Flow-Chart für Studie CA209-9LA

Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-9LA – Teilpopulation PD-L1 < 50 %

Studie: CA209-9LA – Teilpopulation PD-L1 < 50 %

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Final Clinical Study Report for Study CA2099LA, A PHASE 3, RANDOMIZED STUDY OF NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY VS CHEMOTHERAPY ALONE AS FIRST LINE THERAPY IN STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC); Report Date 21.01.2020. 2020. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Addendum 01 to the Final Clinical Study Report for Study CA2099LA, A PHASE 3, RANDOMIZED STUDY OF NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY VS CHEMOTHERAPY ALONE AS FIRST LINE THERAPY IN STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). Report Date 02.06.2020. 2020.	A
Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (s. Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie Anhang 4-G)	B
ClinicalTrials.gov. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC (CheckMate 9LA); Registereintrag ClinicalTrials.gov; first posted: July 12, 2017; last update posted: September 22, 2020. 2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03215706.	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

CA209-9LA ist eine randomisierte, offene, Phase-III-Studie mit den Behandlungsarmen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie.

Geeignete Patienten wurden in die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (< 1 % vs. ≥ 1 %), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Tumorhistologie (plattenepitheliale vs. nicht-plattenepitheliale) randomisiert.

A

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS) durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme

(Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie) randomisiert, stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (< 1 % vs. ≥ 1 %), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Tumorhistologie (plattenepitheliale vs. nicht-plattenepitheliale). Es wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan angewendet.
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden verdeckt unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS) im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie) randomisiert, stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (< 1 % vs. ≥ 1 %), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Tumorhistologie (plattenepitheliale vs. nicht-plattenepitheliale).
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

CA209-9LA hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-9LA hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS) durchgeführt. Es handelte sich um eine offene Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-9LA hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.
Teilpopulation PD-L1 < 50 %: 262 Patienten in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. 235 Patienten in der Gruppe platinbasierte Chemotherapie.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur zwischen rund 31 % bis 41 % der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (30,9 % vs. 40,9 % für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Immuntherapie als Folgetherapie wurde in beiden Behandlungsgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit gegeben (5,0 % vs. 28,9 % für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Dagegen war der Anteil der Patienten mit einer Chemotherapie mit Einzelsubstanzen als Folgetherapie mit knapp 30 % in beiden Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar (29,8 % vs. 23,8 % für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Studienende kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur zwischen rund 31 % bis 41 % der Patienten erhielt eine systemische Folgetherapie (30,9 % vs. 40,9 % für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Immuntherapie als Folgetherapie wurde in beiden Behandlungsgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit gegeben (5,0 % vs. 28,9 % für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Dagegen war der Anteil der Patienten mit einer Chemotherapie mit Einzelsubstanzen als Folgetherapie mit knapp 30 % in beiden Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar (29,8 % vs. 23,8 % für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Der Anteil an Patienten für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Studienende kein geplantes Cross-over. In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht; das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-9LA hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der LCSS ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-9LA hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-9LA hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten in der Teilpopulation PD-L1 < 50 % nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit kann die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen. Der LCSS ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – UE-Hauptkategorien ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, UE von besonderem Interesse (AESI; spezifische immunvermittelte UE, spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse), UE auf SOC/PT-Ebene (SOC: System Organ Class; PT: Preferred Terms)

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht: bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (AESI; spezifische immunvermittelte UE, spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils für jegliches UE, UE Grad ≥ 3, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE (nicht bei AESI). Grundsätzlich ist das

Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen jedoch allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-9LA hat ein offenes Studiendesign (open-label). Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z.B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der All treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: Teilpopulation PD-L1 < 50 %: 487/497 (98,0 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm deutlich länger als im Vergleichstherapie-Arm: Teilpopulation PD-L1 < 50 %: Median 5,6 Monate vs. 2,4 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein.

Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z.B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der All treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: Teilpopulation PD-L1 < 50 %: 487/497 (98,0 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm deutlich länger als im Vergleichstherapie-Arm. Teilpopulation PD-L1 < 50 %: Median 5,6 Monate vs. 2,4 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit (jegliches UE, UE Grad ≥ 3, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE) bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (AESI; spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse (OESI)) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Inhaltsverzeichnis Anhang 4-G

Anhang 4-G : Ergänzende Analysen der RCT CA209-9LA für die Teilpopulation PD-L1 < 50 % 254
Anhang 4-G 1 : Endpunkte Morbidität und Lebensqualität: Sensitivitätsanalysen (MMRM) 254
Anhang 4-G 1.1 : Sensitivitätsanalysen zum zeitlichen Verlauf (MMRM) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 254
Anhang 4-G 1.2 : Sensitivitätsanalyse mit MMRM für Endpunkte gemäß LCSS aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 267
Anhang 4-G 1.3 : Sensitivitätsanalyse mit MMRM für Endpunkt EQ-5D-VAS aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 269
Anhang 4-G 2 : Endpunkte Verträglichkeit 270
Anhang 4-G 2.1 : Ergebnisse für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 270
Anhang 4-G 2.1.1 : Ergebnisse für Endpunkte spezifische immunvermittelte UE (imUE) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 270
Anhang 4-G 2.1.2 : Ergebnisse für Endpunkte spezifische UE (select UE) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 279
Anhang 4-G 2.1.3 : Ergebnisse für Endpunkte weitere UE von besonderem Interesse (OESI) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 285
Anhang 4-G 2.2 : Ergebnisse für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 292
Anhang 4-G 2.2.1 : Ergebnisse für Endpunkte jegliche UE auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 292
Anhang 4-G 2.2.2 : Ergebnisse für Endpunkte UE Grad ≥ 3 auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 308
Anhang 4-G 2.2.3 : Ergebnisse für Endpunkte SUE auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 314
Anhang 4-G 2.2.4 : Ergebnisse für Endpunkte Therapieabbruch wegen UE auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA – Inzidenzen (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 318
Anhang 4-G 3 : Subgruppenanalysen 325
Anhang 4-G 3.1 : Subgruppenanalysen zu Endpunkten des Hauptteils aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 325
Anhang 4-G 3.1.1 : Subgruppenanalysen für Endpunkte Mortalität – Gesamtüberleben (OS) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) . 325
Anhang 4-G 3.1.2 : Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität und Lebensqualität aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 334
Anhang 4-G 3.1.3 : Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 443

Anhang 4-G 3.2 : Subgruppenanalysen zu Endpunkten dieses Anhangs aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 476
Anhang 4-G 3.2.1 : Subgruppenanalysen für Endpunkte spezifische immunvermittelte UE aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 488
Anhang 4-G 3.2.2 : Subgruppenanalysen für Endpunkte spezifische UE (select UE) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 499
Anhang 4-G 3.2.3 : Subgruppenanalysen für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 511
Anhang 4-G 4 : Kaplan-Meier-Kurven aus CA209-9LA 731
Anhang 4-G 4.1 : Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkte aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 731
Anhang 4-G 4.1.1 : Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkte Morbidität und Lebensqualität aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 731
Anhang 4-G 4.1.2 : Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkte Verträglichkeit aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %) 744

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen der RCT CA209-9LA für die Teilpopulation PD-L1 < 50 %

Anhang 4-G 1: Endpunkte Morbidität und Lebensqualität: Sensitivitätsanalysen (MMRM)

Anhang 4-G 1.1: Sensitivitätsanalysen zum zeitlichen Verlauf (MMRM) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Sensitivitätsanalyse: Zeitlicher Verlauf der Änderung zu Studienbeginn der Endpunkte Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, blutiger Auswurf, Schmerz, Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome, Index-Wert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS sowie Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %).

Figure 1.2.1: LCSS: Anorexia [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy														
	241	232	217	193	176	167	151	134	115	97	88	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	199	176	164	109	98	83	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Negative change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Figure 1.2.2: LCSS: Fatigue [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy														
	241	232	217	193	176	167	151	134	115	97	88	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	199	176	164	109	98	83	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Negative change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Figure 1.2.3: LCSS: Cough [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy														
	239	230	215	192	175	166	150	133	114	96	87	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	199	176	164	109	98	83	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Negative change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Figure 1.2.4: LCSS: Dyspnea [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy														
	241	232	217	193	176	167	151	134	115	97	88	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	199	176	164	109	98	83	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Negative change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Figure 1.2.5: LCSS: Hemoptysis [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy														
	240	231	216	193	176	167	151	134	115	97	88	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	199	176	164	109	98	83	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Negative change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Figure 1.2.6: LCSS: Pain [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy														
	241	232	217	193	176	167	151	134	115	97	88	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	199	176	164	109	98	83	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Negative change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Figure 1.2.7: LCSS: Symptom Distress (reversed) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy														
	241	232	217	193	176	167	151	134	115	97	88	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	199	176	164	109	98	83	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Positive change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Figure 1.2.8: LCSS: Interference with Activity (reversed) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy														
	241	232	217	193	176	167	151	134	115	97	88	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	199	176	164	109	98	83	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Positive change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Figure 1.2.9: LCSS: Global HRQOL (reversed) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy														
	241	232	217	193	176	167	151	134	115	97	88	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	198	175	163	108	97	82	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Positive change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Figure 1.2.10: LCSS: ASBI [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy														
	238	229	214	192	175	166	150	133	114	96	87	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	199	176	164	109	98	83	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Negative change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Figure 1.2.11: LCSS: Three-Item-Index [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy															
	237	228	213	190	173	165	149	133	114	96	88	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	198	175	163	108	97	82	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Positive change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Figure 1.2.17: EQ-5D-3L: VAS [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy														
	237	228	213	190	173	165	149	133	114	96	88	75	69	60	50
[2] Chemotherapy															
	204	178	166	109	98	83	67	55	41	32	24	25	24	23	19

Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
Estimates are based on an MMRM, treating change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score as a covariate, and visit week as a repeated measure. Models were run using a UN covariance matrix, if the model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.
Positive change score represents an improvement from baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -06.00- AMNOG MMRM Plots_v0_2.sas EXECUTED: 10 August 2020 at 20:16:44 by alejandro.moreno-koe

Anhang 4-G 1.2: Sensitivitätsanalyse mit MMRM für Endpunkte gemäß LCSS aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Sensitivitätsanalyse: Änderung zu Studienbeginn (MMRM) der Endpunkte Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, blutiger Auswurf, Schmerz, Indexwert der krankheitsbedingten Symptome, Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheits¬bezogene Lebensqualität und Index-Wert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %).

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			**pCT**			**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
LCSS	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
Appetitlosigkeit[2]	242	24,06 (26,05)	1,73 (1,31)	202	26,24 (24,08)	0,86 (1,80)	0,86 (-3,20; 4,92) 0,6766	0,04 (-0,15; 0,23)
Fatigue[2]	242	28,55 (26,10)	1,27 (1,27)	202	32,32 (24,93)	3,50 (1,69)	-2,22 (-6,03; 1,59) 0,2517	-0,11 (-0,30; 0,08)
Husten[2]	240	23,51 (25,27)	-6,04 (1,14)	202	26,74 (25,06)	-7,97 (1,55)	1,93 (-1,54; 5,40) 0,2737	0,10 (-0,08; 0,29)
Dyspnoe[2]	242	23,48 (25,51)	-3,18 (1,18)	202	25,40 (25,42)	-2,50 (1,45)	-0,68 (-4,01; 2,64) 0,6873	-0,04 (-0,23; 0,15)
Blutiger Auswurf[2]	241	4,27 (11,90)	-1,46 (0,39)	202	4,76 (13,23)	-1,29 (0,53)	-0,17 (-1,35; 1,02) 0,7820	-0,03 (-0,21; 0,16)
Schmerz[2]	242	19,51 (25,04)	-3,56 (1,11)	202	25,14 (26,50)	-3,23 (1,49)	-0,32 (-3,65; 3,00) 0,8487	-0,02 (-0,20; 0,17)
Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome[2]	239	20,57 (15,96)	-1,54 (0,77)	202	23,43 (15,07)	-2,01 (1,04)	0,47 (-1,91; 2,84) 0,6989	0,04 (-0,15; 0,22)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
LCSS	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**

KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden zusammengesetzte Symmetrien bzw. danach autoregressive Strukturen als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.

(2) Eine negative Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT.

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
LCSS	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)(1)**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert(1)**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
Symptom-belastung(2)	242	75,55 (25,73)	1,67 (1,18)	202	72,72 (24,56)	0,81 (1,53)	0,86 (-2,59; 4,31) 0,6246	0,05 (-0,14; 0,23)
Aktivitätsbeeinträch-tigung(2)	242	71,10 (25,76)	-0,63 (1,32)	202	65,49 (29,34)	-1,18 (1,61)	0,55 (-3,15; 4,26) 0,7693	0,03 (-0,16; 0,21)
allgemeine gesundheits-bezogene Lebens-qualität(2)	242	68,55 (24,49)	3,11 (1,11)	201	64,78 (24,64)	2,44 (1,45)	0,67 (-2,61; 3,95) 0,6899	0,04 (-0,15; 0,22)

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			**pCT**			**Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT**	
LCSS	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems[2]	242	215,20 (66,46)	3,42 (3,14)	201	203,32 (66,27)	2,86 (4,03)	0,56 (-8,64; 9,76) 0,9040	0,01 (-0,18; 0,20)

KI = Konfidenzintervall; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden zusammengesetzte Symmetrien bzw. danach autoregressive Strukturen als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.

(2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT.

Anhang 4-G 1.3: Sensitivitätsanalyse mit MMRM für Endpunkt EQ-5D-VAS aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Sensitivitätsanalyse: Änderung zu Studienbeginn (MMRM) des Endpunktes Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %).

	Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT			pCT			Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT vs. pCT	
EQ-5D	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**N**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn MW (SE)[1]**	**Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert[1]**	**SMD als Hedges' g (95 %-KI)**
EQ-5D-VAS[2]	239	74,3 (16,2)	1,7 (0,9)	208	69,9 (20,1)	1,8 (1,1)	-0,1 (-2,7; 2,5) 0,9501	-0,01 (-0,19; 0,18)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; Nivo+Ipi = Nivolumab + Ipilimumab; pCT = platinbasierte Chemotherapie; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz; VAS = visueller Analogskalenwert

(1) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind Werte zu Studienbeginn. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden zusammengesetzte Symmetrien bzw. danach autoregressive Strukturen als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.

(2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivo+Ipi + 2 Zyklen pCT.

Anhang 4-G 2: Endpunkte Verträglichkeit

Anhang 4-G 2.1: Ergebnisse für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Anhang 4-G 2.1.1: Ergebnisse für Endpunkte spezifische immunvermittelte UE (imUE) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA Page 1 of 8

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Immune-mediated (IM) AEs	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH ANY IMAES	260	107(41.2)	153(58.8)	12.88 (8.71, N.A.)	227	4(1.8)	223(98.2)	N.A. (N.A., N.A.)	26.21 (9.66, 71.15)	<0.0001
IMAE BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1										
PATIENTS WITH PNEUMONITIS IMAES	260	14(5.4)	246(94.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0018
PATIENTS WITH DIARRHEA/COLITIS IMAES	260	12(4.6)	248(95.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0032
PATIENTS WITH HEPATITIS IMAES	260	15(5.8)	245(94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0009
PATIENTS WITH NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION IMAES	260	4(1.5)	256(98.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0737
PATIENTS WITH RASH IMAES	260	38(14.6)	222(85.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	1(0.4)	226(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	32.00 (4.39, >99.99)	<0.0001
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY IMAES	260	1(0.4)	259(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3509

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:15

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Immune-mediated (IM) AEs	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH ENDOCRINE IMAES	260	57(21.9)	203(78.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3(1.3)	224(98.7)	N.A. (N.A., N.A.)	16.03 (5.02, 51.24)	<0.0001
PATIENTS WITH ADRENAL INSUFFICIENCY IMAES	260	10(3.8)	250(96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	1(0.4)	226(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.52 (0.83, 51.40)	0.0410
PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM/ THYROIDITIS IMAES	260	38(14.6)	222(85.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	2(0.9)	225(99.1)	N.A. (N.A., N.A.)	15.63 (3.77, 64.87)	<0.0001
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IMAES	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM IMAES	260	22(8.5)	238(91.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	<0.0001
PATIENTS WITH HYPOPHYSITIS IMAES	260	7(2.7)	253(97.3)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0244
PATIENTS WITH IMAE CTCAE GRADES 1-2	260	97(37.3)	163(62.7)	N.A. (12.06, N.A.)	227	3(1.3)	224(98.7)	N.A. (N.A., N.A.)	30.85 (9.77, 97.36)	<0.0001

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:15

Protocol: CA2099LA Page 3 of 8

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Immune-mediated (IM) AEs	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
IMAE CTCAE GRADES 1-2 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1										
PATIENTS WITH PNEUMONITIS IMAES	260	10(3.8)	250(96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0072
PATIENTS WITH DIARRHEA/COLITIS IMAES	260	9(3.5)	251(96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0159
PATIENTS WITH HEPATITIS IMAES	260	10(3.8)	250(96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0074
PATIENTS WITH NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION IMAES	260	4(1.5)	256(98.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0744
PATIENTS WITH RASH IMAES	260	35(13.5)	225(86.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	<0.0001
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY IMAES	260	1(0.4)	259(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3509
PATIENTS WITH ENDOCRINE IMAES	260	55(21.2)	205(78.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3(1.3)	224(98.7)	N.A. (N.A., N.A.)	15.46 (4.83, 49.48)	<0.0001

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:15

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Immune-mediated (IM) AEs	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH ADRENAL INSUFFICIENCY IMAES	260	8(3.1)	252(96.9)	N.A. (N.A., N.A.)	227	1(0.4)	226(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	5.16 (0.64, 41.78)	0.0876
PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM/ THYROIDITIS IMAES	260	38(14.6)	222(85.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	2(0.9)	225(99.1)	N.A. (N.A., N.A.)	15.61 (3.76, 64.77)	<0.0001
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IMAES	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM IMAES	260	22(8.5)	238(91.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	<0.0001
PATIENTS WITH HYPOPHYSITIS IMAES	260	4(1.5)	256(98.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.1058
PATIENTS WITH IMAE CTCAE GRADES >=3	260	44(16.9)	216(83.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	1(0.4)	226(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	34.45 (4.74, >99.99)	<0.0001

IMAE CTCAE GRADES >=3 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:15

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Immune-mediated (IM) AEs	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH PNEUMONITIS IMAES	260	9(3.5)	251(96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0163
PATIENTS WITH DIARRHEA/COLITIS IMAES	260	6(2.3)	254(97.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0433
PATIENTS WITH HEPATITIS IMAES	260	12(4.6)	248(95.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0022
PATIENTS WITH NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION IMAES	260	1(0.4)	259(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3542
PATIENTS WITH RASH IMAES	260	9(3.5)	251(96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	1(0.4)	226(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	7.85 (1.00, 61.99)	0.0203
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY IMAES	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH ENDOCRINE IMAES	260	11(4.2)	249(95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0063
PATIENTS WITH ADRENAL INSUFFICIENCY IMAES	260	4(1.5)	256(98.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.1082

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:15

Protocol: CA2099LA Page 6 of 8

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Immune-mediated (IM) AEs	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM/ THYROIDITIS IMAES	260	2(0.8)	258(99.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.2811
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IMAES	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM IMAES	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPOPHYSITIS IMAES	260	5(1.9)	255(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0570
PATIENTS WITH SERIOUS IMAE	260	42(16.2)	218(83.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	<0.0001
SERIOUS IMAE BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1										
PATIENTS WITH PNEUMONITIS IMAES	260	10(3.8)	250(96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0078

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:15

Protocol: CA2099LA Page 7 of 8

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Immune-mediated (IM) AEs	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH DIARRHEA/COLITIS IMAES	260	5(1.9)	255(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0407
PATIENTS WITH HEPATITIS IMAES	260	9(3.5)	251(96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0074
PATIENTS WITH NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION IMAES	260	4(1.5)	256(98.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0737
PATIENTS WITH RASH IMAES	260	6(2.3)	254(97.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0225
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY IMAES	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH ENDOCRINE IMAES	260	11(4.2)	249(95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0087
PATIENTS WITH ADRENAL INSUFFICIENCY IMAES	260	5(1.9)	255(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0897
PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM/ THYROIDITIS IMAES	260	1(0.4)	259(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.5617

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:15

Protocol: CA2099LA Page 8 of 8

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Immune-mediated (IM) AEs	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IMAES	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM IMAES	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPOPHYSITIS IMAES	260	5(1.9)	255(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0570

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:15

Anhang 4-G 2.1.2: Ergebnisse für Endpunkte spezifische UE (select UE) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Select Adverse Events (AE)	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH ANY SELECT AES	260	202(77.7)	58(22.3)	1.64 (1.02, 2.17)	227	108(47.6)	119(52.4)	8.34 (5.26, 11.10)	1.98 (1.56, 2.50)	<0.0001
SELECT AE BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1										
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	260	69(26.5)	191(73.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	11(4.8)	216(95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.12 (2.70, 9.68)	<0.0001
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	260	91(35.0)	169(65.0)	17.74 (12.19, N.A.)	227	50(22.0)	177(78.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.39 (0.98, 1.97)	0.0616
PATIENTS WITH HEPATIC AES	260	59(22.7)	201(77.3)	N.A. (N.A., N.A.)	227	25(11.0)	202(89.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.88 (1.18, 3.02)	0.0075
PATIENTS WITH PULMONARY AES	260	23(8.8)	237(91.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	6(2.6)	221(97.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.82 (1.14, 6.96)	0.0193
PATIENTS WITH RENAL AES	260	31(11.9)	229(88.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	22(9.7)	205(90.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.00 (0.58, 1.74)	0.9913
PATIENTS WITH SKIN AES	260	111(42.7)	149(57.3)	15.08 (8.28, N.A.)	227	33(14.5)	194(85.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.19 (2.16, 4.71)	<0.0001

12 month follow-up March 2020 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
HR=hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo over Chemo, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:49

Protocol: CA2099LA Page 2 of 5

Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Select Adverse Events (AE)	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS AES	260	16(6.2)	244(93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3(1.3)	224(98.7)	N.A. (N.A., N.A.)	4.44 (1.29, 15.29)	0.0096
PATIENTS WITH SELECT AE CTCAE GRADES 1-2	260	192(73.8)	68(26.2)	2.07 (1.45, 2.73)	227	100(44.1)	127(55.9)	9.46 (7.49, 14.06)	1.98 (1.55, 2.53)	<0.0001
SELECT AE CTCAE GRADES 1-2 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1										
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	260	67(25.8)	193(74.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	11(4.8)	216(95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.00 (2.64, 9.47)	<0.0001
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	260	82(31.5)	178(68.5)	N.A. (12.39, N.A.)	227	49(21.6)	178(78.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.24 (0.87, 1.78)	0.2286
PATIENTS WITH HEPATIC AES	260	55(21.2)	205(78.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	22(9.7)	205(90.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.98 (1.20, 3.26)	0.0061
PATIENTS WITH PULMONARY AES	260	15(5.8)	245(94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3(1.3)	224(98.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.74 (1.08, 12.99)	0.0259
PATIENTS WITH RENAL AES	260	25(9.6)	235(90.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	18(7.9)	209(92.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.97 (0.53, 1.79)	0.9232

12 month follow-up March 2020 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
HR=hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo over Chemo, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:49

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Select Adverse Events (AE)	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH SKIN AES	260	108(41.5)	152(58.5)	15.08 (8.71, N.A.)	227	33(14.5)	194(85.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.06 (2.07, 4.52)	<0.0001
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS AES	260	15(5.8)	245(94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	2(0.9)	225(99.1)	N.A. (N.A., N.A.)	6.23 (1.42, 27.32)	0.0055
PATIENTS WITH SELECT AE CTCAE GRADES >=3	260	75(28.8)	185(71.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	21(9.3)	206(90.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.94 (1.81, 4.79)	<0.0001
SELECT AE CTCAE GRADES >=3 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1										
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	260	13(5.0)	247(95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0033
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	260	19(7.3)	241(92.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5(2.2)	222(97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.68 (0.99, 7.23)	0.0438
PATIENTS WITH HEPATIC AES	260	18(6.9)	242(93.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	6(2.6)	221(97.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.40 (0.95, 6.07)	0.0567
PATIENTS WITH PULMONARY AES	260	14(5.4)	246(94.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3(1.3)	224(98.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.30 (0.94, 11.59)	0.0491

12 month follow-up March 2020 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
HR=hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo over Chemo, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:49

Protocol: CA2099LA Page 4 of 5

Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Select Adverse Events (AE)	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH RENAL AES	260	10(3.8)	250(96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5(2.2)	222(97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.59 (0.54, 4.69)	0.3943
PATIENTS WITH SKIN AES	260	14(5.4)	246(94.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	1(0.4)	226(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	12.09 (1.59, 91.97)	0.0021
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS AES	260	1(0.4)	259(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	1(0.4)	226(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.87 (0.05, 13.87)	0.9202
PATIENTS WITH SERIOUS SELECT AE	260	57(21.9)	203(78.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	14(6.2)	213(93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.27 (1.82, 5.88)	<0.0001
SERIOUS SELECT AE BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1										
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	260	12(4.6)	248(95.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0054
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	260	14(5.4)	246(94.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	4(1.8)	223(98.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.54 (0.83, 7.80)	0.0912
PATIENTS WITH HEPATIC AES	260	11(4.2)	249(95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0027

12 month follow-up March 2020 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
HR=hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo over Chemo, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:49

Protocol: CA2099LA Page 5 of 5

Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Select Adverse Events (AE)	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH PULMONARY AES	260	16(6.2)	244(93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5(2.2)	222(97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.37 (0.86, 6.51)	0.0859
PATIENTS WITH RENAL AES	260	11(4.2)	249(95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5(2.2)	222(97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.87 (0.65, 5.39)	0.2377
PATIENTS WITH SKIN AES	260	6(2.3)	254(97.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0225
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS AES	260	1(0.4)	259(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3518

12 month follow-up March 2020 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
HR=hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo over Chemo, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:06:49

Anhang 4-G 2.1.3: Ergebnisse für Endpunkte weitere UE von besonderem Interesse (OESI) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA Page 1 of 6

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Other Events of Special Interest (OESI)	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH ANY OESIS	260	8(3.1)	252(96.9)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0271
OESI BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1										
PATIENTS WITH MYASTHENIC SYNDROME	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH DEMYELINATION EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRE SYNDROME	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH PANCREATITIS EVENT	260	6(2.3)	254(97.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0419
PATIENTS WITH UVEITIS EVENT	260	1(0.4)	259(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.5688
PATIENTS WITH ENCEPHALITIS EVENT	260	1(0.4)	259(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.5057

12 month follow-up March 2020 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
HR=hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo over Chemo, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:07:32

Protocol: CA2099LA Page 2 of 6

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Other Events of Special Interest (OESI)	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH MYOCARDITIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH MYOSITIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GRAFT VERSUS HOST DISEASE	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH OESI CTCAE GRADES 1-2	260	3(1.2)	257(98.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.1541
OESI CTCAE GRADES 1-2 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1										
PATIENTS WITH MYASTHENIC SYNDROME	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH DEMYELINATION EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

12 month follow-up March 2020 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
HR=hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo over Chemo, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:07:32

Protocol: CA2099LA Page 3 of 6

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Other Events of Special Interest (OESI)	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRE SYNDROME	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH PANCREATITIS EVENT	260	2(0.8)	258(99.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.1862
PATIENTS WITH UVEITIS EVENT	260	1(0.4)	259(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.5688
PATIENTS WITH ENCEPHALITIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH MYOCARDITIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH MYOSITIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GRAFT VERSUS HOST DISEASE	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

12 month follow-up March 2020 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
HR=hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo over Chemo, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:07:32

Protocol: CA2099LA Page 4 of 6

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Other Events of Special Interest (OESI)	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH OESI CTCAE GRADES >=3	260	5(1.9)	255(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0923
OESI CTCAE GRADES >=3 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1										
PATIENTS WITH MYASTHENIC SYNDROME	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH DEMYELINATION EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRE SYNDROME	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH PANCREATITIS EVENT	260	4(1.5)	256(98.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.1218
PATIENTS WITH UVEITIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH ENCEPHALITIS EVENT	260	1(0.4)	259(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.5057

12 month follow-up March 2020 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
HR=hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo over Chemo, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:07:32

Protocol: CA2099LA Page 5 of 6

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Other Events of Special Interest (OESI)	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH MYOCARDITIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH MYOSITIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GRAFT VERSUS HOST DISEASE	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH SERIOUS OESI	260	6(2.3)	254(97.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0545
SERIOUS OESI BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 22.1										
PATIENTS WITH MYASTHENIC SYNDROME	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH DEMYELINATION EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

12 month follow-up March 2020 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
HR=hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo over Chemo, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:07:32

Protocol: CA2099LA Page 6 of 6

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Other Events of Special Interest (OESI)	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo Censored Patients n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo P-value (3)
PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRE SYNDROME	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH PANCREATITIS EVENT	260	5(1.9)	255(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0710
PATIENTS WITH UVEITIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH ENCEPHALITIS EVENT	260	1(0.4)	259(99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.5057
PATIENTS WITH MYOCARDITIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH MYOSITIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS EVENT	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GRAFT VERSUS HOST DISEASE	260	0	260(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

12 month follow-up March 2020 DBL. Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
HR=hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo over Chemo, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-imaetahr-9la-ebr2122.sas 07AUG2020:15:07:32

Anhang 4-G 2.2: Ergebnisse für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Anhang 4-G 2.2.1: Ergebnisse für Endpunkte jegliche UE auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA Page 1 of 15

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	260	260 (100.0)	0	0.13 (0.13, 0.23)	227	222 (97.8)	5 (2.2)	0.20 (0.13, 0.30)	1.19 (1.00, 1.43)	0.0534
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	260	202 (77.7)	58 (22.3)	1.35 (0.85, 2.27)	227	135 (59.5)	92 (40.5)	3.61 (2.30, 5.49)	1.45 (1.17, 1.81)	0.0008
ASTHENIA	260	86 (33.1)	174 (66.9)	N.A. (N.A., N.A.)	227	56 (24.7)	171 (75.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.29 (0.92, 1.82)	0.1349
FATIGUE	260	60 (23.1)	200 (76.9)	N.A. (N.A., N.A.)	227	43 (18.9)	184 (81.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.14 (0.77, 1.69)	0.5185
PYREXIA	260	40 (15.4)	220 (84.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	20 (8.8)	207 (91.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.60 (0.93, 2.75)	0.0844
OEDEMA PERIPHERAL	260	21 (8.1)	239 (91.9)	N.A. (N.A., N.A.)	227	19 (8.4)	208 (91.6)	N.A. (16.66, N.A.)	0.79 (0.42, 1.48)	0.4615
MUCOSAL INFLAMMATION	260	18 (6.9)	242 (93.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	9 (4.0)	218 (96.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.62 (0.72, 3.62)	0.2359

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) / Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
MALAISE	260	15 (5.8)	245 (94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	10 (4.4)	217 (95.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.26 (0.56, 2.81)	0.5735
CHEST PAIN	260	13 (5.0)	247 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.99 (0.71, 5.62)	0.1851
NON-CARDIAC CHEST PAIN	260	13 (5.0)	247 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	11 (4.8)	216 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.78 (0.35, 1.77)	0.5530
GASTROINTESTINAL DISORDERS	260	187 (71.9)	73 (28.1)	1.05 (0.72, 2.07)	227	150 (66.1)	77 (33.9)	0.85 (0.72, 1.51)	1.00 (0.81, 1.25)	0.9633
NAUSEA	260	89 (34.2)	171 (65.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	93 (41.0)	134 (59.0)	N.A. (5.65, N.A.)	0.73 (0.55, 0.98)	0.0363
DIARRHOEA	260	85 (32.7)	175 (67.3)	N.A. (12.19, N.A.)	227	50 (22.0)	177 (78.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.30 (0.92, 1.85)	0.1408
CONSTIPATION	260	61 (23.5)	199 (76.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	54 (23.8)	173 (76.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.94 (0.65, 1.36)	0.7535

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
VOMITING	260	52 (20.0)	208 (80.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	38 (16.7)	189 (83.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.12 (0.73, 1.70)	0.6017
ABDOMINAL PAIN	260	20 (7.7)	240 (92.3)	N.A. (N.A., N.A.)	227	18 (7.9)	209 (92.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.82 (0.43, 1.55)	0.5345
ABDOMINAL PAIN UPPER	260	16 (6.2)	244 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	12 (5.3)	215 (94.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.04 (0.49, 2.20)	0.9274
DRY MOUTH	260	11 (4.2)	249 (95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0027
STOMATITIS	260	9 (3.5)	251 (96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	11 (4.8)	216 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.53 (0.22, 1.30)	0.1621
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	260	152 (58.5)	108 (41.5)	5.65 (4.14, 7.62)	227	103 (45.4)	124 (54.6)	9.23 (5.32, 15.41)	1.18 (0.92, 1.52)	0.1949
DECREASED APPETITE	260	78 (30.0)	182 (70.0)	19.71 (17.87, N.A.)	227	58 (25.6)	169 (74.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.06 (0.75, 1.50)	0.7272

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA Page 4 of 15

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
HYPONATRAEMIA	260	26 (10.0)	234 (90.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	14 (6.2)	213 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.41 (0.73, 2.72)	0.2983
HYPERGLYCAEMIA	260	19 (7.3)	241 (92.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	20 (8.8)	207 (91.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.67 (0.35, 1.27)	0.2136
HYPOMAGNESAEMIA	260	19 (7.3)	241 (92.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	17 (7.5)	210 (92.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.92 (0.48, 1.77)	0.7969
DEHYDRATION	260	18 (6.9)	242 (93.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	8 (3.5)	219 (96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.70 (0.74, 3.94)	0.2083
HYPOALBUMINAEMIA	260	14 (5.4)	246 (94.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	19 (8.4)	208 (91.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.59 (0.30, 1.18)	0.1324
HYPOKALAEMIA	260	13 (5.0)	247 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	10 (4.4)	217 (95.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.91 (0.40, 2.10)	0.8278
HYPOPHOSPHATAEMIA	260	11 (4.2)	249 (95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	6 (2.6)	221 (97.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.26 (0.46, 3.45)	0.6505

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA Page 5 of 15

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo Censored Patients n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo Censored Patients n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	260	139 (53.5)	121 (46.5)	7.39 (5.09, 11.99)	227	91 (40.1)	136 (59.9)	14.98 (7.26, N.A.)	1.31 (1.00, 1.70)	0.0470
DYSPNOEA	260	50 (19.2)	210 (80.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	36 (15.9)	191 (84.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.07 (0.70, 1.65)	0.7576
COUGH	260	48 (18.5)	212 (81.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	25 (11.0)	202 (89.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.60 (0.98, 2.59)	0.0571
PNEUMONITIS	260	18 (6.9)	242 (93.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.62 (0.96, 7.09)	0.0501
HAEMOPTYSIS	260	14 (5.4)	246 (94.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	8 (3.5)	219 (96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.22 (0.51, 2.94)	0.6560
RESPIRATORY FAILURE	260	11 (4.2)	249 (95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3 (1.3)	224 (98.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.37 (0.65, 8.59)	0.1776
HICCUPS	260	7 (2.7)	253 (97.3)	N.A. (N.A., N.A.)	227	11 (4.8)	216 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.21, 1.42)	0.2093

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	260	136 (52.3)	124 (47.7)	6.01 (3.02, 9.69)	227	58 (25.6)	169 (74.4)	N.A. (15.61, N.A.)	2.35 (1.72, 3.19)	<0.0001
PRURITUS	260	58 (22.3)	202 (77.7)	N.A. (19.38, N.A.)	227	9 (4.0)	218 (96.0)	N.A. (N.A., N.A.)	5.33 (2.64, 10.79)	<0.0001
RASH	260	48 (18.5)	212 (81.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	10 (4.4)	217 (95.6)	N.A. (N.A., N.A.)	4.02 (2.03, 7.97)	<0.0001
ALOPECIA	260	31 (11.9)	229 (88.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	22 (9.7)	205 (90.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.25 (0.73, 2.17)	0.4179
RASH MACULO-PAPULAR	260	17 (6.5)	243 (93.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.93 (1.08, 7.96)	0.0272
DRY SKIN	260	13 (5.0)	247 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	4 (1.8)	223 (98.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.68 (0.87, 8.25)	0.0738
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	260	125 (48.1)	135 (51.9)	8.97 (7.13, 12.42)	227	71 (31.3)	156 (68.7)	N.A. (8.90, N.A.)	1.42 (1.06, 1.91)	0.0178

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA Page 7 of 15

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
ARTHRALGIA	260	41 (15.8)	219 (84.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	18 (7.9)	209 (92.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.63 (0.93, 2.86)	0.0818
BACK PAIN	260	41 (15.8)	219 (84.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	21 (9.3)	206 (90.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.54 (0.90, 2.61)	0.1096
MYALGIA	260	20 (7.7)	240 (92.3)	N.A. (N.A., N.A.)	227	7 (3.1)	220 (96.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.14 (0.90, 5.09)	0.0782
PAIN IN EXTREMITY	260	16 (6.2)	244 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	8 (3.5)	219 (96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.44 (0.61, 3.38)	0.4050
MUSCULOSKELETAL PAIN	260	13 (5.0)	247 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.44 (0.51, 4.12)	0.4898
INFECTIONS AND INFESTATIONS	260	124 (47.7)	136 (52.3)	9.82 (7.85, 14.29)	227	86 (37.9)	141 (62.1)	9.46 (6.90, N.A.)	1.11 (0.84, 1.47)	0.4701
PNEUMONIA	260	29 (11.2)	231 (88.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	22 (9.7)	205 (90.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.88 (0.50, 1.55)	0.6606

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
BRONCHITIS	260	20 (7.7)	240 (92.3)	N.A. (N.A., N.A.)	227	8 (3.5)	219 (96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.71 (0.75, 3.93)	0.1988
RESPIRATORY TRACT INFECTION	260	14 (5.4)	246 (94.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	6 (2.6)	221 (97.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.75 (0.67, 4.61)	0.2478
URINARY TRACT INFECTION	260	13 (5.0)	247 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	7 (3.1)	220 (96.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.33 (0.52, 3.38)	0.5464
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	260	12 (4.6)	248 (95.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.38 (0.48, 3.96)	0.5511
CONJUNCTIVITIS	260	11 (4.2)	249 (95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	6 (2.6)	221 (97.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.51 (0.56, 4.09)	0.4179
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	260	118 (45.4)	142 (54.6)	14.52 (6.90, N.A.)	227	130 (57.3)	97 (42.7)	3.02 (2.17, 5.29)	0.69 (0.53, 0.89)	0.0034
ANAEMIA	260	87 (33.5)	173 (66.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	99 (43.6)	128 (56.4)	14.72 (4.86, N.A.)	0.69 (0.51, 0.92)	0.0109

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA Page 9 of 15

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) / Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
NEUTROPENIA	260	34 (13.1)	226 (86.9)	N.A. (N.A., N.A.)	227	38 (16.7)	189 (83.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.70 (0.44, 1.12)	0.1402
THROMBOCYTOPENIA	260	15 (5.8)	245 (94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	26 (11.5)	201 (88.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.26, 0.92)	0.0246
FEBRILE NEUTROPENIA	260	13 (5.0)	247 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	6 (2.6)	221 (97.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.74 (0.66, 4.61)	0.2576
LEUKOPENIA	260	5 (1.9)	255 (98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	11 (4.8)	216 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.36 (0.13, 1.05)	0.0518
INVESTIGATIONS	260	118 (45.4)	142 (54.6)	10.81 (8.51, 15.70)	227	73 (32.2)	154 (67.8)	N.A. (9.63, N.A.)	1.29 (0.96, 1.74)	0.0850
LIPASE INCREASED	260	28 (10.8)	232 (89.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	4 (1.8)	223 (98.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.02 (1.75, 14.40)	0.0009
AMYLASE INCREASED	260	25 (9.6)	235 (90.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	6 (2.6)	221 (97.4)	N.A. (N.A., N.A.)	3.00 (1.22, 7.37)	0.0118

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA Page 10 of 15

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	260	23 (8.8)	237 (91.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	14 (6.2)	213 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.29 (0.66, 2.53)	0.4488
WEIGHT DECREASED	260	23 (8.8)	237 (91.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	15 (6.6)	212 (93.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.18 (0.62, 2.28)	0.6111
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	260	21 (8.1)	239 (91.9)	N.A. (N.A., N.A.)	227	7 (3.1)	220 (96.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.34 (0.99, 5.53)	0.0463
BLOOD CREATININE INCREASED	260	17 (6.5)	243 (93.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	15 (6.6)	212 (93.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.75 (0.37, 1.52)	0.4243
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	260	16 (6.2)	244 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	10 (4.4)	217 (95.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.14 (0.51, 2.54)	0.7419
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	260	13 (5.0)	247 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	9 (4.0)	218 (96.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.27 (0.54, 2.97)	0.5794

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) / Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	260	10 (3.8)	250 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.48 (0.50, 4.38)	0.4786
PLATELET COUNT DECREASED	260	9 (3.5)	251 (96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	12 (5.3)	215 (94.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.58 (0.24, 1.40)	0.2199
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	260	88 (33.8)	172 (66.2)	N.A. (15.87, N.A.)	227	83 (36.6)	144 (63.4)	12.75 (9.30, N.A.)	0.80 (0.59, 1.08)	0.1400
HEADACHE	260	26 (10.0)	234 (90.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	21 (9.3)	206 (90.7)	18.89 (18.89, N.A.)	0.83 (0.46, 1.48)	0.5235
DIZZINESS	260	16 (6.2)	244 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	15 (6.6)	212 (93.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.81 (0.40, 1.66)	0.5674
DYSGEUSIA	260	11 (4.2)	249 (95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	11 (4.8)	216 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.84 (0.36, 1.93)	0.6785
NEUROPATHY PERIPHERAL	260	7 (2.7)	253 (97.3)	N.A. (N.A., N.A.)	227	10 (4.4)	217 (95.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.60 (0.23, 1.57)	0.2932

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA Page 12 of 15

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) / Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
PARAESTHESIA	260	6 (2.3)	254 (97.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	10 (4.4)	217 (95.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.16, 1.25)	0.1152
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	260	66 (25.4)	194 (74.6)	N.A. (19.78, N.A.)	227	55 (24.2)	172 (75.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.82 (0.57, 1.18)	0.2955
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	260	48 (18.5)	212 (81.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	49 (21.6)	178 (78.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.44, 0.98)	0.0399
ENDOCRINE DISORDERS	260	63 (24.2)	197 (75.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	10 (4.4)	217 (95.6)	N.A. (N.A., N.A.)	5.14 (2.63, 10.04)	<0.0001
HYPOTHYROIDISM	260	42 (16.2)	218 (83.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	7 (3.1)	220 (96.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.79 (2.15, 10.68)	<0.0001
HYPERTHYROIDISM	260	23 (8.8)	237 (91.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	2 (0.9)	225 (99.1)	N.A. (N.A., N.A.)	9.95 (2.34, 42.25)	0.0001
ADRENAL INSUFFICIENCY	260	11 (4.2)	249 (95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	1 (0.4)	226 (99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.86 (0.88, 53.67)	0.0339

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo				Chemo				Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
System Organ Class (%) / Preferred Term (%)	N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] (2)	P-value (3)
PSYCHIATRIC DISORDERS	260	49 (18.8)	211 (81.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	27 (11.9)	200 (88.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.32 (0.82, 2.11)	0.2546
INSOMNIA	260	18 (6.9)	242 (93.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	10 (4.4)	217 (95.6)	N.A. (17.97, N.A.)	1.38 (0.63, 3.00)	0.4185
ANXIETY	260	14 (5.4)	246 (94.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	6 (2.6)	221 (97.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.72 (0.65, 4.50)	0.2673
RENAL AND URINARY DISORDERS	260	36 (13.8)	224 (86.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	19 (8.4)	208 (91.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.48 (0.85, 2.59)	0.1661
VASCULAR DISORDERS	260	35 (13.5)	225 (86.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	20 (8.8)	207 (91.2)	N.A. (17.48, N.A.)	1.36 (0.78, 2.36)	0.2754
HYPERTENSION	260	11 (4.2)	249 (95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.62 (0.56, 4.70)	0.3689
CARDIAC DISORDERS	260	33 (12.7)	227 (87.3)	N.A. (N.A., N.A.)	227	17 (7.5)	210 (92.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.41 (0.78, 2.55)	0.2525

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
HEPATOBILIARY DISORDERS	260	33 (12.7)	227 (87.3)	N.A. (N.A., N.A.)	227	4 (1.8)	223 (98.2)	N.A. (N.A., N.A.)	6.47 (2.28, 18.32)	<0.0001
HEPATOTOXICITY	260	10 (3.8)	250 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	1 (0.4)	226 (99.6)	N.A. (N.A., N.A.)	7.71 (0.98, 60.59)	0.0220
EYE DISORDERS	260	27 (10.4)	233 (89.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	21 (9.3)	206 (90.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.99 (0.56, 1.77)	0.9839
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	260	24 (9.2)	236 (90.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	12 (5.3)	215 (94.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.56 (0.78, 3.14)	0.2082
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	260	16 (6.2)	244 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	7 (3.1)	220 (96.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.60 (0.65, 3.93)	0.3056
VERTIGO	260	10 (3.8)	250 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.24 (0.41, 3.70)	0.7023
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	260	10 (3.8)	250 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3 (1.3)	224 (98.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.53 (0.69, 9.27)	0.1473

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Protocol: CA2099LA Page 15 of 15

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo				Chemo				Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
System Organ Class (%) Preferred Term (%)	N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] (2)	P-value (3)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	260	10 (3.8)	250 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	8 (3.5)	219 (96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.91 (0.35, 2.32)	0.8396

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:14:45

Anhang 4-G 2.2.2: Ergebnisse für Endpunkte UE Grad ≥ 3 auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA Page 1 of 5

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	260	213 (81.9)	47 (18.1)	2.46 (1.71, 3.42)	227	155 (68.3)	72 (31.7)	3.45 (2.76, 4.21)	1.21 (0.98, 1.49)	0.0724
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	260	57 (21.9)	203 (78.1)	N.A. (19.78, N.A.)	227	51 (22.5)	176 (77.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.76 (0.52, 1.11)	0.1506
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	260	47 (18.1)	213 (81.9)	N.A. (N.A., N.A.)	227	48 (21.1)	179 (78.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.44, 0.99)	0.0444
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	260	54 (20.8)	206 (79.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	63 (27.8)	164 (72.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.68 (0.47, 0.98)	0.0385
NEUTROPENIA	260	24 (9.2)	236 (90.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	20 (8.8)	207 (91.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.97 (0.53, 1.76)	0.9108
ANAEMIA	260	22 (8.5)	238 (91.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	39 (17.2)	188 (82.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.46 (0.27, 0.78)	0.0030
FEBRILE NEUTROPENIA	260	13 (5.0)	247 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.08 (0.74, 5.86)	0.1577

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:15:12

Protocol: CA2099LA Page 2 of 5

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
THROMBOCYTOPENIA	260	10 (3.8)	250 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	9 (4.0)	218 (96.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.95 (0.39, 2.34)	0.9123
INVESTIGATIONS	260	53 (20.4)	207 (79.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	18 (7.9)	209 (92.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.35 (1.37, 4.03)	0.0013
LIPASE INCREASED	260	21 (8.1)	239 (91.9)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3 (1.3)	224 (98.7)	N.A. (N.A., N.A.)	4.75 (1.40, 16.05)	0.0059
AMYLASE INCREASED	260	10 (3.8)	250 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0058
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	260	10 (3.8)	250 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.75 (0.60, 5.11)	0.3025
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	260	44 (16.9)	216 (83.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	28 (12.3)	199 (87.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.15 (0.71, 1.85)	0.5745
DYSPNOEA	260	14 (5.4)	246 (94.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	12 (5.3)	215 (94.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.85 (0.39, 1.85)	0.6804

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:15:12

Protocol: CA2099LA Page 3 of 5

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
RESPIRATORY FAILURE	260	10 (3.8)	250 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	2 (0.9)	225 (99.1)	N.A. (N.A., N.A.)	3.32 (0.72, 15.31)	0.1033
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	260	43 (16.5)	217 (83.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	21 (9.3)	206 (90.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.52 (0.90, 2.58)	0.1159
HYPONATRAEMIA	260	17 (6.5)	243 (93.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	7 (3.1)	220 (96.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.73 (0.71, 4.21)	0.2205
INFECTIONS AND INFESTATIONS	260	41 (15.8)	219 (84.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	31 (13.7)	196 (86.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.92 (0.58, 1.48)	0.7476
PNEUMONIA	260	16 (6.2)	244 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	16 (7.0)	211 (93.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.64 (0.32, 1.30)	0.2180
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	260	36 (13.8)	224 (86.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	27 (11.9)	200 (88.1)	N.A. (17.15, N.A.)	0.92 (0.55, 1.52)	0.7347
ASTHENIA	260	11 (4.2)	249 (95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	12 (5.3)	215 (94.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.24, 1.26)	0.1519

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:15:12

Protocol: CA2099LA Page 4 of 5

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	260	33 (12.7)	227 (87.3)	N.A. (N.A., N.A.)	227	20 (8.8)	207 (91.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.21 (0.69, 2.11)	0.5145
DIARRHOEA	260	14 (5.4)	246 (94.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.87 (0.66, 5.26)	0.2299
CARDIAC DISORDERS	260	19 (7.3)	241 (92.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	11 (4.8)	216 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.19 (0.56, 2.52)	0.6549
HEPATOBILIARY DISORDERS	260	18 (6.9)	242 (93.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0002
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	260	17 (6.5)	243 (93.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3 (1.3)	224 (98.7)	N.A. (N.A., N.A.)	4.80 (1.40, 16.40)	0.0057
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	260	15 (5.8)	245 (94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	10 (4.4)	217 (95.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.95 (0.42, 2.14)	0.8960
VASCULAR DISORDERS	260	15 (5.8)	245 (94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	8 (3.5)	219 (96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.41 (0.60, 3.36)	0.4289

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:15:12

Protocol: CA2099LA Page 5 of 5

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo				Chemo				Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
System Organ Class (%) Preferred Term (%)	N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] (2)	P-value (3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	260	12 (4.6)	248 (95.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	6 (2.6)	221 (97.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.44 (0.54, 3.87)	0.4679
ENDOCRINE DISORDERS	260	11 (4.2)	249 (95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0063

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:15:12

Anhang 4-G 2.2.3: Ergebnisse für Endpunkte SUE auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA Page 1 of 3

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	260	188 (72.3)	72 (27.7)	4.73 (3.45, 5.52)	227	121 (53.3)	106 (46.7)	6.05 (4.90, 9.46)	1.36 (1.08, 1.71)	0.0080
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	260	57 (21.9)	203 (78.1)	N.A. (19.78, N.A.)	227	51 (22.5)	176 (77.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.76 (0.52, 1.11)	0.1509
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	260	47 (18.1)	213 (81.9)	N.A. (N.A., N.A.)	227	48 (21.1)	179 (78.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.44, 0.99)	0.0445
INFECTIONS AND INFESTATIONS	260	52 (20.0)	208 (80.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	34 (15.0)	193 (85.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.08 (0.69, 1.67)	0.7434
PNEUMONIA	260	22 (8.5)	238 (91.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	15 (6.6)	212 (93.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.00 (0.51, 1.94)	0.9891
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	260	41 (15.8)	219 (84.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	25 (11.0)	202 (89.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.20 (0.73, 1.98)	0.4805

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:15:20

Protocol: CA2099LA Page 2 of 3

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
PNEUMONITIS	260	11 (4.2)	249 (95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	4 (1.8)	223 (98.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.01 (0.63, 6.38)	0.2261
RESPIRATORY FAILURE	260	11 (4.2)	249 (95.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	2 (0.9)	225 (99.1)	N.A. (N.A., N.A.)	3.50 (0.77, 15.96)	0.0858
GASTROINTESTINAL DISORDERS	260	27 (10.4)	233 (89.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	15 (6.6)	212 (93.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.35 (0.72, 2.56)	0.3485
DIARRHOEA	260	10 (3.8)	250 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3 (1.3)	224 (98.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.27 (0.61, 8.37)	0.2073
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	260	24 (9.2)	236 (90.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	20 (8.8)	207 (91.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.95 (0.52, 1.72)	0.8630
FEBRILE NEUTROPENIA	260	10 (3.8)	250 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	6 (2.6)	221 (97.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.29 (0.47, 3.58)	0.6227
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	260	19 (7.3)	241 (92.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	13 (5.7)	214 (94.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.00 (0.49, 2.05)	0.9922

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:15:20

Protocol: CA2099LA Page 3 of 3

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio:
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] (2)	P-value (3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	260	18 (6.9)	242 (93.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	8 (3.5)	219 (96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.68 (0.72, 3.88)	0.2228
HEPATOBILIARY DISORDERS	260	16 (6.2)	244 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0004
CARDIAC DISORDERS	260	15 (5.8)	245 (94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	8 (3.5)	219 (96.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.35 (0.57, 3.21)	0.4964
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	260	14 (5.4)	246 (94.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	222 (97.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.95 (0.69, 5.48)	0.1981
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	260	13 (5.0)	247 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	4 (1.8)	223 (98.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.10 (0.68, 6.53)	0.1896
RENAL AND URINARY DISORDERS	260	13 (5.0)	247 (95.0)	N.A. (N.A., N.A.)	227	7 (3.1)	220 (96.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.52 (0.60, 3.83)	0.3700
ENDOCRINE DISORDERS	260	12 (4.6)	248 (95.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	227 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0055

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo + Ipi+Chemo or Chemotherapy, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemotherapy.
(3) Unstratified Log-rank Test.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ebr2122.sas 30JUL2020:08:15:20

Anhang 4-G 2.2.4: Ergebnisse für Endpunkte Therapieabbruch wegen UE auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA – Inzidenzen (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA Page 1 of 6

AEs Leading to Discontinuation of Therapy of Nivo+Ipi+Chemo Summary
by Worst CTC Grade (Any Grade, Grade 3-4, Grade 5)
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%)	Nivo+Ipi+Chemo N = 260			Chemo N = 227		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	76 (29.2)	62 (23.8)	0	43 (18.9)	30 (13.2)	1 (0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	13 (5.0)	12 (4.6)	0	13 (5.7)	12 (5.3)	0
Malignant neoplasm progression	11 (4.2)	10 (3.8)	0	12 (5.3)	11 (4.8)	0
Cancer pain	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Metastases to bone	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Pericardial effusion malignant	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Metastases to meninges	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (4.2)	9 (3.5)	0	6 (2.6)	2 (0.9)	1 (0.4)
Pneumonitis	5 (1.9)	4 (1.5)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
Dyspnoea	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
Respiratory failure	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0
Acute respiratory failure	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Immune-mediated pneumonitis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Epistaxis	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Productive cough	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Gastrointestinal disorders	10 (3.8)	9 (3.5)	0	1 (0.4)	0	0
Colitis	4 (1.5)	3 (1.2)	0	0	0	0
Diarrhoea	4 (1.5)	4 (1.5)	0	0	0	0
Autoimmune pancreatitis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Immune-mediated enterocolitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aecat-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:49:59

Protocol: CA2099LA Page 2 of 6

AEs Leading to Discontinuation of Therapy of Nivo+Ipi+Chemo Summary
by Worst CTC Grade (Any Grade, Grade 3-4, Grade 5)
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%)	Nivo+Ipi+Chemo N = 260			Chemo N = 227		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
Pancreatitis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Nausea	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Infections and infestations	9 (3.5)	6 (2.3)	0	5 (2.2)	4 (1.8)	0
Pneumonia	4 (1.5)	3 (1.2)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0
Bronchitis	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0
Sepsis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0
Urethritis	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Influenza	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Investigations	9 (3.5)	5 (1.9)	0	3 (1.3)	0	0
Lipase increased	4 (1.5)	3 (1.2)	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Amylase increased	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Transaminases increased	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
C-reactive protein increased	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Glomerular filtration rate decreased	0	0	0	1 (0.4)	0	0

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aecat-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:49:59

Protocol: CA2099LA Page 3 of 6

AEs Leading to Discontinuation of Therapy of Nivo+Ipi+Chemo Summary
by Worst CTC Grade (Any Grade, Grade 3-4, Grade 5)
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%)	Nivo+Ipi+Chemo N = 260			Chemo N = 227		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
Weight decreased	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Hepatobiliary disorders	8 (3.1)	8 (3.1)	0	0	0	0
Hepatotoxicity	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0	0	0
Autoimmune hepatitis	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0
Hepatocellular injury	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	7 (2.7)	4 (1.5)	0	7 (3.1)	2 (0.9)	0
Malaise	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
Asthenia	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Fatigue	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
General physical health deterioration	1 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0
Inflammation	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Oedema peripheral	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Mucosal inflammation	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Pyrexia	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	5 (1.9)	3 (1.2)	0	7 (3.1)	4 (1.8)	0
Anaemia	2 (0.8)	0	0	4 (1.8)	1 (0.4)	0
Thrombocytopenia	2 (0.8)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Febrile neutropenia	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Neutropenia	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Pancytopenia	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aecat-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:49:59

Protocol: CA2099LA Page 4 of 6

AEs Leading to Discontinuation of Therapy of Nivo+Ipi+Chemo Summary
by Worst CTC Grade (Any Grade, Grade 3-4, Grade 5)
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%)	Nivo+Ipi+Chemo N = 260			Chemo N = 227		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
Endocrine disorders	5 (1.9)	2 (0.8)	0	0	0	0
Adrenal insufficiency	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
Hypothyroidism	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Lymphocytic hypophysitis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Nervous system disorders	5 (1.9)	4 (1.5)	0	4 (1.8)	2 (0.9)	0
Brain oedema	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Dementia Alzheimer's type	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Headache	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
Immune-mediated encephalitis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
VIth nerve disorder	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Balance disorder	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Dizziness	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Neuropathy peripheral	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Spinal cord compression	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (1.5)	2 (0.8)	0	0	0	0
Muscular weakness	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Arthralgia	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Arthritis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (1.5)	2 (0.8)	0	0	0	0
Keratoderma blenorrhagica	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Rash papular	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Skin toxicity	1 (0.4)	0	0	0	0	0

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aecat-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:49:59

Protocol: CA2099LA

AEs Leading to Discontinuation of Therapy of Nivo+Ipi+Chemo Summary
by Worst CTC Grade (Any Grade, Grade 3-4, Grade 5)
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%)	Nivo+Ipi+Chemo N = 260			Chemo N = 227		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
Stevens-Johnson syndrome	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	3 (1.2)	1 (0.4)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
Decreased appetite	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Dehydration	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Iron deficiency	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Hypokalaemia	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hyponatraemia	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Renal and urinary disorders	3 (1.2)	2 (0.8)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0
Acute kidney injury	2 (0.8)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0
Renal failure	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Vascular disorders	2 (0.8)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Superior vena cava syndrome	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Thrombosis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Arterial occlusive disease	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Cardiac disorders	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Cardiac failure	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Atrial fibrillation	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Eye disorders	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)	0	0
Uveitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Eye swelling	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Visual impairment	0	0	0	1 (0.4)	0	0

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aecat-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:49:59

Protocol: CA2099LA Page 6 of 6

AEs Leading to Discontinuation of Therapy of Nivo+Ipi+Chemo Summary
by Worst CTC Grade (Any Grade, Grade 3-4, Grade 5)
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

System Organ Class (%)	Nivo+Ipi+Chemo N = 260			Chemo N = 227		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Infusion related reaction	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Psychiatric disorders	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Confusional state	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Balanoposthitis	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	0	0	1 (0.4)	0	0
Drug hypersensitivity	0	0	0	1 (0.4)	0	0

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aecat-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:49:59

Anhang 4-G 3: Subgruppenanalysen

Anhang 4-G 3.1: Subgruppenanalysen zu Endpunkten des Hauptteils aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Anhang 4-G 3.1.1: Subgruppenanalysen für Endpunkte Mortalität – Gesamtüberleben (OS) aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Overall Survival Subgroup	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	262	137 (52.3)	16.16 (13.77, 20.53)	235	167 (71.1)	10.25 (8.67, 12.22)	0.61 (0.49, 0.77) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 1								0.8834
< 65	125	66 (52.8)	15.57 (13.40, N.A.)	124	89 (71.8)	10.66 (7.92, 13.54)	0.60 (0.43, 0.82) 0.0013	
>= 65	137	71 (51.8)	16.76 (13.34, N.A.)	111	78 (70.3)	9.95 (7.82, 12.35)	0.64 (0.46, 0.88) 0.0058	
AGE CATEGORIZATION 2								0.0035**
< 65	125	66 (52.8)	15.57 (13.40, N.A.)	124	89 (71.8)	10.66 (7.92, 13.54)	0.60 (0.43, 0.82) 0.0013	
>= 65 AND < 75	110	50 (45.5)	20.53 (14.69, N.A.)	90	66 (73.3)	8.84 (7.39, 12.06)	0.49 (0.34, 0.71) <0.0001	
>= 75 AND < 85	27	21 (77.8)	6.70 (3.25, 14.46)	20	11 (55.0)	14.42 (7.06, N.A.)	1.81 (0.87, 3.77) 0.1074	

12 month follow-up March 2020 DBL.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo+ipi+chemo or chemotherapy in one subgroup, display HR as n.m.e.
If all subgroups individually have less than 10 events, display corresponding test for interaction p-value as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ef-ossub-ebr2122.sas 16JUL2020:08:58:08

Protocol: CA2099LA

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Overall Survival Subgroup	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.0017**
< 75	235	116 (49.4)	17.22 (14.03, N.A.)	214	155 (72.4)	9.74 (8.15, 11.53)	0.54 (0.43, 0.69) <0.0001	
>= 75	27	21 (77.8)	6.70 (3.25, 14.46)	21	12 (57.1)	14.42 (7.06, N.A.)	1.71 (0.84, 3.49) 0.1349	
SEX								0.3061
MALE	191	106 (55.5)	14.23 (12.91, 19.98)	167	130 (77.8)	8.41 (7.39, 10.02)	0.56 (0.43, 0.73) <0.0001	
FEMALE	71	31 (43.7)	N.A. (14.95, N.A.)	68	37 (54.4)	16.00 (13.08, N.A.)	0.74 (0.46, 1.19) 0.2105	
RACE								0.0583
WHITE	234	132 (56.4)	14.23 (13.08, 19.22)	203	147 (72.4)	10.25 (8.57, 11.83)	0.67 (0.53, 0.84) 0.0007	
ASIAN	23	3 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	22	11 (50.0)	17.05 (7.29, N.A.)	0.19 (0.05, 0.69) 0.0049	

12 month follow-up March 2020 DBL.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo+ipi+chemo or chemotherapy in one subgroup, display HR as n.m.e.
If all subgroups individually have less than 10 events, display corresponding test for interaction p-value as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ef-ossub-ebr2122.sas 16JUL2020:08:58:08

Protocol: CA2099LA

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Overall Survival Subgroup	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
REGION								0.2103
EUROPE	159	91 (57.2)	14.03 (12.45, 19.38)	136	99 (72.8)	9.46 (7.49, 12.35)	0.64 (0.48, 0.85) 0.0021	
NORTH AMERICA	21	15 (71.4)	10.22 (4.60, 15.80)	22	16 (72.7)	9.05 (4.96, 17.28)	1.02 (0.50, 2.06) 0.9666	
REST OF THE WORLD	61	28 (45.9)	N.A. (10.25, N.A.)	55	41 (74.5)	10.87 (7.98, 12.91)	0.54 (0.33, 0.87) 0.0111	
ASIA	21	3 (14.3)	N.A. (15.44, N.A.)	22	11 (50.0)	17.05 (7.29, N.A.)	0.22 (0.06, 0.78) 0.0101	
BASELINE ECOG PS								0.0727
0	89	29 (32.6)	N.A. (20.53, N.A.)	77	47 (61.0)	15.41 (10.91, 17.05)	0.43 (0.27, 0.68) 0.0002	
>= 1	172	107 (62.2)	13.29 (10.35, 14.69)	158	120 (75.9)	8.28 (7.13, 10.02)	0.71 (0.54, 0.92) 0.0085	

12 month follow-up March 2020 DBL.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo+ipi+chemo or chemotherapy in one subgroup, display HR as n.m.e.
If all subgroups individually have less than 10 events, display corresponding test for interaction p-value as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ef-ossub-ebr2122.sas 16JUL2020:08:58:08

Protocol: CA2099LA

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Overall Survival Subgroup	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.8934
SQUAMOUS	81	49 (60.5)	13.67 (9.89, 16.16)	75	61 (81.3)	8.15 (6.60, 10.87)	0.61 (0.42, 0.89) 0.0100	
NON-SQUAMOUS	181	88 (48.6)	19.22 (14.23, N.A.)	160	106 (66.3)	11.33 (9.46, 13.86)	0.62 (0.47, 0.82) 0.0008	
SMOKING STATUS								0.0718
CURRENT/FORMER	229	118 (51.5)	16.76 (13.77, N.A.)	205	152 (74.1)	9.69 (8.15, 11.83)	0.57 (0.45, 0.72) <0.0001	
NEVER SMOKED	33	19 (57.6)	15.80 (8.02, N.A.)	30	15 (50.0)	14.42 (9.46, N.A.)	1.09 (0.55, 2.16) 0.8068	
DISEASE STAGE								0.2505
STAGE IV	243	127 (52.3)	16.16 (13.67, N.A.)	222	155 (69.8)	10.48 (8.57, 12.55)	0.64 (0.50, 0.81) 0.0002	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	10 (52.6)	19.38 (8.97, N.A.)	13	12 (92.3)	9.79 (6.60, 11.33)	0.29 (0.12, 0.70) 0.0037	

12 month follow-up March 2020 DBL.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo+ipi+chemo or chemotherapy in one subgroup, display HR as n.m.e.
If all subgroups individually have less than 10 events, display corresponding test for interaction p-value as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ef-ossub-ebr2122.sas 16JUL2020:08:58:08

Protocol: CA2099LA

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Overall Survival Subgroup	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
CNS METASTASIS								0.0353**
YES	45	20 (44.4)	N.A. (12.39, N.A.)	35	29 (82.9)	7.82 (5.26, 10.74)	0.35 (0.19, 0.61) 0.0002	
NO	217	117 (53.9)	15.44 (13.67, 20.53)	200	138 (69.0)	10.73 (8.97, 13.08)	0.68 (0.53, 0.87) 0.0022	
LIVER METASTASIS								0.0060**
YES	45	38 (84.4)	8.51 (4.96, 11.47)	57	45 (78.9)	7.39 (6.21, 10.87)	1.10 (0.72, 1.70) 0.6558	
NO	217	99 (45.6)	N.A. (15.57, N.A.)	178	122 (68.5)	10.96 (9.46, 13.54)	0.54 (0.42, 0.71) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.3486
YES	72	48 (66.7)	12.11 (8.15, 14.95)	71	56 (78.9)	8.15 (6.57, 12.06)	0.73 (0.50, 1.08) 0.1095	
NO	190	89 (46.8)	20.53 (14.46, N.A.)	164	111 (67.7)	10.89 (9.43, 13.73)	0.57 (0.43, 0.76) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo+ipi+chemo or chemotherapy in one subgroup, display HR as n.m.e.
If all subgroups individually have less than 10 events, display corresponding test for interaction p-value as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ef-ossub-ebr2122.sas 16JUL2020:08:58:08

Protocol: CA2099LA

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Overall Survival Subgroup	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.9947
>= 10 MUT/MB	74	44 (59.5)	13.63 (11.86, 19.38)	54	39 (72.2)	10.46 (7.69, 13.73)	0.70 (0.46, 1.08) 0.1050	
< 10 MUT/MB	107	55 (51.4)	16.85 (11.86, N.A.)	96	66 (68.8)	12.14 (8.77, 14.85)	0.69 (0.48, 0.99) 0.0429	
OVERALL	181	99 (54.7)	15.44 (13.24, 19.98)	150	105 (70.0)	11.20 (8.80, 13.86)	0.70 (0.53, 0.92) 0.0113	
TUMOR TISSUE TMB								0.0998
NOT EVALUABLE	81	38 (46.9)	N.A. (13.93, N.A.)	85	62 (72.9)	8.67 (7.06, 11.33)	0.47 (0.31, 0.71) 0.0002	
EVALUABLE	181	99 (54.7)	15.44 (13.24, 19.98)	150	105 (70.0)	11.20 (8.80, 13.86)	0.70 (0.53, 0.92) 0.0113	

12 month follow-up March 2020 DBL.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo+ipi+chemo or chemotherapy in one subgroup, display HR as n.m.e.
If all subgroups individually have less than 10 events, display corresponding test for interaction p-value as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ef-ossub-ebr2122.sas 16JUL2020:08:58:08

Protocol: CA2099LA

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Overall Survival Subgroup	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.3658
>= 16 MUT/MB	77	41 (53.2)	15.44 (12.32, N.A.)	51	39 (76.5)	8.80 (6.05, 13.86)	0.56 (0.36, 0.87) 0.0085	
< 16 MUT/MB	126	73 (57.9)	14.46 (12.39, 17.22)	106	76 (71.7)	10.17 (8.15, 13.54)	0.70 (0.51, 0.96) 0.0282	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.3003
>= 20 MUT/MB	58	29 (50.0)	19.38 (12.91, N.A.)	37	28 (75.7)	8.80 (6.28, 15.41)	0.52 (0.31, 0.88) 0.0132	
< 20 MUT/MB	143	84 (58.7)	13.93 (12.32, 16.99)	120	87 (72.5)	9.87 (7.98, 13.17)	0.70 (0.52, 0.95) 0.0201	
BLOOD TMB								0.2765
NOT EVALUABLE	59	23 (39.0)	N.A. (14.46, N.A.)	78	52 (66.7)	10.83 (7.82, 13.86)	0.48 (0.29, 0.78) 0.0026	
EVALUABLE	203	114 (56.2)	14.69 (13.24, 19.22)	157	115 (73.2)	9.79 (7.98, 12.55)	0.64 (0.50, 0.84) 0.0008	

12 month follow-up March 2020 DBL.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo+ipi+chemo or chemotherapy in one subgroup, display HR as n.m.e.
If all subgroups individually have less than 10 events, display corresponding test for interaction p-value as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ef-ossub-ebr2122.sas 16JUL2020:08:58:08

Protocol: CA2099LA

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Overall Survival Subgroup	Nivo+Ipi+Chemo N	Nivo+Ipi+Chemo Patients with Event n (%)	Nivo+Ipi+Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI] (mon) (1)	Nivo+Ipi+Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.9620
< 1%	135	69 (51.1)	16.85 (13.67, N.A.)	129	89 (69.0)	9.79 (7.69, 13.73)	0.62 (0.45, 0.85) 0.0029	
>= 1%	127	68 (53.5)	15.44 (12.62, N.A.)	106	78 (73.6)	10.37 (8.67, 12.35)	0.61 (0.44, 0.84) 0.0026	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.9703
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	48 (60.0)	13.67 (9.89, 19.38)	73	59 (80.8)	8.15 (6.60, 11.01)	0.61 (0.41, 0.89) 0.0098	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	65 (52.8)	16.76 (13.24, N.A.)	103	73 (70.9)	10.38 (7.39, 12.91)	0.61 (0.43, 0.85) 0.0031	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	22 (38.6)	N.A. (16.85, N.A.)	49	30 (61.2)	13.17 (9.49, 19.45)	0.54 (0.31, 0.94) 0.0268	

12 month follow-up March 2020 DBL.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo+ipi+chemo or chemotherapy in one subgroup, display HR as n.m.e.
If all subgroups individually have less than 10 events, display corresponding test for interaction p-value as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ef-ossub-ebr2122.sas 16JUL2020:08:58:08

Anhang 4-G 3.1.2: Subgruppenanalysen für Endpunkte Morbidität und Lebensqualität aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Subgruppenanalysen für die Endpunkte Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, blutiger Auswurf, Schmerz, Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome (MID 15 mm) und den Index-Wert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS (MID 45 mm) sowie den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MID 7 mm) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung

Table 6.2.2.2: Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Anorexia (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	79 (30.2%)	183 (69.8%)	18.00 (15.74, N.A.)	235	55 (23.4%)	180 (76.6%)	16.20 (12.55, N.A.)	0.721 (0.498, 1.043) 0.0827	
Age Category I:										0.7431
< 65	125	38 (30.4%)	87 (69.6%)	18.00 (12.55, N.A.)	124	26 (21.0%)	98 (79.0%)	16.20 (12.55, N.A.)	0.794 (0.476, 1.323) 0.3754	
>= 65	137	41 (29.9%)	96 (70.1%)	N.A. (12.68, N.A.)	111	29 (26.1%)	82 (73.9%)	N.A. (9.63, N.A.)	0.772 (0.475, 1.253) 0.2945	
Age Category II:										0.9589
<65	125	38 (30.4%)	87 (69.6%)	18.00 (12.55, N.A.)	124	26 (21.0%)	98 (79.0%)	16.20 (12.55, N.A.)	0.794 (0.476, 1.323) 0.3754	
>=65 and <75	110	34 (30.9%)	76 (69.1%)	N.A. (12.68, N.A.)	90	21 (23.3%)	69 (76.7%)	N.A. (9.63, N.A.)	0.752 (0.429, 1.317) 0.3190	
>=75 and <85	27	7 (25.9%)	20 (74.1%)	16.16 (3.71, N.A.)	20	8 (40.0%)	12 (60.0%)	14.62 (4.17, N.A.)	0.779 (0.276, 2.193) 0.6358	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:35 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.2 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Anorexia (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:										0.9656
<75	235	72 (30.6%)	163 (69.4%)	18.83 (15.74, N.A.)	214	47 (22.0%)	167 (78.0%)	16.20 (15.77, N.A.)	0.797 (0.548, 1.160) 0.2362	
>=75	27	7 (25.9%)	20 (74.1%)	16.16 (3.71, N.A.)	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	14.62 (4.90, N.A.)	0.808 (0.286, 2.281) 0.6867	
Gender:										0.8086
Male	191	62 (32.5%)	129 (67.5%)	16.16 (12.55, N.A.)	167	40 (24.0%)	127 (76.0%)	16.20 (12.55, N.A.)	0.753 (0.500, 1.133) 0.1731	
Female	71	17 (23.9%)	54 (76.1%)	N.A. (13.73, N.A.)	68	15 (22.1%)	53 (77.9%)	N.A. (9.63, N.A.)	0.846 (0.422, 1.699) 0.6393	
Race:										0.1355*
White	234	72 (30.8%)	162 (69.2%)	18.00 (13.86, N.A.)	203	44 (21.7%)	159 (78.3%)	16.20 (14.62, N.A.)	0.892 (0.609, 1.305) 0.5556	
Asian	23	6 (26.1%)	17 (73.9%)	N.A. (9.59, N.A.)	22	9 (40.9%)	13 (59.1%)	9.46 (3.06, N.A.)	0.415 (0.146, 1.180) 0.0989	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:35 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.2 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Anorexia (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:										0.1841*
Europe	159	51 (32.1%)	108 (67.9%)	16.16 (12.68, 20.11)	136	26 (19.1%)	110 (80.9%)	16.33 (12.55, N.A.)	1.014 (0.625, 1.645) 0.9548	
North America	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (6.70, N.A.)	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	15.77 (3.98, N.A.)	0.493 (0.123, 1.976) 0.3183	
Rest of World	61	19 (31.1%)	42 (68.9%)	N.A. (10.38, N.A.)	55	15 (27.3%)	40 (72.7%)	16.20 (14.62, N.A.)	0.724 (0.358, 1.467) 0.3702	
Asia	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (6.64, N.A.)	22	9 (40.9%)	13 (59.1%)	9.46 (3.06, N.A.)	0.383 (0.127, 1.155) 0.0882	
ECOG Performance:										0.3275
0	89	30 (33.7%)	59 (66.3%)	N.A. (16.16, N.A.)	77	16 (20.8%)	61 (79.2%)	N.A. (12.55, N.A.)	1.045 (0.567, 1.924) 0.8889	
>=1	172	49 (28.5%)	123 (71.5%)	18.00 (12.68, N.A.)	158	39 (24.7%)	119 (75.3%)	15.77 (6.47, N.A.)	0.684 (0.444, 1.053) 0.0847	
Baseline Histology:										0.2204
Squamous	81	30 (37.0%)	51 (63.0%)	13.86 (11.37, N.A.)	75	19 (25.3%)	56 (74.7%)	6.41 (5.13, N.A.)	0.428 (0.216, 0.849) 0.0151	
Non-Squamous	181	49 (27.1%)	132 (72.9%)	18.83 (16.16, N.A.)	160	36 (22.5%)	124 (77.5%)	16.33 (14.62, N.A.)	0.862 (0.558, 1.332) 0.5044	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:35 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.2 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Anorexia (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:										0.9909
Current/Former	229	70 (30.6%)	159 (69.4%)	18.00 (13.86, N.A.)	205	47 (22.9%)	158 (77.1%)	16.33 (12.55, N.A.)	0.795 (0.546, 1.159) 0.2336	
Never Smoked	33	9 (27.3%)	24 (72.7%)	N.A. (9.36, N.A.)	30	8 (26.7%)	22 (73.3%)	16.20 (9.46, 16.20)	0.755 (0.285, 2.000) 0.5723	
Disease Stage:										0.0707*
Stage IV	243	74 (30.5%)	169 (69.5%)	18.00 (13.86, N.A.)	222	50 (22.5%)	172 (77.5%)	16.20 (14.62, N.A.)	0.852 (0.592, 1.227) 0.3899	
Recurrent to Metastatic Disease	19	5 (26.3%)	14 (73.7%)	N.A. (5.32, N.A.)	13	5 (38.5%)	8 (61.5%)	N.A. (0.79, N.A.)	0.156 (0.029, 0.831) 0.0295	
CNS Metastasis:										0.7290
Yes	45	15 (33.3%)	30 (66.7%)	18.83 (9.86, 20.11)	35	7 (20.0%)	28 (80.0%)	N.A. (6.41, N.A.)	0.747 (0.297, 1.878) 0.5358	
No	217	64 (29.5%)	153 (70.5%)	18.00 (15.74, N.A.)	200	48 (24.0%)	152 (76.0%)	16.20 (12.55, N.A.)	0.797 (0.545, 1.166) 0.2432	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:35 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.2 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Anorexia (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:											0.8534
Yes	45	10 (22.2%)	35 (77.8%)	N.A. (7.66, N.A.)	57	12 (21.1%)	45 (78.9%)	15.77 (5.65, N.A.)	0.943 (0.399, 2.233)	0.8945	
No	217	69 (31.8%)	148 (68.2%)	18.00 (13.86, N.A.)	178	43 (24.2%)	135 (75.8%)	16.33 (9.63, N.A.)	0.769 (0.521, 1.134)	0.1849	
Bone Metastasis:											0.1756*
Yes	72	24 (33.3%)	48 (66.7%)	18.83 (6.24, N.A.)	71	15 (21.1%)	56 (78.9%)	15.77 (7.20, 15.77)	1.186 (0.617, 2.283)	0.6088	
No	190	55 (28.9%)	135 (71.1%)	20.11 (15.74, N.A.)	164	40 (24.4%)	124 (75.6%)	16.20 (12.55, N.A.)	0.676 (0.445, 1.025)	0.0653	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:35 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.2 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Anorexia (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:											0.3561
>=10 Mut/MB	74	18 (24.3%)	56 (75.7%)	20.11 (12.55, N.A.)	54	11 (20.4%)	43 (79.6%)	N.A. (5.16, N.A.)	0.706 (0.329, 1.515)	0.3714	
<10 Mut/MB	107	38 (35.5%)	69 (64.5%)	16.16 (10.35, N.A.)	96	24 (25.0%)	72 (75.0%)	15.77 (9.63, N.A.)	1.070 (0.639, 1.791)	0.7972	
Overall	181	56 (30.9%)	125 (69.1%)	20.11 (12.68, N.A.)	150	35 (23.3%)	115 (76.7%)	16.33 (15.77, N.A.)	0.912 (0.595, 1.397)	0.6713	
Tumor Tissue TMB:											0.2831
Not Evaluable	81	23 (28.4%)	58 (71.6%)	18.83 (13.86, N.A.)	85	20 (23.5%)	65 (76.5%)	16.20 (9.46, N.A.)	0.589 (0.314, 1.106)	0.0998	
Evaluable	181	56 (30.9%)	125 (69.1%)	20.11 (12.68, N.A.)	150	35 (23.3%)	115 (76.7%)	16.33 (15.77, N.A.)	0.912 (0.595, 1.397)	0.6713	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:35 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.2 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Anorexia (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:											0.6569
>=16 Mut/MB	77	21 (27.3%)	56 (72.7%)	18.00 (12.68, N.A.)	51	10 (19.6%)	41 (80.4%)	12.55 (6.41, N.A.)	0.623 (0.281, 1.383)	0.2453	
<16 Mut/MB	126	44 (34.9%)	82 (65.1%)	15.74 (9.86, N.A.)	106	29 (27.4%)	77 (72.6%)	15.77 (7.20, N.A.)	0.927 (0.578, 1.488)	0.7539	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:											0.4770
>=20 Mut/MB	58	16 (27.6%)	42 (72.4%)	18.00 (12.68, N.A.)	37	8 (21.6%)	29 (78.4%)	12.55 (5.29, N.A.)	0.498 (0.203, 1.220)	0.1274	
<20 Mut/MB	143	48 (33.6%)	95 (66.4%)	16.16 (10.35, N.A.)	120	31 (25.8%)	89 (74.2%)	15.77 (9.46, N.A.)	0.940 (0.596, 1.485)	0.7921	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:35 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.2 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Anorexia (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:											0.5979
Not Evaluable	59	14 (23.7%)	45 (76.3%)	18.83 (16.16, N.A.)	78	16 (20.5%)	62 (79.5%)	16.20 (14.62, N.A.)	0.606	(0.289, 1.273) 0.1860	
Evaluable	203	65 (32.0%)	138 (68.0%)	18.00 (12.68, N.A.)	157	39 (24.8%)	118 (75.2%)	15.77 (9.46, N.A.)	0.819	(0.547, 1.227) 0.3327	
PD-L1 Expression 1% Threshold:											0.5825
<1%	135	41 (30.4%)	94 (69.6%)	18.83 (12.55, N.A.)	129	31 (24.0%)	98 (76.0%)	16.33 (12.55, N.A.)	0.872	(0.544, 1.398) 0.5701	
>=1%	127	38 (29.9%)	89 (70.1%)	20.11 (12.68, N.A.)	106	24 (22.6%)	82 (77.4%)	16.20 (6.47, N.A.)	0.709	(0.419, 1.200) 0.2008	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:35 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.2 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Anorexia (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.1442*
Carboplatin/Paclitaxel	80	30 (37.5%)	50 (62.5%)	13.86 (11.37, N.A.)	73	19 (26.0%)	54 (74.0%)	6.41 (5.13, N.A.)	0.428 (0.216, 0.849)	0.0151	
Carboplatin/Pemetrexed	123	31 (25.2%)	92 (74.8%)	18.83 (16.16, N.A.)	103	27 (26.2%)	76 (73.8%)	16.20 (9.63, N.A.)	0.668 (0.395, 1.129)	0.1319	
Cisplatin/Pemetrexed	57	18 (31.6%)	39 (68.4%)	N.A. (7.66, N.A.)	49	9 (18.4%)	40 (81.6%)	16.33 (12.55, N.A.)	1.487 (0.667, 3.312)	0.3319	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:35 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.4: Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Fatigue (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	80 (30.5%)	182 (69.5%)	18.14 (15.05, N.A.)	235	63 (26.8%)	172 (73.2%)	16.33 (12.55, N.A.)	0.692 (0.489, 0.980)	0.0380	
Age Category I:											0.8314
< 65	125	39 (31.2%)	86 (68.8%)	17.31 (13.57, N.A.)	124	30 (24.2%)	94 (75.8%)	16.33 (12.55, N.A.)	0.752 (0.462, 1.224)	0.2515	
>= 65	137	41 (29.9%)	96 (70.1%)	N.A. (14.06, N.A.)	111	33 (29.7%)	78 (70.3%)	17.94 (6.44, N.A.)	0.729 (0.456, 1.164)	0.1852	
Age Category II:											0.9053
<65	125	39 (31.2%)	86 (68.8%)	17.31 (13.57, N.A.)	124	30 (24.2%)	94 (75.8%)	16.33 (12.55, N.A.)	0.752 (0.462, 1.224)	0.2515	
>=65 and <75	110	33 (30.0%)	77 (70.0%)	N.A. (15.34, N.A.)	90	24 (26.7%)	66 (73.3%)	17.94 (6.90, N.A.)	0.714 (0.416, 1.227)	0.2228	
>=75 and <85	27	8 (29.6%)	19 (70.4%)	8.84 (4.90, N.A.)	20	8 (40.0%)	12 (60.0%)	7.82 (4.37, N.A.)	0.877 (0.322, 2.385)	0.7969	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:36 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.4 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Fatigue (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:										0.8014
<75	235	72 (30.6%)	163 (69.4%)	18.14 (15.05, N.A.)	214	54 (25.2%)	160 (74.8%)	16.33 (12.55, N.A.)	0.729 (0.508, 1.046) 0.0864	
>=75	27	8 (29.6%)	19 (70.4%)	8.84 (4.90, N.A.)	21	9 (42.9%)	12 (57.1%)	7.82 (4.37, N.A.)	0.817 (0.308, 2.167) 0.6851	
Gender:										0.8171
Male	191	64 (33.5%)	127 (66.5%)	17.02 (13.60, N.A.)	167	48 (28.7%)	119 (71.3%)	12.55 (6.90, N.A.)	0.693 (0.472, 1.019) 0.0620	
Female	71	16 (22.5%)	55 (77.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	68	15 (22.1%)	53 (77.9%)	N.A. (13.40, N.A.)	0.762 (0.374, 1.555) 0.4555	
Race:										0.4372
White	234	66 (28.2%)	168 (71.8%)	18.14 (15.34, N.A.)	203	49 (24.1%)	154 (75.9%)	16.33 (12.55, N.A.)	0.744 (0.511, 1.083) 0.1222	
Asian	23	12 (52.2%)	11 (47.8%)	11.37 (2.89, N.A.)	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	N.A. (4.21, N.A.)	1.219 (0.482, 3.082) 0.6752	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:36 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.4 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Fatigue (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:										0.2625
Europe	159	47 (29.6%)	112 (70.4%)	18.14 (13.83, N.A.)	136	30 (22.1%)	106 (77.9%)	16.33 (12.55, N.A.)	0.860 (0.542, 1.365) 0.5222	
North America	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (8.74, N.A.)	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	4.86 (2.27, N.A.)	0.397 (0.123, 1.287) 0.1238	
Rest of World	61	17 (27.9%)	44 (72.1%)	17.31 (15.05, N.A.)	55	17 (30.9%)	38 (69.1%)	17.94 (6.24, N.A.)	0.591 (0.292, 1.196) 0.1436	
Asia	21	11 (52.4%)	10 (47.6%)	11.37 (2.66, N.A.)	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	N.A. (4.21, N.A.)	1.288 (0.503, 3.297) 0.5980	
ECOG Performance:										0.7776
0	89	26 (29.2%)	63 (70.8%)	N.A. (17.02, N.A.)	77	22 (28.6%)	55 (71.4%)	17.94 (6.93, N.A.)	0.658 (0.371, 1.169) 0.1538	
>=1	172	54 (31.4%)	118 (68.6%)	17.31 (13.57, N.A.)	158	41 (25.9%)	117 (74.1%)	16.33 (8.51, N.A.)	0.751 (0.494, 1.142) 0.1802	
Baseline Histology:										0.7181
Squamous	81	28 (34.6%)	53 (65.4%)	17.31 (8.84, N.A.)	75	18 (24.0%)	57 (76.0%)	6.44 (5.98, N.A.)	0.626 (0.325, 1.207) 0.1619	
Non-Squamous	181	52 (28.7%)	129 (71.3%)	18.14 (15.05, N.A.)	160	45 (28.1%)	115 (71.9%)	17.94 (12.55, N.A.)	0.722 (0.481, 1.084) 0.1161	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:36 by alejandro.moreno-koe

able 6.2.2.4 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Fatigue (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:											0.8727
Current/Former	229	72 (31.4%)	157 (68.6%)	18.14 (13.83, N.A.)	205	56 (27.3%)	149 (72.7%)	16.33 (8.51, N.A.)	0.723 (0.507, 1.032)	0.0740	
Never Smoked	33	8 (24.2%)	25 (75.8%)	N.A. (10.74, N.A.)	30	7 (23.3%)	23 (76.7%)	N.A. (6.93, N.A.)	0.604 (0.206, 1.766)	0.3567	
Disease Stage:											0.7041
Stage IV	243	71 (29.2%)	172 (70.8%)	N.A. (15.05, N.A.)	222	60 (27.0%)	162 (73.0%)	16.33 (8.54, N.A.)	0.728 (0.513, 1.031)	0.0741	
Recurrent to Metastatic Disease	19	9 (47.4%)	10 (52.6%)	17.02 (5.45, N.A.)	13	3 (23.1%)	10 (76.9%)	N.A. (4.67, N.A.)	0.390 (0.077, 1.982)	0.2564	
CNS Metastasis:											0.5986
Yes	45	13 (28.9%)	32 (71.1%)	18.14 (10.74, N.A.)	35	10 (28.6%)	25 (71.4%)	N.A. (4.67, N.A.)	0.538 (0.229, 1.262)	0.1539	
No	217	67 (30.9%)	150 (69.1%)	17.31 (13.83, N.A.)	200	53 (26.5%)	147 (73.5%)	16.33 (12.55, N.A.)	0.765 (0.530, 1.104)	0.1529	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:36 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.4 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Fatigue (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:											0.3817
Yes	45	12 (26.7%)	33 (73.3%)	N.A. (6.24, N.A.)	57	13 (22.8%)	44 (77.2%)	N.A. (6.44, N.A.)	1.034 (0.469, 2.276)	0.9346	
No	217	68 (31.3%)	149 (68.7%)	18.14 (15.05, N.A.)	178	50 (28.1%)	128 (71.9%)	16.33 (8.54, N.A.)	0.670 (0.460, 0.974)	0.0359	
Bone Metastasis:											0.6859
Yes	72	24 (33.3%)	48 (66.7%)	13.60 (6.18, N.A.)	71	20 (28.2%)	51 (71.8%)	N.A. (5.59, N.A.)	0.869 (0.475, 1.591)	0.6497	
No	190	56 (29.5%)	134 (70.5%)	N.A. (15.34, N.A.)	164	43 (26.2%)	121 (73.8%)	16.33 (12.55, N.A.)	0.696 (0.464, 1.045)	0.0802	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:36 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.4 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Fatigue (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:											0.3591
>=10 Mut/MB	74	21 (28.4%)	53 (71.6%)	N.A. (13.57, N.A.)	54	14 (25.9%)	40 (74.1%)	8.54 (6.24, N.A.)	0.613 (0.307, 1.224)	0.1651	
<10 Mut/MB	107	39 (36.4%)	68 (63.6%)	15.05 (8.74, N.A.)	96	26 (27.1%)	70 (72.9%)	16.33 (13.40, N.A.)	1.022 (0.618, 1.690)	0.9326	
Overall	181	60 (33.1%)	121 (66.9%)	15.34 (13.57, N.A.)	150	40 (26.7%)	110 (73.3%)	16.33 (8.51, N.A.)	0.859 (0.573, 1.287)	0.4605	
Tumor Tissue TMB:											0.1168*
Not Evaluable	81	20 (24.7%)	61 (75.3%)	N.A. (18.14, N.A.)	85	23 (27.1%)	62 (72.9%)	17.94 (6.05, 17.94)	0.535 (0.286, 1.003)	0.0510	
Evaluable	181	60 (33.1%)	121 (66.9%)	15.34 (13.57, N.A.)	150	40 (26.7%)	110 (73.3%)	16.33 (8.51, N.A.)	0.859 (0.573, 1.287)	0.4605	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:36 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.4 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Fatigue (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:											0.6267
>=16 Mut/MB	77	20 (26.0%)	57 (74.0%)	N.A. (12.55, N.A.)	51	14 (27.5%)	37 (72.5%)	8.54 (6.90, N.A.)	0.563 (0.278, 1.140)	0.1103	
<16 Mut/MB	126	39 (31.0%)	87 (69.0%)	17.02 (13.60, N.A.)	106	30 (28.3%)	76 (71.7%)	16.33 (6.24, N.A.)	0.747 (0.460, 1.212)	0.2376	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:											0.1517*
>=20 Mut/MB	58	15 (25.9%)	43 (74.1%)	N.A. (14.06, N.A.)	37	13 (35.1%)	24 (64.9%)	8.51 (5.16, N.A.)	0.395 (0.183, 0.850)	0.0176	
<20 Mut/MB	143	43 (30.1%)	100 (69.9%)	17.02 (13.60, N.A.)	120	31 (25.8%)	89 (74.2%)	16.33 (7.82, N.A.)	0.811 (0.507, 1.298)	0.3833	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:36 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.4 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Fatigue (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:											0.4221
Not Evaluable	59	21 (35.6%)	38 (64.4%)	18.14 (8.15, N.A.)	78	19 (24.4%)	59 (75.6%)	17.94 (6.93, N.A.)	0.833 (0.439, 1.578)	0.5749	
Evaluable	203	59 (29.1%)	144 (70.9%)	17.31 (14.06, N.A.)	157	44 (28.0%)	113 (72.0%)	16.33 (7.82, N.A.)	0.684 (0.460, 1.019)	0.0616	
PD-L1 Expression 1% Threshold:											0.0609*
<1%	135	34 (25.2%)	101 (74.8%)	N.A. (15.05, N.A.)	129	40 (31.0%)	89 (69.0%)	16.33 (6.93, N.A.)	0.545 (0.342, 0.868)	0.0107	
>=1%	127	46 (36.2%)	81 (63.8%)	17.02 (9.86, N.A.)	106	23 (21.7%)	83 (78.3%)	N.A. (7.82, N.A.)	1.026 (0.617, 1.708)	0.9205	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:36 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.4 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Fatigue (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.7866
Carboplatin/Paclitaxel	80	28 (35.0%)	52 (65.0%)	17.31 (8.84, N.A.)	73	18 (24.7%)	55 (75.3%)	6.44 (5.98, N.A.)	0.626 (0.325, 1.207)	0.1619	
Carboplatin/Pemetrexed	123	34 (27.6%)	89 (72.4%)	N.A. (15.05, N.A.)	103	26 (25.2%)	77 (74.8%)	N.A. (13.40, N.A.)	0.814 (0.483, 1.373)	0.4405	
Cisplatin/Pemetrexed	57	18 (31.6%)	39 (68.4%)	15.34 (9.86, N.A.)	49	19 (38.8%)	30 (61.2%)	12.55 (6.93, 17.94)	0.644 (0.337, 1.232)	0.1840	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:36 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.6: Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Cough (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	41 (15.6%)	221 (84.4%)	23.52 (19.81, N.A.)	235	45 (19.1%)	190 (80.9%)	17.84 (12.55, N.A.)	0.448 (0.285, 0.704)	0.0005	
Age Category I:											0.1099*
< 65	125	17 (13.6%)	108 (86.4%)	23.52 (23.52, N.A.)	124	27 (21.8%)	97 (78.2%)	15.77 (9.46, N.A.)	0.318 (0.170, 0.594)	0.0003	
>= 65	137	24 (17.5%)	113 (82.5%)	N.A. (19.81, N.A.)	111	18 (16.2%)	93 (83.8%)	N.A. (10.45, N.A.)	0.717 (0.384, 1.340)	0.2975	
Age Category II:											0.2543
<65	125	17 (13.6%)	108 (86.4%)	23.52 (23.52, N.A.)	124	27 (21.8%)	97 (78.2%)	15.77 (9.46, N.A.)	0.318 (0.170, 0.594)	0.0003	
>=65 and <75	110	20 (18.2%)	90 (81.8%)	N.A. (19.81, N.A.)	90	14 (15.6%)	76 (84.4%)	N.A. (10.45, N.A.)	0.691 (0.342, 1.394)	0.3017	
>=75 and <85	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (6.47, N.A.)	20	4 (20.0%)	16 (80.0%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.961 (0.239, 3.868)	0.9549	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:38 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.6 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Cough (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:										0.3466
<75	235	37 (15.7%)	198 (84.3%)	23.52 (19.81, N.A.)	214	41 (19.2%)	173 (80.8%)	17.84 (12.55, N.A.)	0.443 (0.281, 0.700) 0.0005	
>=75	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (6.47, N.A.)	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (8.34, N.A.)	1.003 (0.249, 4.032) 0.9967	
Gender:										0.7515
Male	191	32 (16.8%)	159 (83.2%)	23.52 (19.81, N.A.)	167	33 (19.8%)	134 (80.2%)	15.77 (10.12, N.A.)	0.447 (0.270, 0.741) 0.0018	
Female	71	9 (12.7%)	62 (87.3%)	N.A. (15.93, N.A.)	68	12 (17.6%)	56 (82.4%)	N.A. (10.15, N.A.)	0.515 (0.215, 1.238) 0.1384	
Race:										0.8181
White	234	35 (15.0%)	199 (85.0%)	23.52 (19.81, N.A.)	203	37 (18.2%)	166 (81.8%)	17.84 (12.55, N.A.)	0.477 (0.297, 0.767) 0.0023	
Asian	23	6 (26.1%)	17 (73.9%)	15.34 (6.64, N.A.)	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	10.12 (6.14, N.A.)	0.557 (0.172, 1.798) 0.3275	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:38 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.6 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Cough (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:										0.8588
Europe	159	20 (12.6%)	139 (87.4%)	N.A. (19.81, N.A.)	136	19 (14.0%)	117 (86.0%)	17.84 (14.42, N.A.)	0.505 (0.264, 0.967) 0.0391	
North America	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	23.52 (23.52, N.A.)	22	4 (18.2%)	18 (81.8%)	15.77 (6.54, N.A.)	0.171 (0.028, 1.050) 0.0565	
Rest of World	61	12 (19.7%)	49 (80.3%)	N.A. (15.93, N.A.)	55	14 (25.5%)	41 (74.5%)	N.A. (8.05, N.A.)	0.473 (0.211, 1.057) 0.0682	
Asia	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	15.34 (6.64, N.A.)	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	10.12 (6.14, N.A.)	0.615 (0.190, 1.995) 0.4185	
ECOG Performance:										0.9323
0	89	15 (16.9%)	74 (83.1%)	23.52 (16.16, N.A.)	77	15 (19.5%)	62 (80.5%)	14.42 (10.12, N.A.)	0.416 (0.199, 0.870) 0.0198	
>=1	172	26 (15.1%)	146 (84.9%)	N.A. (19.81, N.A.)	158	30 (19.0%)	128 (81.0%)	N.A. (10.15, N.A.)	0.524 (0.307, 0.895) 0.0180	
Baseline Histology:										0.3687
Squamous	81	16 (19.8%)	65 (80.2%)	N.A. (14.95, N.A.)	75	14 (18.7%)	61 (81.3%)	N.A. (6.14, N.A.)	0.414 (0.184, 0.932) 0.0332	
Non-Squamous	181	25 (13.8%)	156 (86.2%)	23.52 (N.A., N.A.)	160	31 (19.4%)	129 (80.6%)	17.84 (14.42, N.A.)	0.481 (0.281, 0.825) 0.0078	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:38 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.6 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Cough (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:										0.1447*
Current/Former	229	38 (16.6%)	191 (83.4%)	23.52 (19.81, N.A.)	205	35 (17.1%)	170 (82.9%)	17.84 (12.55, N.A.)	0.551 (0.344, 0.882) 0.0131	
Never Smoked	33	3 (9.1%)	30 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	30	10 (33.3%)	20 (66.7%)	10.15 (6.54, N.A.)	0.235 (0.064, 0.862) 0.0290	
Disease Stage:										0.3136
Stage IV	243	38 (15.6%)	205 (84.4%)	23.52 (23.52, N.A.)	222	41 (18.5%)	181 (81.5%)	17.84 (12.55, N.A.)	0.506 (0.323, 0.795) 0.0031	
Recurrent to Metastatic Disease	19	3 (15.8%)	16 (84.2%)	19.81 (19.81, N.A.)	13	4 (30.8%)	9 (69.2%)	10.15 (3.06, 10.15)	0.165 (0.027, 0.992) 0.0490	
CNS Metastasis:										0.4767
Yes	45	9 (20.0%)	36 (80.0%)	N.A. (13.70, N.A.)	35	6 (17.1%)	29 (82.9%)	N.A. (6.54, N.A.)	0.564 (0.197, 1.613) 0.2853	
No	217	32 (14.7%)	185 (85.3%)	23.52 (19.81, N.A.)	200	39 (19.5%)	161 (80.5%)	17.84 (12.55, N.A.)	0.454 (0.280, 0.734) 0.0013	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:38 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.6 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Cough (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:											0.3317
Yes	45	7 (15.6%)	38 (84.4%)	N.A. (14.72, N.A.)	57	9 (15.8%)	48 (84.2%)	15.77 (14.42, N.A.)	0.864 (0.315, 2.372)	0.7765	
No	217	34 (15.7%)	183 (84.3%)	23.52 (19.81, 23.52)	178	36 (20.2%)	142 (79.8%)	17.84 (10.15, N.A.)	0.420 (0.259, 0.681)	0.0004	
Bone Metastasis:											0.3982
Yes	72	7 (9.7%)	65 (90.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	71	14 (19.7%)	57 (80.3%)	15.77 (9.72, 15.77)	0.357 (0.142, 0.899)	0.0289	
No	190	34 (17.9%)	156 (82.1%)	23.52 (19.81, N.A.)	164	31 (18.9%)	133 (81.1%)	17.84 (12.55, N.A.)	0.527 (0.320, 0.870)	0.0122	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:38 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.6 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Cough (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:											0.4763
>=10 Mut/MB	74	13 (17.6%)	61 (82.4%)	N.A. (15.34, N.A.)	54	11 (20.4%)	43 (79.6%)	N.A. (9.13, N.A.)	0.497 (0.219, 1.127)	0.0943	
<10 Mut/MB	107	17 (15.9%)	90 (84.1%)	19.81 (16.16, N.A.)	96	15 (15.6%)	81 (84.4%)	17.84 (14.42, N.A.)	0.692 (0.343, 1.393)	0.3021	
Overall	181	30 (16.6%)	151 (83.4%)	N.A. (19.81, N.A.)	150	26 (17.3%)	124 (82.7%)	17.84 (14.42, N.A.)	0.625 (0.368, 1.061)	0.0820	
Tumor Tissue TMB:											0.1014*
Not Evaluable	81	11 (13.6%)	70 (86.4%)	23.52 (N.A., N.A.)	85	19 (22.4%)	66 (77.6%)	12.55 (8.05, N.A.)	0.301 (0.136, 0.669)	0.0032	
Evaluable	181	30 (16.6%)	151 (83.4%)	N.A. (19.81, N.A.)	150	26 (17.3%)	124 (82.7%)	17.84 (14.42, N.A.)	0.625 (0.368, 1.061)	0.0820	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:38 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.6 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Cough (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:											0.6052
>=16 Mut/MB	77	14 (18.2%)	63 (81.8%)	19.81 (15.34, N.A.)	51	13 (25.5%)	38 (74.5%)	12.55 (6.14, N.A.)	0.359 (0.162, 0.794)	0.0114	
<16 Mut/MB	126	17 (13.5%)	109 (86.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	106	21 (19.8%)	85 (80.2%)	15.77 (9.72, N.A.)	0.447 (0.234, 0.852)	0.0145	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:											0.6491
>=20 Mut/MB	58	12 (20.7%)	46 (79.3%)	19.81 (15.93, N.A.)	37	10 (27.0%)	27 (73.0%)	12.55 (3.88, N.A.)	0.394 (0.165, 0.944)	0.0368	
<20 Mut/MB	143	19 (13.3%)	124 (86.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	120	24 (20.0%)	96 (80.0%)	15.77 (9.46, N.A.)	0.433 (0.235, 0.796)	0.0070	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:38 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.6 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Cough (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:											0.4023
Not Evaluable	59	10 (16.9%)	49 (83.1%)	23.52 (14.95, 23.52)	78	11 (14.1%)	67 (85.9%)	N.A. (14.42, N.A.)	0.676 (0.274, 1.669)	0.3954	
Evaluable	203	31 (15.3%)	172 (84.7%)	N.A. (19.81, N.A.)	157	34 (21.7%)	123 (78.3%)	15.77 (9.72, N.A.)	0.423 (0.258, 0.695)	0.0007	
PD-L1 Expression 1% Threshold:											0.4798
<1%	135	20 (14.8%)	115 (85.2%)	23.52 (N.A., N.A.)	129	29 (22.5%)	100 (77.5%)	N.A. (10.15, N.A.)	0.412 (0.230, 0.737)	0.0028	
>=1%	127	21 (16.5%)	106 (83.5%)	N.A. (19.81, N.A.)	106	16 (15.1%)	90 (84.9%)	17.84 (9.72, N.A.)	0.613 (0.315, 1.195)	0.1506	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:38 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.6 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Cough (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.5729
Carboplatin/Paclitaxel	80	16 (20.0%)	64 (80.0%)	N.A. (14.95, N.A.)	73	14 (19.2%)	59 (80.8%)	N.A. (6.14, N.A.)	0.414 (0.184, 0.932)	0.0332	
Carboplatin/Pemetrexed	123	16 (13.0%)	107 (87.0%)	23.52 (N.A., N.A.)	103	16 (15.5%)	87 (84.5%)	N.A. (14.42, N.A.)	0.517 (0.250, 1.067)	0.0743	
Cisplatin/Pemetrexed	57	9 (15.8%)	48 (84.2%)	N.A. (13.70, N.A.)	49	14 (28.6%)	35 (71.4%)	17.84 (9.17, N.A.)	0.457 (0.196, 1.066)	0.0698	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:38 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.8: Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Dyspnea (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	62 (23.7%)	200 (76.3%)	N.A. (17.31, N.A.)	235	47 (20.0%)	188 (80.0%)	17.68 (14.62, N.A.)	0.788 (0.530, 1.170)	0.2374	
Age Category I:											0.2246
< 65	125	34 (27.2%)	91 (72.8%)	N.A. (15.05, N.A.)	124	21 (16.9%)	103 (83.1%)	N.A. (13.83, N.A.)	0.974 (0.561, 1.690)	0.9255	
>= 65	137	28 (20.4%)	109 (79.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	111	26 (23.4%)	85 (76.6%)	17.68 (12.39, N.A.)	0.630 (0.367, 1.081)	0.0937	
Age Category II:											0.5425
<65	125	34 (27.2%)	91 (72.8%)	N.A. (15.05, N.A.)	124	21 (16.9%)	103 (83.1%)	N.A. (13.83, N.A.)	0.974 (0.561, 1.690)	0.9255	
>=65 and <75	110	22 (20.0%)	88 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	90	18 (20.0%)	72 (80.0%)	N.A. (12.39, N.A.)	0.636 (0.338, 1.199)	0.1618	
>=75 and <85	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (5.52, N.A.)	20	7 (35.0%)	13 (65.0%)	14.62 (4.21, N.A.)	0.917 (0.301, 2.800)	0.8796	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:39 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.8 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Dyspnea (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:											0.9814
<75	235	56 (23.8%)	179 (76.2%)	N.A. (17.31, N.A.)	214	39 (18.2%)	175 (81.8%)	N.A. (15.38, N.A.)	0.816 (0.539, 1.234)	0.3348	
>=75	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (5.52, N.A.)	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	14.62 (4.27, N.A.)	0.829 (0.281, 2.448)	0.7347	
Gender:											0.8186
Male	191	47 (24.6%)	144 (75.4%)	N.A. (17.31, N.A.)	167	33 (19.8%)	134 (80.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.799 (0.508, 1.255)	0.3295	
Female	71	15 (21.1%)	56 (78.9%)	N.A. (16.39, N.A.)	68	14 (20.6%)	54 (79.4%)	15.38 (12.39, N.A.)	0.800 (0.386, 1.662)	0.5505	
Race:											0.8320
White	234	51 (21.8%)	183 (78.2%)	N.A. (17.31, N.A.)	203	34 (16.7%)	169 (83.3%)	N.A. (14.62, N.A.)	0.848 (0.547, 1.315)	0.4622	
Asian	23	10 (43.5%)	13 (56.5%)	9.59 (4.50, N.A.)	22	10 (45.5%)	12 (54.5%)	8.25 (2.86, N.A.)	0.763 (0.316, 1.838)	0.5460	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:39 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.8 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Dyspnea (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:										0.6152
Europe	159	34 (21.4%)	125 (78.6%)	N.A. (16.39, N.A.)	136	18 (13.2%)	118 (86.8%)	N.A. (13.83, N.A.)	1.030 (0.578, 1.834) 0.9202	
North America	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	N.A. (5.16, N.A.)	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	17.68 (4.27, N.A.)	0.674 (0.190, 2.396) 0.5421	
Rest of World	61	13 (21.3%)	48 (78.7%)	N.A. (17.31, N.A.)	55	14 (25.5%)	41 (74.5%)	N.A. (8.05, N.A.)	0.574 (0.266, 1.237) 0.1563	
Asia	21	9 (42.9%)	12 (57.1%)	9.23 (3.55, N.A.)	22	10 (45.5%)	12 (54.5%)	8.25 (2.86, N.A.)	0.782 (0.317, 1.929) 0.5930	
ECOG Performance:										0.0623*
0	89	24 (27.0%)	65 (73.0%)	N.A. (16.39, N.A.)	77	10 (13.0%)	67 (87.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.399 (0.665, 2.941) 0.3760	
>=1	172	38 (22.1%)	134 (77.9%)	N.A. (17.31, N.A.)	158	37 (23.4%)	121 (76.6%)	15.38 (12.39, N.A.)	0.610 (0.386, 0.965) 0.0348	
Baseline Histology:										0.3853
Squamous	81	19 (23.5%)	62 (76.5%)	N.A. (14.72, N.A.)	75	14 (18.7%)	61 (81.3%)	6.70 (6.24, N.A.)	0.564 (0.261, 1.216) 0.1437	
Non-Squamous	181	43 (23.8%)	138 (76.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	160	33 (20.6%)	127 (79.4%)	N.A. (14.62, N.A.)	0.857 (0.543, 1.353) 0.5072	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:39 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.8 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Dyspnea (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:										0.1443*
Current/Former	229	56 (24.5%)	173 (75.5%)	N.A. (17.31, N.A.)	205	37 (18.0%)	168 (82.0%)	N.A. (17.68, N.A.)	0.896 (0.589, 1.364) 0.6099	
Never Smoked	33	6 (18.2%)	27 (81.8%)	N.A. (9.07, N.A.)	30	10 (33.3%)	20 (66.7%)	14.62 (6.54, N.A.)	0.386 (0.139, 1.071) 0.0676	
Disease Stage:										0.5356
Stage IV	243	58 (23.9%)	185 (76.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	222	44 (19.8%)	178 (80.2%)	17.68 (14.62, N.A.)	0.817 (0.550, 1.213) 0.3165	
Recurrent to Metastatic Disease	19	4 (21.1%)	15 (78.9%)	N.A. (9.49, N.A.)	13	3 (23.1%)	10 (76.9%)	N.A. (3.06, N.A.)	0.189 (0.033, 1.099) 0.0636	
CNS Metastasis:										0.5162
Yes	45	8 (17.8%)	37 (82.2%)	N.A. (13.70, N.A.)	35	7 (20.0%)	28 (80.0%)	N.A. (6.44, N.A.)	0.577 (0.207, 1.606) 0.2922	
No	217	54 (24.9%)	163 (75.1%)	N.A. (16.39, N.A.)	200	40 (20.0%)	160 (80.0%)	17.68 (13.83, N.A.)	0.832 (0.551, 1.258) 0.3841	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:39 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.8 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Dyspnea (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:										0.1085*
Yes	45	13 (28.9%)	32 (71.1%)	14.72 (6.05, N.A.)	57	10 (17.5%)	47 (82.5%)	N.A. (6.54, N.A.)	1.510 (0.658, 3.462) 0.3307	
No	217	49 (22.6%)	168 (77.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	178	37 (20.8%)	141 (79.2%)	17.68 (13.83, N.A.)	0.678 (0.439, 1.045) 0.0784	
Bone Metastasis:										0.7734
Yes	72	17 (23.6%)	55 (76.4%)	N.A. (10.02, N.A.)	71	14 (19.7%)	57 (80.3%)	N.A. (8.05, N.A.)	0.902 (0.444, 1.834) 0.7767	
No	190	45 (23.7%)	145 (76.3%)	N.A. (17.31, N.A.)	164	33 (20.1%)	131 (79.9%)	N.A. (14.62, N.A.)	0.754 (0.478, 1.189) 0.2245	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:39 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.8 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Dyspnea (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:											0.2322
>=10 Mut/MB	74	15 (20.3%)	59 (79.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	54	4 (7.4%)	50 (92.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.882 (0.618, 5.737)	0.2660	
<10 Mut/MB	107	29 (27.1%)	78 (72.9%)	17.31 (15.05, N.A.)	96	22 (22.9%)	74 (77.1%)	15.38 (9.72, N.A.)	0.835 (0.478, 1.458)	0.5256	
Overall	181	44 (24.3%)	137 (75.7%)	N.A. (16.39, N.A.)	150	26 (17.3%)	124 (82.7%)	N.A. (13.83, N.A.)	0.997 (0.612, 1.624)	0.9898	
Tumor Tissue TMB:											0.1094*
Not Evaluable	81	18 (22.2%)	63 (77.8%)	N.A. (14.95, N.A.)	85	21 (24.7%)	64 (75.3%)	17.68 (6.70, N.A.)	0.527 (0.277, 1.003)	0.0511	
Evaluable	181	44 (24.3%)	137 (75.7%)	N.A. (16.39, N.A.)	150	26 (17.3%)	124 (82.7%)	N.A. (13.83, N.A.)	0.997 (0.612, 1.624)	0.9898	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:39 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.8 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Dyspnea (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:										0.4685
>=16 Mut/MB	77	17 (22.1%)	60 (77.9%)	N.A. (14.72, N.A.)	51	9 (17.6%)	42 (82.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.739 (0.321, 1.705) 0.4786	
<16 Mut/MB	126	32 (25.4%)	94 (74.6%)	N.A. (16.39, N.A.)	106	18 (17.0%)	88 (83.0%)	N.A. (17.68, N.A.)	1.079 (0.603, 1.932) 0.7977	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:										0.3903
>=20 Mut/MB	58	14 (24.1%)	44 (75.9%)	N.A. (13.73, N.A.)	37	7 (18.9%)	30 (81.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.655 (0.258, 1.664) 0.3739	
<20 Mut/MB	143	35 (24.5%)	108 (75.5%)	N.A. (16.39, N.A.)	120	20 (16.7%)	100 (83.3%)	N.A. (17.68, N.A.)	1.086 (0.624, 1.891) 0.7707	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:39 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.8 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Dyspnea (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:											0.2020
Not Evaluable	59	13 (22.0%)	46 (78.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	78	20 (25.6%)	58 (74.4%)	14.62 (8.05, N.A.)	0.551 (0.273, 1.113)	0.0965	
Evaluable	203	49 (24.1%)	154 (75.9%)	N.A. (16.39, N.A.)	157	27 (17.2%)	130 (82.8%)	N.A. (17.68, N.A.)	0.957 (0.595, 1.539)	0.8548	
PD-L1 Expression 1% Threshold:											0.9356
<1%	135	36 (26.7%)	99 (73.3%)	N.A. (14.95, N.A.)	129	30 (23.3%)	99 (76.7%)	17.68 (12.39, N.A.)	0.801 (0.491, 1.308)	0.3755	
>=1%	127	26 (20.5%)	101 (79.5%)	N.A. (17.31, N.A.)	106	17 (16.0%)	89 (84.0%)	N.A. (13.83, N.A.)	0.800 (0.431, 1.488)	0.4814	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:39 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.8 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Dyspnea (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.6960
Carboplatin/Paclitaxel	80	19 (23.8%)	61 (76.3%)	N.A. (14.72, N.A.)	73	14 (19.2%)	59 (80.8%)	6.70 (6.24, N.A.)	0.564 (0.261, 1.216)	0.1437	
Carboplatin/Pemetrexed	123	29 (23.6%)	94 (76.4%)	N.A. (16.39, N.A.)	103	22 (21.4%)	81 (78.6%)	17.68 (13.83, N.A.)	0.815 (0.466, 1.427)	0.4747	
Cisplatin/Pemetrexed	57	14 (24.6%)	43 (75.4%)	N.A. (13.70, N.A.)	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.888 (0.400, 1.971)	0.7707	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:39 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.10: Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Hemoptysis (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	11 (4.2%)	251 (95.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	235	15 (6.4%)	220 (93.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.257 (0.105, 0.625) 0.0028	
Age Category I:										0.9574
< 65	125	5 (4.0%)	120 (96.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	124	7 (5.6%)	117 (94.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.391 (0.122, 1.250) 0.1133	
>= 65	137	6 (4.4%)	131 (95.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	111	8 (7.2%)	103 (92.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.390 (0.132, 1.156) 0.0895	
Age Category II:										0.9061
<65	125	5 (4.0%)	120 (96.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	124	7 (5.6%)	117 (94.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.391 (0.122, 1.250) 0.1133	
>=65 and <75	110	5 (4.5%)	105 (95.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	90	7 (7.8%)	83 (92.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.378 (0.116, 1.227) 0.1054	
>=75 and <85	27	1 (3.7%)	26 (96.3%)	N.A. (6.47, N.A.)	20	1 (5.0%)	19 (95.0%)	N.A. (10.64, N.A.)	0.890 (0.049, 16.303) 0.9371	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:41 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.10 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Hemoptysis (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:										0.6840
<75	235	10 (4.3%)	225 (95.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	214	14 (6.5%)	200 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.364 (0.159, 0.833) 0.0167	
>=75	27	1 (3.7%)	26 (96.3%)	N.A. (6.47, N.A.)	21	1 (4.8%)	20 (95.2%)	N.A. (10.64, N.A.)	0.890 (0.049, 16.303) 0.9371	
Gender:										0.6764
Male	191	9 (4.7%)	182 (95.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	167	12 (7.2%)	155 (92.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.312 (0.127, 0.765) 0.0109	
Female	71	2 (2.8%)	69 (97.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	68	3 (4.4%)	65 (95.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.488 (0.081, 2.933) 0.4330	
Race:										0.9861
White	234	10 (4.3%)	224 (95.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	203	13 (6.4%)	190 (93.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.356 (0.151, 0.839) 0.0183	
Asian	23	1 (4.3%)	22 (95.7%)	N.A. (10.94, N.A.)	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (10.64, N.A.)	0.160 (0.013, 1.934) 0.1494	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:41 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.10 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Hemoptysis (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:										0.9996
Europe	159	8 (5.0%)	151 (95.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	136	10 (7.4%)	126 (92.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.337 (0.128, 0.886) 0.0274	
North America	21	0 (0.0%)	21 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	22	0 (0.0%)	22 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.) N.A.	
Rest of World	61	2 (3.3%)	59 (96.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	3 (5.5%)	52 (94.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.462 (0.076, 2.793) 0.4005	
Asia	21	1 (4.8%)	20 (95.2%)	N.A. (10.94, N.A.)	22	2 (9.1%)	20 (90.9%)	N.A. (10.64, N.A.)	0.164 (0.013, 2.008) 0.1572	
ECOG Performance:										0.6570
0	89	3 (3.4%)	86 (96.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	77	5 (6.5%)	72 (93.5%)	N.A. (14.42, N.A.)	0.289 (0.068, 1.230) 0.0930	
>=1	172	8 (4.7%)	164 (95.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	158	10 (6.3%)	148 (93.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.434 (0.167, 1.123) 0.0853	
Baseline Histology:										0.9643
Squamous	81	8 (9.9%)	73 (90.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	75	7 (9.3%)	68 (90.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.351 (0.107, 1.156) 0.0852	
Non-Squamous	181	3 (1.7%)	178 (98.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	160	8 (5.0%)	152 (95.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.215 (0.056, 0.823) 0.0248	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:41 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.10 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Hemoptysis (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:										0.9883
Current/Former	229	10 (4.4%)	219 (95.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	205	15 (7.3%)	190 (92.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.317 (0.139, 0.720) 0.0060	
Never Smoked	33	1 (3.0%)	32 (97.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	30	0 (0.0%)	30 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	>999.999 (<0.001, N.A.) 0.9979	
Disease Stage:										0.8910
Stage IV	243	9 (3.7%)	234 (96.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	222	14 (6.3%)	208 (93.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.342 (0.146, 0.801) 0.0135	
Recurrent to Metastatic Disease	19	2 (10.5%)	17 (89.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	13	1 (7.7%)	12 (92.3%)	N.A. (6.01, N.A.)	0.756 (0.064, 8.863) 0.8234	
CNS Metastasis:										0.9891
Yes	45	2 (4.4%)	43 (95.6%)	N.A. (16.16, N.A.)	35	0 (0.0%)	35 (100.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	>999.999 (<0.001, N.A.) 0.9976	
No	217	9 (4.1%)	208 (95.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	200	15 (7.5%)	185 (92.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.314 (0.135, 0.730) 0.0071	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:41 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.10 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Hemoptysis (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:										0.3575
Yes	45	2 (4.4%)	43 (95.6%)	N.A. (14.72, N.A.)	57	3 (5.3%)	54 (94.7%)	N.A. (14.42, N.A.)	0.822 (0.136, 4.967) 0.8313	
No	217	9 (4.1%)	208 (95.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	178	12 (6.7%)	166 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.337 (0.139, 0.817) 0.0160	
Bone Metastasis:										0.4766
Yes	72	3 (4.2%)	69 (95.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	71	3 (4.2%)	68 (95.8%)	N.A. (12.45, N.A.)	0.653 (0.128, 3.325) 0.6079	
No	190	8 (4.2%)	182 (95.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	164	12 (7.3%)	152 (92.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.308 (0.122, 0.772) 0.0121	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:41 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.10 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Hemoptysis (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:										0.3910
>=10 Mut/MB	74	5 (6.8%)	69 (93.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	54	2 (3.7%)	52 (96.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.107 (0.208, 5.899) 0.9049	
<10 Mut/MB	107	4 (3.7%)	103 (96.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	96	7 (7.3%)	89 (92.7%)	N.A. (14.42, N.A.)	0.335 (0.095, 1.178) 0.0881	
Overall	181	9 (5.0%)	172 (95.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	150	9 (6.0%)	141 (94.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.462 (0.181, 1.183) 0.1076	
Tumor Tissue TMB:										0.2671
Not Evaluable	81	2 (2.5%)	79 (97.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	85	6 (7.1%)	79 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.224 (0.043, 1.155) 0.0738	
Evaluable	181	9 (5.0%)	172 (95.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	150	9 (6.0%)	141 (94.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.462 (0.181, 1.183) 0.1076	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:41 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.10 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Hemoptysis (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:										0.2632
>=16 Mut/MB	77	5 (6.5%)	72 (93.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	51	3 (5.9%)	48 (94.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.609 (0.135, 2.754) 0.5197	
<16 Mut/MB	126	2 (1.6%)	124 (98.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	106	7 (6.6%)	99 (93.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.156 (0.032, 0.768) 0.0224	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:										0.1378*
>=20 Mut/MB	58	5 (8.6%)	53 (91.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	37	2 (5.4%)	35 (94.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.780 (0.142, 4.285) 0.7753	
<20 Mut/MB	143	2 (1.4%)	141 (98.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	120	8 (6.7%)	112 (93.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.130 (0.027, 0.625) 0.0109	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:41 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.10 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Hemoptysis (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:										0.3580
Not Evaluable	59	4 (6.8%)	55 (93.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	78	5 (6.4%)	73 (93.6%)	N.A. (14.42, N.A.)	0.707 (0.184, 2.721) 0.6146	
Evaluable	203	7 (3.4%)	196 (96.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	157	10 (6.4%)	147 (93.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.314 (0.116, 0.846) 0.0220	
PD-L1 Expression 1% Threshold:										0.0978*
<1%	135	2 (1.5%)	133 (98.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	129	9 (7.0%)	120 (93.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.134 (0.029, 0.627) 0.0107	
>=1%	127	9 (7.1%)	118 (92.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	106	6 (5.7%)	100 (94.3%)	N.A. (12.45, N.A.)	0.651 (0.224, 1.889) 0.4292	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:41 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.10 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Hemoptysis (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.9971
Carboplatin/Paclitaxel	80	8 (10.0%)	72 (90.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	73	7 (9.6%)	66 (90.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.351 (0.107, 1.156)	0.0852	
Carboplatin/Pemetrexed	123	2 (1.6%)	121 (98.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	103	5 (4.9%)	98 (95.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.224 (0.043, 1.160)	0.0745	
Cisplatin/Pemetrexed	57	1 (1.8%)	56 (98.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	3 (6.1%)	46 (93.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.178 (0.017, 1.899)	0.1530	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:41 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.12: Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Pain (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	62 (23.7%)	200 (76.3%)	23.52 (17.31, N.A.)	235	55 (23.4%)	180 (76.6%)	17.68 (10.15, N.A.)	0.567 (0.380, 0.845) 0.0053	
Age Category I:										0.1274*
< 65	125	34 (27.2%)	91 (72.8%)	18.83 (16.82, N.A.)	124	23 (18.5%)	101 (81.5%)	N.A. (13.08, N.A.)	0.798 (0.465, 1.370) 0.4140	
>= 65	137	28 (20.4%)	109 (79.6%)	N.A. (16.16, N.A.)	111	32 (28.8%)	79 (71.2%)	17.68 (6.90, 18.60)	0.475 (0.283, 0.797) 0.0048	
Age Category II:										0.0613*
<65	125	34 (27.2%)	91 (72.8%)	18.83 (16.82, N.A.)	124	23 (18.5%)	101 (81.5%)	N.A. (13.08, N.A.)	0.798 (0.465, 1.370) 0.4140	
>=65 and <75	110	21 (19.1%)	89 (80.9%)	N.A. (16.16, N.A.)	90	27 (30.0%)	63 (70.0%)	17.68 (6.44, N.A.)	0.376 (0.210, 0.673) 0.0010	
>=75 and <85	27	7 (25.9%)	20 (74.1%)	N.A. (4.21, N.A.)	20	5 (25.0%)	15 (75.0%)	18.60 (6.31, 18.60)	1.341 (0.413, 4.362) 0.6253	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:43 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.12 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Pain (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:										0.1914*
<75	235	55 (23.4%)	180 (76.6%)	23.52 (16.82, N.A.)	214	50 (23.4%)	164 (76.6%)	17.68 (10.15, N.A.)	0.561 (0.380, 0.830) 0.0038	
>=75	27	7 (25.9%)	20 (74.1%)	N.A. (4.21, N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	18.60 (7.20, 18.60)	1.402 (0.433, 4.535) 0.5730	
Gender:										0.2376
Male	191	45 (23.6%)	146 (76.4%)	23.52 (17.31, N.A.)	167	40 (24.0%)	127 (76.0%)	14.42 (6.93, N.A.)	0.539 (0.347, 0.837) 0.0059	
Female	71	17 (23.9%)	54 (76.1%)	N.A. (14.92, N.A.)	68	15 (22.1%)	53 (77.9%)	17.68 (9.49, N.A.)	0.807 (0.402, 1.620) 0.5464	
Race:										0.3114
White	234	57 (24.4%)	177 (75.6%)	23.52 (16.82, N.A.)	203	44 (21.7%)	159 (78.3%)	17.68 (13.08, N.A.)	0.667 (0.447, 0.996) 0.0476	
Asian	23	4 (17.4%)	19 (82.6%)	N.A. (9.59, N.A.)	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	9.46 (6.05, N.A.)	0.407 (0.111, 1.493) 0.1750	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:43 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.12 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Pain (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:										0.5367
Europe	159	40 (25.2%)	119 (74.8%)	18.83 (16.16, N.A.)	136	27 (19.9%)	109 (80.1%)	18.60 (13.08, 18.60)	0.732 (0.445, 1.205) 0.2202	
North America	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	23.52 (6.05, N.A.)	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	17.68 (4.17, N.A.)	0.743 (0.205, 2.689) 0.6508	
Rest of World	61	13 (21.3%)	48 (78.7%)	17.31 (15.05, N.A.)	55	16 (29.1%)	39 (70.9%)	17.74 (6.90, N.A.)	0.501 (0.237, 1.057) 0.0696	
Asia	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	N.A. (11.37, N.A.)	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	9.46 (6.05, N.A.)	0.342 (0.083, 1.418) 0.1393	
ECOG Performance:										0.7229
0	89	20 (22.5%)	69 (77.5%)	23.52 (16.16, N.A.)	77	17 (22.1%)	60 (77.9%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.555 (0.286, 1.079) 0.0825	
>=1	172	42 (24.4%)	130 (75.6%)	18.83 (15.05, N.A.)	158	38 (24.1%)	120 (75.9%)	17.68 (9.49, 18.60)	0.638 (0.409, 0.995) 0.0477	
Baseline Histology:										0.2154
Squamous	81	22 (27.2%)	59 (72.8%)	17.31 (14.09, N.A.)	75	17 (22.7%)	58 (77.3%)	6.44 (6.01, N.A.)	0.328 (0.149, 0.723) 0.0057	
Non-Squamous	181	40 (22.1%)	141 (77.9%)	23.52 (16.82, 23.52)	160	38 (23.8%)	122 (76.3%)	17.74 (14.42, N.A.)	0.661 (0.421, 1.038) 0.0720	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:43 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.12 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Pain (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:										0.8854
Current/Former	229	55 (24.0%)	174 (76.0%)	23.52 (16.82, N.A.)	205	47 (22.9%)	158 (77.1%)	17.68 (13.08, N.A.)	0.617 (0.415, 0.918) 0.0173	
Never Smoked	33	7 (21.2%)	26 (78.8%)	N.A. (9.95, N.A.)	30	8 (26.7%)	22 (73.3%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.469 (0.163, 1.348) 0.1597	
Disease Stage:										0.2651
Stage IV	243	55 (22.6%)	188 (77.4%)	23.52 (16.82, N.A.)	222	49 (22.1%)	173 (77.9%)	17.74 (13.08, N.A.)	0.627 (0.424, 0.928) 0.0195	
Recurrent to Metastatic Disease	19	7 (36.8%)	12 (63.2%)	17.31 (5.78, N.A.)	13	6 (46.2%)	7 (53.8%)	6.28 (3.06, N.A.)	0.459 (0.116, 1.812) 0.2665	
CNS Metastasis:										0.9067
Yes	45	13 (28.9%)	32 (71.1%)	18.83 (14.09, N.A.)	35	10 (28.6%)	25 (71.4%)	9.46 (4.67, N.A.)	0.572 (0.248, 1.319) 0.1902	
No	217	49 (22.6%)	168 (77.4%)	23.52 (17.31, N.A.)	200	45 (22.5%)	155 (77.5%)	17.68 (13.08, N.A.)	0.613 (0.406, 0.927) 0.0205	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:43 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.12 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Pain (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:										0.0556*
Yes	45	11 (24.4%)	34 (75.6%)	N.A. (6.05, N.A.)	57	8 (14.0%)	49 (86.0%)	N.A. (14.42, N.A.)	1.568 (0.610, 4.028) 0.3504	
No	217	51 (23.5%)	166 (76.5%)	23.52 (17.31, 23.52)	178	47 (26.4%)	131 (73.6%)	17.68 (9.46, 18.60)	0.492 (0.328, 0.739) 0.0006	
Bone Metastasis:										0.9994
Yes	72	13 (18.1%)	59 (81.9%)	N.A. (18.83, N.A.)	71	13 (18.3%)	58 (81.7%)	N.A. (6.90, N.A.)	0.630 (0.282, 1.406) 0.2592	
No	190	49 (25.8%)	141 (74.2%)	23.52 (16.82, N.A.)	164	42 (25.6%)	122 (74.4%)	17.68 (9.49, N.A.)	0.590 (0.388, 0.898) 0.0137	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:43 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.12 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Pain (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:											0.8389
>=10 Mut/MB	74	15 (20.3%)	59 (79.7%)	N.A. (14.92, N.A.)	54	8 (14.8%)	46 (85.2%)	18.60 (18.60, N.A.)	0.828 (0.344, 1.997)	0.6749	
<10 Mut/MB	107	28 (26.2%)	79 (73.8%)	17.31 (15.05, N.A.)	96	21 (21.9%)	75 (78.1%)	N.A. (9.49, N.A.)	0.880 (0.490, 1.581)	0.6687	
Overall	181	43 (23.8%)	138 (76.2%)	17.31 (16.16, N.A.)	150	29 (19.3%)	121 (80.7%)	18.60 (13.08, N.A.)	0.823 (0.508, 1.332)	0.4270	
Tumor Tissue TMB:											0.0752*
Not Evaluable	81	19 (23.5%)	62 (76.5%)	23.52 (18.83, 23.52)	85	26 (30.6%)	59 (69.4%)	10.15 (6.05, 17.74)	0.396 (0.212, 0.738)	0.0036	
Evaluable	181	43 (23.8%)	138 (76.2%)	17.31 (16.16, N.A.)	150	29 (19.3%)	121 (80.7%)	18.60 (13.08, N.A.)	0.823 (0.508, 1.332)	0.4270	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:43 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.12 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Pain (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:											0.4649
>=16 Mut/MB	77	18 (23.4%)	59 (76.6%)	N.A. (14.78, N.A.)	51	12 (23.5%)	39 (76.5%)	N.A. (6.05, N.A.)	0.551 (0.260, 1.168)	0.1199	
<16 Mut/MB	126	30 (23.8%)	96 (76.2%)	N.A. (16.16, N.A.)	106	21 (19.8%)	85 (80.2%)	17.68 (9.46, N.A.)	0.852 (0.479, 1.515)	0.5850	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:											0.4345
>=20 Mut/MB	58	15 (25.9%)	43 (74.1%)	N.A. (14.09, N.A.)	37	9 (24.3%)	28 (75.7%)	N.A. (5.29, N.A.)	0.492 (0.210, 1.150)	0.1017	
<20 Mut/MB	143	33 (23.1%)	110 (76.9%)	N.A. (16.16, N.A.)	120	24 (20.0%)	96 (80.0%)	17.68 (9.46, N.A.)	0.816 (0.476, 1.399)	0.4599	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:43 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.12 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Pain (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:										0.4372
Not Evaluable	59	14 (23.7%)	45 (76.3%)	18.83 (16.82, 23.52)	78	22 (28.2%)	56 (71.8%)	14.42 (6.93, 18.60)	0.425 (0.209, 0.865) 0.0182	
Evaluable	203	48 (23.6%)	155 (76.4%)	N.A. (16.16, N.A.)	157	33 (21.0%)	124 (79.0%)	17.68 (9.46, N.A.)	0.705 (0.449, 1.108) 0.1298	
PD-L1 Expression 1% Threshold:										0.3274
<1%	135	31 (23.0%)	104 (77.0%)	23.52 (18.83, 23.52)	129	37 (28.7%)	92 (71.3%)	14.42 (8.02, N.A.)	0.535 (0.329, 0.870) 0.0116	
>=1%	127	31 (24.4%)	96 (75.6%)	N.A. (14.92, N.A.)	106	18 (17.0%)	88 (83.0%)	18.60 (9.49, N.A.)	0.731 (0.403, 1.326) 0.3020	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:43 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.12 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Pain (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.0996*
Carboplatin/Paclitaxel	80	22 (27.5%)	58 (72.5%)	17.31 (14.09, N.A.)	73	17 (23.3%)	56 (76.7%)	6.44 (6.01, N.A.)	0.328 (0.149, 0.723)	0.0057	
Carboplatin/Pemetrexed	123	33 (26.8%)	90 (73.2%)	18.83 (16.16, 23.52)	103	23 (22.3%)	80 (77.7%)	17.74 (14.42, N.A.)	0.879 (0.506, 1.525)	0.6464	
Cisplatin/Pemetrexed	57	7 (12.3%)	50 (87.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	15 (30.6%)	34 (69.4%)	13.08 (6.93, N.A.)	0.334 (0.136, 0.820)	0.0168	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:43 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.14: Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Symptom Distress (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	60 (22.9%)	202 (77.1%)	N.A. (15.05, N.A.)	235	60 (25.5%)	175 (74.5%)	14.42 (9.46, N.A.)	0.473 (0.321, 0.697)	0.0002	
Age Category I:											0.6061
< 65	125	25 (20.0%)	100 (80.0%)	N.A. (13.83, N.A.)	124	30 (24.2%)	94 (75.8%)	15.77 (9.72, N.A.)	0.486 (0.285, 0.831)	0.0084	
>= 65	137	35 (25.5%)	102 (74.5%)	N.A. (14.72, N.A.)	111	30 (27.0%)	81 (73.0%)	13.11 (7.36, N.A.)	0.586 (0.356, 0.963)	0.0350	
Age Category II:											0.8004
<65	125	25 (20.0%)	100 (80.0%)	N.A. (13.83, N.A.)	124	30 (24.2%)	94 (75.8%)	15.77 (9.72, N.A.)	0.486 (0.285, 0.831)	0.0084	
>=65 and <75	110	29 (26.4%)	81 (73.6%)	N.A. (14.72, N.A.)	90	24 (26.7%)	66 (73.3%)	13.11 (6.44, N.A.)	0.561 (0.322, 0.976)	0.0406	
>=75 and <85	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (6.47, N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	N.A. (5.09, N.A.)	0.760 (0.239, 2.416)	0.6422	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:44 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.14 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Symptom Distress (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:											0.5394
<75	235	54 (23.0%)	181 (77.0%)	N.A. (16.16, N.A.)	214	54 (25.2%)	160 (74.8%)	14.42 (9.46, N.A.)	0.521 (0.356, 0.764)	0.0008	
>=75	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (6.47, N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	N.A. (5.09, N.A.)	0.783 (0.247, 2.485)	0.6780	
Gender:											0.5359
Male	191	50 (26.2%)	141 (73.8%)	17.31 (13.83, N.A.)	167	42 (25.1%)	125 (74.9%)	13.11 (7.85, N.A.)	0.537 (0.353, 0.818)	0.0038	
Female	71	10 (14.1%)	61 (85.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	68	18 (26.5%)	50 (73.5%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.420 (0.193, 0.911)	0.0280	
Race:											0.9799
White	234	54 (23.1%)	180 (76.9%)	N.A. (15.05, N.A.)	203	50 (24.6%)	153 (75.4%)	15.77 (9.72, N.A.)	0.552 (0.373, 0.815)	0.0028	
Asian	23	6 (26.1%)	17 (73.9%)	N.A. (9.59, N.A.)	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	N.A. (6.05, N.A.)	0.577 (0.191, 1.738)	0.3284	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:44 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.14 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Symptom Distress (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:										0.3407
Europe	159	37 (23.3%)	122 (76.7%)	N.A. (13.83, N.A.)	136	27 (19.9%)	109 (80.1%)	N.A. (9.72, N.A.)	0.695 (0.420, 1.148) 0.1551	
North America	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	N.A. (8.74, N.A.)	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	15.77 (4.67, N.A.)	0.206 (0.037, 1.147) 0.0713	
Rest of World	61	15 (24.6%)	46 (75.4%)	17.31 (13.57, N.A.)	55	21 (38.2%)	34 (61.8%)	8.34 (6.24, N.A.)	0.437 (0.223, 0.856) 0.0158	
Asia	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (11.37, N.A.)	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	N.A. (6.05, N.A.)	0.549 (0.172, 1.754) 0.3114	
ECOG Performance:										0.6342
0	89	17 (19.1%)	72 (80.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	77	19 (24.7%)	58 (75.3%)	N.A. (7.85, N.A.)	0.455 (0.235, 0.883) 0.0199	
>=1	172	43 (25.0%)	129 (75.0%)	17.31 (13.73, N.A.)	158	41 (25.9%)	117 (74.1%)	13.11 (7.66, N.A.)	0.563 (0.364, 0.871) 0.0098	
Baseline Histology:										0.1879*
Squamous	81	20 (24.7%)	61 (75.3%)	N.A. (13.57, N.A.)	75	19 (25.3%)	56 (74.7%)	6.44 (6.05, N.A.)	0.249 (0.108, 0.576) 0.0011	
Non-Squamous	181	40 (22.1%)	141 (77.9%)	N.A. (15.05, N.A.)	160	41 (25.6%)	119 (74.4%)	15.77 (13.08, N.A.)	0.586 (0.378, 0.910) 0.0172	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:44 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.14 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Symptom Distress (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:											0.0631*
Current/Former	229	58 (25.3%)	171 (74.7%)	N.A. (14.72, N.A.)	205	51 (24.9%)	154 (75.1%)	14.42 (8.05, N.A.)	0.593 (0.405, 0.869)	0.0074	
Never Smoked	33	2 (6.1%)	31 (93.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	30	9 (30.0%)	21 (70.0%)	N.A. (4.86, N.A.)	0.134 (0.029, 0.626)	0.0106	
Disease Stage:											0.0072**
Stage IV	243	55 (22.6%)	188 (77.4%)	N.A. (14.95, N.A.)	222	53 (23.9%)	169 (76.1%)	15.77 (9.72, N.A.)	0.588 (0.401, 0.860)	0.0063	
Recurrent to Metastatic Disease	19	5 (26.3%)	14 (73.7%)	17.31 (9.49, N.A.)	13	7 (53.8%)	6 (46.2%)	4.67 (1.41, N.A.)	0.095 (0.021, 0.430)	0.0023	
CNS Metastasis:											0.6001
Yes	45	13 (28.9%)	32 (71.1%)	16.16 (11.14, N.A.)	35	9 (25.7%)	26 (74.3%)	9.46 (4.86, N.A.)	0.588 (0.248, 1.394)	0.2281	
No	217	47 (21.7%)	170 (78.3%)	N.A. (17.31, N.A.)	200	51 (25.5%)	149 (74.5%)	15.77 (9.72, N.A.)	0.521 (0.348, 0.778)	0.0015	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:44 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.14 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Symptom Distress (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:											0.2879
Yes	45	11 (24.4%)	34 (75.6%)	N.A. (6.51, N.A.)	57	14 (24.6%)	43 (75.4%)	15.77 (6.05, N.A.)	0.832 (0.373, 1.856)	0.6530	
No	217	49 (22.6%)	168 (77.4%)	N.A. (16.16, N.A.)	178	46 (25.8%)	132 (74.2%)	13.11 (8.34, N.A.)	0.484 (0.321, 0.728)	0.0005	
Bone Metastasis:											0.2653
Yes	72	14 (19.4%)	58 (80.6%)	N.A. (13.63, N.A.)	71	22 (31.0%)	49 (69.0%)	8.05 (4.90, 15.77)	0.389 (0.196, 0.772)	0.0069	
No	190	46 (24.2%)	144 (75.8%)	N.A. (16.16, N.A.)	164	38 (23.2%)	126 (76.8%)	N.A. (13.08, N.A.)	0.614 (0.397, 0.949)	0.0282	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:44 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.14 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Symptom Distress (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:											0.4952
>=10 Mut/MB	74	17 (23.0%)	57 (77.0%)	N.A. (13.57, N.A.)	54	14 (25.9%)	40 (74.1%)	13.11 (5.16, N.A.)	0.448 (0.216, 0.928)	0.0307	
<10 Mut/MB	107	27 (25.2%)	80 (74.8%)	17.31 (13.73, N.A.)	96	23 (24.0%)	73 (76.0%)	14.42 (9.72, N.A.)	0.693 (0.394, 1.219)	0.2032	
Overall	181	44 (24.3%)	137 (75.7%)	17.31 (13.90, N.A.)	150	37 (24.7%)	113 (75.3%)	14.42 (9.72, N.A.)	0.600 (0.385, 0.934)	0.0238	
Tumor Tissue TMB:											0.2582
Not Evaluable	81	16 (19.8%)	65 (80.2%)	N.A. (14.95, N.A.)	85	23 (27.1%)	62 (72.9%)	N.A. (6.08, N.A.)	0.424 (0.222, 0.811)	0.0095	
Evaluable	181	44 (24.3%)	137 (75.7%)	17.31 (13.90, N.A.)	150	37 (24.7%)	113 (75.3%)	14.42 (9.72, N.A.)	0.600 (0.385, 0.934)	0.0238	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:44 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.14 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Symptom Distress (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:											0.8721
>=16 Mut/MB	77	18 (23.4%)	59 (76.6%)	N.A. (13.73, N.A.)	51	14 (27.5%)	37 (72.5%)	7.85 (6.05, N.A.)	0.399 (0.188, 0.850)	0.0173	
<16 Mut/MB	126	30 (23.8%)	96 (76.2%)	N.A. (15.05, N.A.)	106	29 (27.4%)	77 (72.6%)	15.77 (7.20, N.A.)	0.558 (0.333, 0.935)	0.0269	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:											0.9938
>=20 Mut/MB	58	15 (25.9%)	43 (74.1%)	N.A. (13.73, N.A.)	37	10 (27.0%)	27 (73.0%)	N.A. (5.16, N.A.)	0.452 (0.193, 1.055)	0.0664	
<20 Mut/MB	143	32 (22.4%)	111 (77.6%)	N.A. (15.05, N.A.)	120	33 (27.5%)	87 (72.5%)	13.08 (7.66, N.A.)	0.526 (0.321, 0.862)	0.0108	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:44 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.14 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Symptom Distress (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:											0.9339
Not Evaluable	59	12 (20.3%)	47 (79.7%)	N.A. (13.57, N.A.)	78	17 (21.8%)	61 (78.2%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.523 (0.248, 1.104)	0.0889	
Evaluable	203	48 (23.6%)	155 (76.4%)	N.A. (14.95, N.A.)	157	43 (27.4%)	114 (72.6%)	13.08 (7.66, N.A.)	0.525 (0.345, 0.798)	0.0026	
PD-L1 Expression 1% Threshold:											0.4028
<1%	135	28 (20.7%)	107 (79.3%)	N.A. (13.83, N.A.)	129	38 (29.5%)	91 (70.5%)	13.11 (7.20, N.A.)	0.471 (0.288, 0.769)	0.0026	
>=1%	127	32 (25.2%)	95 (74.8%)	N.A. (16.16, N.A.)	106	22 (20.8%)	84 (79.2%)	15.77 (7.85, N.A.)	0.642 (0.367, 1.122)	0.1196	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:44 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.14 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Symptom Distress (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.4513
Carboplatin/Paclitaxel	80	20 (25.0%)	60 (75.0%)	N.A. (13.57, N.A.)	73	19 (26.0%)	54 (74.0%)	6.44 (6.05, N.A.)	0.249 (0.108, 0.576)	0.0011	
Carboplatin/Pemetrexed	123	30 (24.4%)	93 (75.6%)	N.A. (13.83, N.A.)	103	28 (27.2%)	75 (72.8%)	15.77 (8.34, N.A.)	0.557 (0.329, 0.941)	0.0287	
Cisplatin/Pemetrexed	57	10 (17.5%)	47 (82.5%)	N.A. (14.95, N.A.)	49	13 (26.5%)	36 (73.5%)	13.11 (8.05, N.A.)	0.526 (0.228, 1.214)	0.1324	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:44 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.16: Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Interference with Activity (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	73 (27.9%)	189 (72.1%)	17.51 (16.53, N.A.)	235	60 (25.5%)	175 (74.5%)	N.A. (10.02, N.A.)	0.695 (0.486, 0.992) 0.0453	
Age Category I:										0.8687
< 65	125	36 (28.8%)	89 (71.2%)	17.31 (13.70, N.A.)	124	29 (23.4%)	95 (76.6%)	16.07 (10.51, N.A.)	0.776 (0.473, 1.274) 0.3158	
>= 65	137	37 (27.0%)	100 (73.0%)	20.63 (16.16, N.A.)	111	31 (27.9%)	80 (72.1%)	N.A. (6.44, N.A.)	0.708 (0.436, 1.149) 0.1626	
Age Category II:										0.5868
<65	125	36 (28.8%)	89 (71.2%)	17.31 (13.70, N.A.)	124	29 (23.4%)	95 (76.6%)	16.07 (10.51, N.A.)	0.776 (0.473, 1.274) 0.3158	
>=65 and <75	110	31 (28.2%)	79 (71.8%)	20.63 (16.16, N.A.)	90	26 (28.9%)	64 (71.1%)	10.02 (6.34, N.A.)	0.607 (0.357, 1.032) 0.0653	
>=75 and <85	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (3.52, N.A.)	20	5 (25.0%)	15 (75.0%)	N.A. (5.62, N.A.)	1.394 (0.425, 4.575) 0.5841	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:46 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.16 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Interference with Activity (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:											0.3414
<75	235	67 (28.5%)	168 (71.5%)	17.51 (16.53, N.A.)	214	55 (25.7%)	159 (74.3%)	N.A. (9.46, N.A.)	0.674 (0.470, 0.967)	0.0320	
>=75	27	6 (22.2%)	21 (77.8%)	N.A. (3.52, N.A.)	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (5.62, N.A.)	1.425 (0.434, 4.677)	0.5595	
Gender:											0.8391
Male	191	56 (29.3%)	135 (70.7%)	17.31 (14.95, N.A.)	167	40 (24.0%)	127 (76.0%)	16.07 (7.69, N.A.)	0.715 (0.472, 1.082)	0.1128	
Female	71	17 (23.9%)	54 (76.1%)	20.63 (N.A., N.A.)	68	20 (29.4%)	48 (70.6%)	N.A. (6.47, N.A.)	0.688 (0.358, 1.319)	0.2599	
Race:											0.2672
White	234	65 (27.8%)	169 (72.2%)	17.51 (16.53, N.A.)	203	48 (23.6%)	155 (76.4%)	N.A. (10.51, N.A.)	0.783 (0.537, 1.141)	0.2026	
Asian	23	7 (30.4%)	16 (69.6%)	N.A. (9.30, N.A.)	22	10 (45.5%)	12 (54.5%)	9.46 (2.83, N.A.)	0.466 (0.177, 1.232)	0.1237	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:46 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.16 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Interference with Activity (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:											0.4924
Europe	159	40 (25.2%)	119 (74.8%)	20.63 (16.16, N.A.)	136	29 (21.3%)	107 (78.7%)	16.07 (10.02, N.A.)	0.748	(0.460, 1.217) 0.2430	
North America	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (8.74, N.A.)	22	5 (22.7%)	17 (77.3%)	10.51 (5.78, N.A.)	0.475	(0.129, 1.754) 0.2642	
Rest of World	61	22 (36.1%)	39 (63.9%)	17.02 (10.12, N.A.)	55	16 (29.1%)	39 (70.9%)	N.A. (6.47, N.A.)	0.890	(0.463, 1.712) 0.7271	
Asia	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	N.A. (6.01, N.A.)	22	10 (45.5%)	12 (54.5%)	9.46 (2.83, N.A.)	0.460	(0.167, 1.272) 0.1345	
ECOG Performance:											0.8001
0	89	27 (30.3%)	62 (69.7%)	N.A. (16.16, N.A.)	77	23 (29.9%)	54 (70.1%)	N.A. (6.47, N.A.)	0.640	(0.365, 1.122) 0.1190	
>=1	172	46 (26.7%)	126 (73.3%)	17.51 (14.95, N.A.)	158	37 (23.4%)	121 (76.6%)	N.A. (10.51, N.A.)	0.752	(0.485, 1.166) 0.2029	
Baseline Histology:											0.1139*
Squamous	81	19 (23.5%)	62 (76.5%)	20.63 (17.31, N.A.)	75	18 (24.0%)	57 (76.0%)	6.44 (5.98, N.A.)	0.457	(0.222, 0.943) 0.0341	
Non-Squamous	181	54 (29.8%)	127 (70.2%)	17.02 (13.70, N.A.)	160	42 (26.3%)	118 (73.8%)	N.A. (10.51, N.A.)	0.834	(0.556, 1.252) 0.3812	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:46 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.16 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Interference with Activity (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:											0.7231
Current/Former	229	62 (27.1%)	167 (72.9%)	20.63 (16.53, N.A.)	205	51 (24.9%)	154 (75.1%)	N.A. (10.02, N.A.)	0.696 (0.478, 1.013)	0.0581	
Never Smoked	33	11 (33.3%)	22 (66.7%)	17.02 (5.65, N.A.)	30	9 (30.0%)	21 (70.0%)	N.A. (6.47, N.A.)	0.742 (0.296, 1.855)	0.5226	
Disease Stage:											0.9489
Stage IV	243	66 (27.2%)	177 (72.8%)	N.A. (16.16, N.A.)	222	57 (25.7%)	165 (74.3%)	N.A. (9.46, N.A.)	0.723 (0.505, 1.034)	0.0753	
Recurrent to Metastatic Disease	19	7 (36.8%)	12 (63.2%)	17.31 (6.74, 20.63)	13	3 (23.1%)	10 (76.9%)	N.A. (3.06, N.A.)	0.221 (0.040, 1.225)	0.0840	
CNS Metastasis:											0.7174
Yes	45	16 (35.6%)	29 (64.4%)	13.70 (9.30, N.A.)	35	9 (25.7%)	26 (74.3%)	N.A. (5.78, N.A.)	0.731 (0.318, 1.679)	0.4605	
No	217	57 (26.3%)	160 (73.7%)	20.63 (17.31, N.A.)	200	51 (25.5%)	149 (74.5%)	N.A. (10.02, N.A.)	0.698 (0.477, 1.023)	0.0654	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:46 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.16 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Interference with Activity (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:										0.8165
Yes	45	8 (17.8%)	37 (82.2%)	N.A. (9.03, N.A.)	57	12 (21.1%)	45 (78.9%)	N.A. (10.51, N.A.)	0.784 (0.320, 1.924) 0.5957	
No	217	65 (30.0%)	152 (70.0%)	17.51 (16.53, N.A.)	178	48 (27.0%)	130 (73.0%)	16.07 (7.69, N.A.)	0.676 (0.463, 0.988) 0.0431	
Bone Metastasis:										0.9843
Yes	72	19 (26.4%)	53 (73.6%)	16.53 (6.93, N.A.)	71	18 (25.4%)	53 (74.6%)	10.51 (6.51, N.A.)	0.705 (0.365, 1.364) 0.2994	
No	190	54 (28.4%)	136 (71.6%)	20.63 (17.02, N.A.)	164	42 (25.6%)	122 (74.4%)	N.A. (9.46, N.A.)	0.723 (0.481, 1.088) 0.1199	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:46 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.16 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Interference with Activity (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:											0.8089
>=10 Mut/MB	74	19 (25.7%)	55 (74.3%)	17.51 (13.83, 20.63)	54	12 (22.2%)	42 (77.8%)	N.A. (5.98, N.A.)	0.809 (0.385, 1.698)	0.5753	
<10 Mut/MB	107	31 (29.0%)	76 (71.0%)	17.31 (13.21, N.A.)	96	29 (30.2%)	67 (69.8%)	N.A. (6.70, N.A.)	0.697 (0.418, 1.164)	0.1676	
Overall	181	50 (27.6%)	131 (72.4%)	17.31 (16.16, N.A.)	150	41 (27.3%)	109 (72.7%)	N.A. (6.93, N.A.)	0.726 (0.479, 1.102)	0.1325	
Tumor Tissue TMB:											0.9181
Not Evaluable	81	23 (28.4%)	58 (71.6%)	N.A. (13.70, N.A.)	85	19 (22.4%)	66 (77.6%)	N.A. (9.46, N.A.)	0.736 (0.397, 1.364)	0.3298	
Evaluable	181	50 (27.6%)	131 (72.4%)	17.31 (16.16, N.A.)	150	41 (27.3%)	109 (72.7%)	N.A. (6.93, N.A.)	0.726 (0.479, 1.102)	0.1325	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:46 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.16 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Interference with Activity (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:											0.4986
>=16 Mut/MB	77	21 (27.3%)	56 (72.7%)	20.63 (14.95, N.A.)	51	14 (27.5%)	37 (72.5%)	N.A. (5.29, N.A.)	0.724 (0.358, 1.468)	0.3709	
<16 Mut/MB	126	39 (31.0%)	87 (69.0%)	16.16 (10.25, N.A.)	106	28 (26.4%)	78 (73.6%)	16.07 (9.46, N.A.)	0.795 (0.486, 1.299)	0.3601	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:											0.6842
>=20 Mut/MB	58	16 (27.6%)	42 (72.4%)	20.63 (17.51, N.A.)	37	9 (24.3%)	28 (75.7%)	N.A. (5.29, N.A.)	0.735 (0.313, 1.722)	0.4783	
<20 Mut/MB	143	43 (30.1%)	100 (69.9%)	16.16 (11.63, N.A.)	120	33 (27.5%)	87 (72.5%)	16.07 (7.69, N.A.)	0.744 (0.470, 1.179)	0.2082	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:46 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.16 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Interference with Activity (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:											0.4845
Not Evaluable	59	13 (22.0%)	46 (78.0%)	N.A. (16.53, N.A.)	78	18 (23.1%)	60 (76.9%)	N.A. (6.70, N.A.)	0.587 (0.284, 1.213)	0.1505	
Evaluable	203	60 (29.6%)	143 (70.4%)	17.31 (14.95, N.A.)	157	42 (26.8%)	115 (73.2%)	16.07 (9.46, N.A.)	0.729 (0.489, 1.087)	0.1205	
PD-L1 Expression 1% Threshold:											0.2301
<1%	135	33 (24.4%)	102 (75.6%)	20.63 (14.95, N.A.)	129	36 (27.9%)	93 (72.1%)	16.07 (7.69, N.A.)	0.584 (0.363, 0.940)	0.0268	
>=1%	127	40 (31.5%)	87 (68.5%)	17.31 (13.70, N.A.)	106	24 (22.6%)	82 (77.4%)	N.A. (6.51, N.A.)	0.909 (0.543, 1.520)	0.7158	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:46 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.16 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Interference with Activity (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.2957
Carboplatin/Paclitaxel	80	19 (23.8%)	61 (76.3%)	20.63 (17.31, N.A.)	73	18 (24.7%)	55 (75.3%)	6.44 (5.98, N.A.)	0.457 (0.222, 0.943)	0.0341	
Carboplatin/Pemetrexed	123	37 (30.1%)	86 (69.9%)	16.53 (13.21, N.A.)	103	30 (29.1%)	73 (70.9%)	N.A. (9.46, N.A.)	0.773 (0.476, 1.256)	0.2985	
Cisplatin/Pemetrexed	57	17 (29.8%)	40 (70.2%)	14.95 (9.86, N.A.)	49	12 (24.5%)	37 (75.5%)	N.A. (7.69, N.A.)	0.885 (0.417, 1.880)	0.7513	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:46 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.18: Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Global HRQOL (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	62 (23.7%)	200 (76.3%)	21.65 (17.51, N.A.)	235	58 (24.7%)	177 (75.3%)	16.20 (11.63, N.A.)	0.583 (0.399, 0.853) 0.0054	
Age Category I:										0.9004
< 65	125	32 (25.6%)	93 (74.4%)	18.14 (15.05, N.A.)	124	32 (25.8%)	92 (74.2%)	16.20 (9.46, N.A.)	0.593 (0.361, 0.973) 0.0386	
>= 65	137	30 (21.9%)	107 (78.1%)	21.65 (17.51, N.A.)	111	26 (23.4%)	85 (76.6%)	17.68 (10.64, N.A.)	0.598 (0.349, 1.024) 0.0608	
Age Category II:										0.9606
<65	125	32 (25.6%)	93 (74.4%)	18.14 (15.05, N.A.)	124	32 (25.8%)	92 (74.2%)	16.20 (9.46, N.A.)	0.593 (0.361, 0.973) 0.0386	
>=65 and <75	110	26 (23.6%)	84 (76.4%)	21.65 (17.51, N.A.)	90	20 (22.2%)	70 (77.8%)	17.68 (7.23, N.A.)	0.616 (0.339, 1.118) 0.1112	
>=75 and <85	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	20	5 (25.0%)	15 (75.0%)	10.64 (6.31, N.A.)	0.690 (0.183, 2.603) 0.5837	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:48 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.18 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Global HRQOL (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:										0.9790
<75	235	58 (24.7%)	177 (75.3%)	19.81 (17.51, N.A.)	214	52 (24.3%)	162 (75.7%)	16.20 (12.55, N.A.)	0.601 (0.411, 0.879) 0.0086	
>=75	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	10.64 (6.31, N.A.)	0.597 (0.166, 2.147) 0.4296	
Gender:										0.5463
Male	191	46 (24.1%)	145 (75.9%)	19.81 (17.31, N.A.)	167	39 (23.4%)	128 (76.6%)	16.20 (10.64, N.A.)	0.553 (0.357, 0.858) 0.0083	
Female	71	16 (22.5%)	55 (77.5%)	N.A. (14.92, N.A.)	68	19 (27.9%)	49 (72.1%)	17.68 (9.46, N.A.)	0.696 (0.357, 1.354) 0.2856	
Race:										0.9176
White	234	56 (23.9%)	178 (76.1%)	19.81 (17.51, N.A.)	203	48 (23.6%)	155 (76.4%)	16.20 (12.55, N.A.)	0.608 (0.411, 0.900) 0.0129	
Asian	23	5 (21.7%)	18 (78.3%)	N.A. (9.59, N.A.)	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)	10.64 (5.91, N.A.)	0.641 (0.194, 2.118) 0.4654	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:48 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.18 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Global HRQOL (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:										0.7084
Europe	159	38 (23.9%)	121 (76.1%)	19.81 (17.51, N.A.)	136	33 (24.3%)	103 (75.7%)	13.83 (11.63, N.A.)	0.592 (0.368, 0.954) 0.0313	
North America	21	5 (23.8%)	16 (76.2%)	N.A. (6.05, N.A.)	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)	6.54 (3.98, N.A.)	0.296 (0.074, 1.186) 0.0856	
Rest of World	61	15 (24.6%)	46 (75.4%)	17.31 (14.92, N.A.)	55	13 (23.6%)	42 (76.4%)	N.A. (6.93, N.A.)	0.724 (0.339, 1.544) 0.4031	
Asia	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	22	6 (27.3%)	16 (72.7%)	10.64 (5.91, N.A.)	0.584 (0.163, 2.096) 0.4095	
ECOG Performance:										0.9860
0	89	21 (23.6%)	68 (76.4%)	21.65 (21.65, N.A.)	77	21 (27.3%)	56 (72.7%)	16.20 (8.34, N.A.)	0.549 (0.295, 1.020) 0.0578	
>=1	172	41 (23.8%)	131 (76.2%)	18.14 (17.31, N.A.)	158	37 (23.4%)	121 (76.6%)	17.68 (10.64, N.A.)	0.581 (0.367, 0.921) 0.0208	
Baseline Histology:										0.1190*
Squamous	81	19 (23.5%)	62 (76.5%)	19.81 (17.31, N.A.)	75	19 (25.3%)	56 (74.7%)	6.44 (5.88, 7.23)	0.351 (0.167, 0.741) 0.0060	
Non-Squamous	181	43 (23.8%)	138 (76.2%)	21.65 (18.14, N.A.)	160	39 (24.4%)	121 (75.6%)	17.68 (13.34, N.A.)	0.684 (0.441, 1.061) 0.0903	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:48 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.18 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Global HRQOL (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:										0.4573
Current/Former	229	54 (23.6%)	175 (76.4%)	19.81 (17.51, N.A.)	205	45 (22.0%)	160 (78.0%)	17.68 (12.55, N.A.)	0.653 (0.437, 0.976) 0.0378	
Never Smoked	33	8 (24.2%)	25 (75.8%)	N.A. (8.61, N.A.)	30	13 (43.3%)	17 (56.7%)	9.46 (5.88, 16.20)	0.442 (0.181, 1.082) 0.0738	
Disease Stage:										0.4686
Stage IV	243	54 (22.2%)	189 (77.8%)	21.65 (18.14, N.A.)	222	56 (25.2%)	166 (74.8%)	16.20 (11.63, N.A.)	0.573 (0.392, 0.836) 0.0038	
Recurrent to Metastatic Disease	19	8 (42.1%)	11 (57.9%)	17.31 (6.31, N.A.)	13	2 (15.4%)	11 (84.6%)	N.A. (2.17, N.A.)	0.736 (0.130, 4.180) 0.7296	
CNS Metastasis:										0.6473
Yes	45	12 (26.7%)	33 (73.3%)	18.14 (12.55, N.A.)	35	9 (25.7%)	26 (74.3%)	9.46 (6.31, N.A.)	0.668 (0.279, 1.598) 0.3641	
No	217	50 (23.0%)	167 (77.0%)	21.65 (17.51, N.A.)	200	49 (24.5%)	151 (75.5%)	16.20 (12.55, N.A.)	0.575 (0.385, 0.859) 0.0068	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:48 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.18 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Global HRQOL (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:										0.7955
Yes	45	8 (17.8%)	37 (82.2%)	N.A. (6.51, N.A.)	57	14 (24.6%)	43 (75.4%)	16.20 (6.44, N.A.)	0.651 (0.267, 1.587) 0.3452	
No	217	54 (24.9%)	163 (75.1%)	19.81 (17.51, N.A.)	178	44 (24.7%)	134 (75.3%)	17.68 (10.64, N.A.)	0.606 (0.404, 0.909) 0.0154	
Bone Metastasis:										0.9501
Yes	72	18 (25.0%)	54 (75.0%)	18.14 (18.14, 21.65)	71	17 (23.9%)	54 (76.1%)	N.A. (6.51, N.A.)	0.682 (0.339, 1.374) 0.2846	
No	190	44 (23.2%)	146 (76.8%)	N.A. (17.51, N.A.)	164	41 (25.0%)	123 (75.0%)	16.20 (10.64, N.A.)	0.586 (0.381, 0.900) 0.0147	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:48 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.18 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Global HRQOL (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:											0.9946
>=10 Mut/MB	74	16 (21.6%)	58 (78.4%)	17.51 (14.92, N.A.)	54	10 (18.5%)	44 (81.5%)	N.A. (6.51, N.A.)	0.735 (0.330, 1.638)	0.4513	
<10 Mut/MB	107	28 (26.2%)	79 (73.8%)	19.81 (15.05, N.A.)	96	24 (25.0%)	72 (75.0%)	17.84 (10.64, N.A.)	0.764 (0.440, 1.327)	0.3393	
Overall	181	44 (24.3%)	137 (75.7%)	19.81 (17.31, N.A.)	150	34 (22.7%)	116 (77.3%)	17.84 (13.34, N.A.)	0.760 (0.484, 1.192)	0.2316	
Tumor Tissue TMB:											0.1150*
Not Evaluable	81	18 (22.2%)	63 (77.8%)	21.65 (18.14, N.A.)	85	24 (28.2%)	61 (71.8%)	11.63 (6.54, 17.68)	0.384 (0.202, 0.730)	0.0035	
Evaluable	181	44 (24.3%)	137 (75.7%)	19.81 (17.31, N.A.)	150	34 (22.7%)	116 (77.3%)	17.84 (13.34, N.A.)	0.760 (0.484, 1.192)	0.2316	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:48 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.18 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Global HRQOL (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:											0.1515*
>=16 Mut/MB	77	16 (20.8%)	61 (79.2%)	19.81 (17.51, N.A.)	51	14 (27.5%)	37 (72.5%)	12.55 (6.01, N.A.)	0.431 (0.205, 0.908)	0.0269	
<16 Mut/MB	126	36 (28.6%)	90 (71.4%)	21.65 (13.27, N.A.)	106	25 (23.6%)	81 (76.4%)	17.68 (10.64, N.A.)	0.829 (0.495, 1.390)	0.4773	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:											0.0741*
>=20 Mut/MB	58	13 (22.4%)	45 (77.6%)	19.81 (14.92, N.A.)	37	11 (29.7%)	26 (70.3%)	12.55 (4.67, N.A.)	0.337 (0.146, 0.777)	0.0107	
<20 Mut/MB	143	38 (26.6%)	105 (73.4%)	21.65 (15.05, N.A.)	120	28 (23.3%)	92 (76.7%)	17.68 (10.64, N.A.)	0.809 (0.494, 1.326)	0.4008	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:48 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.18 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Global HRQOL (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:										0.2135
Not Evaluable	59	10 (16.9%)	49 (83.1%)	N.A. (18.14, N.A.)	78	19 (24.4%)	59 (75.6%)	16.20 (6.93, N.A.)	0.413 (0.188, 0.904) 0.0270	
Evaluable	203	52 (25.6%)	151 (74.4%)	19.81 (17.31, N.A.)	157	39 (24.8%)	118 (75.2%)	13.34 (10.64, N.A.)	0.673 (0.442, 1.024) 0.0646	
PD-L1 Expression 1% Threshold:										0.2650
<1%	135	30 (22.2%)	105 (77.8%)	N.A. (18.14, N.A.)	129	38 (29.5%)	91 (70.5%)	17.68 (7.23, N.A.)	0.529 (0.326, 0.858) 0.0099	
>=1%	127	32 (25.2%)	95 (74.8%)	19.81 (17.31, N.A.)	106	20 (18.9%)	86 (81.1%)	13.83 (11.63, N.A.)	0.705 (0.398, 1.247) 0.2292	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:48 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.18 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Global HRQOL (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.2798
Carboplatin/Paclitaxel	80	19 (23.8%)	61 (76.3%)	19.81 (17.31, N.A.)	73	19 (26.0%)	54 (74.0%)	6.44 (5.88, 7.23)	0.351 (0.167, 0.741)	0.0060	
Carboplatin/Pemetrexed	123	31 (25.2%)	92 (74.8%)	21.65 (15.05, N.A.)	103	24 (23.3%)	79 (76.7%)	17.68 (13.83, N.A.)	0.691 (0.397, 1.202)	0.1905	
Cisplatin/Pemetrexed	57	12 (21.1%)	45 (78.9%)	N.A. (13.27, N.A.)	49	15 (30.6%)	34 (69.4%)	13.34 (11.63, N.A.)	0.591 (0.275, 1.272)	0.1786	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:48 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.20: Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: ASBI (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	43 (16.4%)	219 (83.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	235	29 (12.3%)	206 (87.7%)	N.A. (16.33, N.A.)	0.780 (0.473, 1.286) 0.3298	
Age Category I:										0.2862
< 65	125	20 (16.0%)	105 (84.0%)	N.A. (18.83, N.A.)	124	10 (8.1%)	114 (91.9%)	N.A. (16.33, N.A.)	1.107 (0.511, 2.398) 0.7972	
>= 65	137	23 (16.8%)	114 (83.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	111	19 (17.1%)	92 (82.9%)	N.A. (17.68, N.A.)	0.729 (0.393, 1.353) 0.3166	
Age Category II:										0.5578
<65	125	20 (16.0%)	105 (84.0%)	N.A. (18.83, N.A.)	124	10 (8.1%)	114 (91.9%)	N.A. (16.33, N.A.)	1.107 (0.511, 2.398) 0.7972	
>=65 and <75	110	20 (18.2%)	90 (81.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	90	15 (16.7%)	75 (83.3%)	N.A. (17.68, N.A.)	0.737 (0.373, 1.459) 0.3814	
>=75 and <85	27	3 (11.1%)	24 (88.9%)	N.A. (6.47, N.A.)	20	4 (20.0%)	16 (80.0%)	N.A. (6.28, N.A.)	0.687 (0.150, 3.138) 0.6277	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:49 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.20 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: ASBI (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:										0.8101
<75	235	40 (17.0%)	195 (83.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	214	25 (11.7%)	189 (88.3%)	N.A. (16.33, N.A.)	0.879 (0.528, 1.464) 0.6203	
>=75	27	3 (11.1%)	24 (88.9%)	N.A. (6.47, N.A.)	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (6.47, N.A.)	0.712 (0.156, 3.254) 0.6614	
Gender:										0.8678
Male	191	36 (18.8%)	155 (81.2%)	N.A. (18.83, N.A.)	167	22 (13.2%)	145 (86.8%)	N.A. (16.33, N.A.)	0.831 (0.481, 1.434) 0.5055	
Female	71	7 (9.9%)	64 (90.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	68	7 (10.3%)	61 (89.7%)	N.A. (17.68, N.A.)	0.737 (0.256, 2.121) 0.5712	
Race:										0.7242
White	234	34 (14.5%)	200 (85.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	203	20 (9.9%)	183 (90.1%)	N.A. (16.33, N.A.)	0.922 (0.526, 1.617) 0.7777	
Asian	23	8 (34.8%)	15 (65.2%)	N.A. (6.01, N.A.)	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	9.46 (6.28, N.A.)	0.742 (0.274, 2.008) 0.5566	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:49 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.20 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: ASBI (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:										0.6911
Europe	159	24 (15.1%)	135 (84.9%)	N.A. (18.83, N.A.)	136	10 (7.4%)	126 (92.6%)	N.A. (16.33, N.A.)	1.200 (0.566, 2.543) 0.6349	
North America	21	3 (14.3%)	18 (85.7%)	N.A. (8.74, N.A.)	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	17.68 (4.86, N.A.)	0.263 (0.037, 1.880) 0.1831	
Rest of World	61	9 (14.8%)	52 (85.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	55	8 (14.5%)	47 (85.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.802 (0.303, 2.125) 0.6576	
Asia	21	7 (33.3%)	14 (66.7%)	N.A. (6.01, N.A.)	22	8 (36.4%)	14 (63.6%)	9.46 (6.28, N.A.)	0.762 (0.273, 2.128) 0.6035	
ECOG Performance:										0.9299
0	89	18 (20.2%)	71 (79.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	77	11 (14.3%)	66 (85.7%)	N.A. (12.55, N.A.)	0.870 (0.407, 1.860) 0.7204	
>=1	172	25 (14.5%)	147 (85.5%)	N.A. (18.83, N.A.)	158	18 (11.4%)	140 (88.6%)	17.68 (16.33, N.A.)	0.815 (0.437, 1.519) 0.5200	
Baseline Histology:										0.1726*
Squamous	81	16 (19.8%)	65 (80.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	75	11 (14.7%)	64 (85.3%)	6.70 (6.44, N.A.)	0.519 (0.218, 1.236) 0.1387	
Non-Squamous	181	27 (14.9%)	154 (85.1%)	N.A. (18.83, N.A.)	160	18 (11.3%)	142 (88.8%)	N.A. (16.33, N.A.)	0.968 (0.527, 1.776) 0.9151	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:49 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.20 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: ASBI (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:										0.3027
Current/Former	229	40 (17.5%)	189 (82.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	205	24 (11.7%)	181 (88.3%)	N.A. (16.33, N.A.)	0.922 (0.551, 1.544) 0.7587	
Never Smoked	33	3 (9.1%)	30 (90.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	30	5 (16.7%)	25 (83.3%)	N.A. (9.46, N.A.)	0.368 (0.085, 1.595) 0.1815	
Disease Stage:										0.1573*
Stage IV	243	39 (16.0%)	204 (84.0%)	N.A. (18.83, N.A.)	222	25 (11.3%)	197 (88.7%)	N.A. (16.33, N.A.)	0.920 (0.552, 1.533) 0.7495	
Recurrent to Metastatic Disease	19	4 (21.1%)	15 (78.9%)	N.A. (5.06, N.A.)	13	4 (30.8%)	9 (69.2%)	N.A. (3.06, N.A.)	0.143 (0.022, 0.913) 0.0398	
CNS Metastasis:										0.0826*
Yes	45	4 (8.9%)	41 (91.1%)	18.83 (16.16, N.A.)	35	6 (17.1%)	29 (82.9%)	N.A. (6.44, N.A.)	0.215 (0.057, 0.813) 0.0235	
No	217	39 (18.0%)	178 (82.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	200	23 (11.5%)	177 (88.5%)	N.A. (16.33, N.A.)	1.057 (0.627, 1.782) 0.8353	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:49 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.20 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: ASBI (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:										0.2061
Yes	45	9 (20.0%)	36 (80.0%)	N.A. (6.24, N.A.)	57	6 (10.5%)	51 (89.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	2.243 (0.752, 6.694) 0.1474	
No	217	34 (15.7%)	183 (84.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	178	23 (12.9%)	155 (87.1%)	N.A. (16.33, N.A.)	0.708 (0.412, 1.217) 0.2113	
Bone Metastasis:										0.7930
Yes	72	14 (19.4%)	58 (80.6%)	18.83 (18.83, N.A.)	71	10 (14.1%)	61 (85.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.001 (0.438, 2.286) 0.9990	
No	190	29 (15.3%)	161 (84.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	164	19 (11.6%)	145 (88.4%)	N.A. (16.33, N.A.)	0.775 (0.429, 1.399) 0.3979	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:49 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.20 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: ASBI (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:										0.3619
>=10 Mut/MB	74	9 (12.2%)	65 (87.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	54	5 (9.3%)	49 (90.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.798 (0.261, 2.436) 0.6919	
<10 Mut/MB	107	21 (19.6%)	86 (80.4%)	N.A. (15.05, N.A.)	96	10 (10.4%)	86 (89.6%)	N.A. (16.33, N.A.)	1.323 (0.615, 2.845) 0.4739	
Overall	181	30 (16.6%)	151 (83.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	150	15 (10.0%)	135 (90.0%)	N.A. (16.33, N.A.)	1.114 (0.595, 2.085) 0.7360	
Tumor Tissue TMB:										0.1200*
Not Evaluable	81	13 (16.0%)	68 (84.0%)	N.A. (18.83, N.A.)	85	14 (16.5%)	71 (83.5%)	17.68 (12.55, N.A.)	0.547 (0.247, 1.207) 0.1352	
Evaluable	181	30 (16.6%)	151 (83.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	150	15 (10.0%)	135 (90.0%)	N.A. (16.33, N.A.)	1.114 (0.595, 2.085) 0.7360	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:49 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.20 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: ASBI (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:										0.2714
>=16 Mut/MB	77	8 (10.4%)	69 (89.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	51	6 (11.8%)	45 (88.2%)	N.A. (12.55, N.A.)	0.497 (0.166, 1.489) 0.2119	
<16 Mut/MB	126	25 (19.8%)	101 (80.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	106	14 (13.2%)	92 (86.8%)	17.68 (16.33, N.A.)	1.041 (0.536, 2.022) 0.9055	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:										0.3599
>=20 Mut/MB	58	8 (13.8%)	50 (86.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	37	5 (13.5%)	32 (86.5%)	N.A. (12.55, N.A.)	0.500 (0.157, 1.589) 0.2400	
<20 Mut/MB	143	25 (17.5%)	118 (82.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	120	15 (12.5%)	105 (87.5%)	17.68 (16.33, N.A.)	0.981 (0.512, 1.879) 0.9547	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:49 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.20 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: ASBI (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:										0.9010
Not Evaluable	59	10 (16.9%)	49 (83.1%)	N.A. (18.83, N.A.)	78	9 (11.5%)	69 (88.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.837 (0.326, 2.150) 0.7115	
Evaluable	203	33 (16.3%)	170 (83.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	157	20 (12.7%)	137 (87.3%)	17.68 (16.33, N.A.)	0.830 (0.472, 1.460) 0.5179	
PD-L1 Expression 1% Threshold:										0.1283*
<1%	135	20 (14.8%)	115 (85.2%)	N.A. (18.83, N.A.)	129	21 (16.3%)	108 (83.7%)	17.68 (16.33, N.A.)	0.606 (0.324, 1.132) 0.1161	
>=1%	127	23 (18.1%)	104 (81.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	106	8 (7.5%)	98 (92.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.421 (0.627, 3.218) 0.3995	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:49 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.20 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: ASBI (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.4113
Carboplatin/Paclitaxel	80	16 (20.0%)	64 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	73	11 (15.1%)	62 (84.9%)	6.70 (6.44, N.A.)	0.519 (0.218, 1.236)	0.1387	
Carboplatin/Pemetrexed	123	19 (15.4%)	104 (84.6%)	N.A. (18.83, N.A.)	103	12 (11.7%)	91 (88.3%)	N.A. (17.68, N.A.)	0.954 (0.451, 2.019)	0.9023	
Cisplatin/Pemetrexed	57	8 (14.0%)	49 (86.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	49	6 (12.2%)	43 (87.8%)	N.A. (12.55, N.A.)	0.935 (0.323, 2.706)	0.9016	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:49 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.22: Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Three-Item-Index (MID=45) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	59 (22.5%)	203 (77.5%)	N.A. (17.51, N.A.)	235	48 (20.4%)	187 (79.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.697 (0.466, 1.043)	0.0796	
Age Category I:											0.6829
< 65	125	29 (23.2%)	96 (76.8%)	18.14 (13.83, N.A.)	124	22 (17.7%)	102 (82.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.803 (0.458, 1.409)	0.4441	
>= 65	137	30 (21.9%)	107 (78.1%)	N.A. (17.51, N.A.)	111	26 (23.4%)	85 (76.6%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.695 (0.408, 1.185)	0.1814	
Age Category II:											0.9128
<65	125	29 (23.2%)	96 (76.8%)	18.14 (13.83, N.A.)	124	22 (17.7%)	102 (82.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.803 (0.458, 1.409)	0.4441	
>=65 and <75	110	26 (23.6%)	84 (76.4%)	N.A. (17.51, N.A.)	90	20 (22.2%)	70 (77.8%)	N.A. (9.03, N.A.)	0.704 (0.389, 1.273)	0.2454	
>=75 and <85	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (4.21, N.A.)	20	6 (30.0%)	14 (70.0%)	8.34 (7.20, N.A.)	0.625 (0.175, 2.237)	0.4705	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.22 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Three-Item-Index (MID=45) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:										0.8693
<75	235	55 (23.4%)	180 (76.6%)	N.A. (17.31, N.A.)	214	42 (19.6%)	172 (80.4%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.742 (0.494, 1.115) 0.1512	
>=75	27	4 (14.8%)	23 (85.2%)	N.A. (4.21, N.A.)	21	6 (28.6%)	15 (71.4%)	8.34 (7.20, N.A.)	0.655 (0.183, 2.344) 0.5151	
Gender:										0.7731
Male	191	44 (23.0%)	147 (77.0%)	18.14 (17.31, N.A.)	167	33 (19.8%)	134 (80.2%)	N.A. (9.13, N.A.)	0.681 (0.428, 1.082) 0.1037	
Female	71	15 (21.1%)	56 (78.9%)	N.A. (N.A., N.A.)	68	15 (22.1%)	53 (77.9%)	N.A. (9.46, N.A.)	0.802 (0.392, 1.643) 0.5470	
Race:										0.1997*
White	234	52 (22.2%)	182 (77.8%)	N.A. (17.31, N.A.)	203	36 (17.7%)	167 (82.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.821 (0.534, 1.262) 0.3685	
Asian	23	5 (21.7%)	18 (78.3%)	N.A. (9.59, N.A.)	22	9 (40.9%)	13 (59.1%)	9.46 (6.14, N.A.)	0.411 (0.136, 1.242) 0.1150	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.22 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Three-Item-Index (MID=45) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:											0.4577
Europe	159	33 (20.8%)	126 (79.2%)	N.A. (14.95, N.A.)	136	19 (14.0%)	117 (86.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.947 (0.535, 1.677)	0.8532	
North America	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (8.74, N.A.)	22	3 (13.6%)	19 (86.4%)	N.A. (3.98, N.A.)	0.930 (0.171, 5.055)	0.9332	
Rest of World	61	18 (29.5%)	43 (70.5%)	17.31 (12.22, N.A.)	55	17 (30.9%)	38 (69.1%)	9.13 (6.51, N.A.)	0.691 (0.352, 1.357)	0.2833	
Asia	21	4 (19.0%)	17 (81.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	22	9 (40.9%)	13 (59.1%)	9.46 (6.14, N.A.)	0.390 (0.119, 1.275)	0.1191	
ECOG Performance:											0.3165
0	89	20 (22.5%)	69 (77.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	77	20 (26.0%)	57 (74.0%)	N.A. (7.20, N.A.)	0.535 (0.284, 1.006)	0.0522	
>=1	172	39 (22.7%)	133 (77.3%)	18.14 (14.95, N.A.)	158	28 (17.7%)	130 (82.3%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.833 (0.507, 1.370)	0.4722	
Baseline Histology:											0.0766*
Squamous	81	17 (21.0%)	64 (79.0%)	N.A. (14.78, N.A.)	75	16 (21.3%)	59 (78.7%)	6.70 (6.14, N.A.)	0.368 (0.162, 0.837)	0.0171	
Non-Squamous	181	42 (23.2%)	139 (76.8%)	N.A. (18.14, N.A.)	160	32 (20.0%)	128 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.890 (0.559, 1.416)	0.6219	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.22 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Three-Item-Index (MID=45) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:										0.3021
Current/Former	229	53 (23.1%)	176 (76.9%)	N.A. (17.31, N.A.)	205	38 (18.5%)	167 (81.5%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.792 (0.519, 1.209) 0.2797	
Never Smoked	33	6 (18.2%)	27 (81.8%)	N.A. (N.A., N.A.)	30	10 (33.3%)	20 (66.7%)	N.A. (5.62, N.A.)	0.408 (0.145, 1.146) 0.0888	
Disease Stage:										0.1384*
Stage IV	243	55 (22.6%)	188 (77.4%)	N.A. (17.51, N.A.)	222	44 (19.8%)	178 (80.2%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.783 (0.525, 1.169) 0.2320	
Recurrent to Metastatic Disease	19	4 (21.1%)	15 (78.9%)	N.A. (6.74, N.A.)	13	4 (30.8%)	9 (69.2%)	N.A. (2.17, N.A.)	0.053 (0.006, 0.468) 0.0083	
CNS Metastasis:										0.9539
Yes	45	12 (26.7%)	33 (73.3%)	18.14 (11.99, N.A.)	35	8 (22.9%)	27 (77.1%)	N.A. (6.44, N.A.)	0.675 (0.273, 1.671) 0.3955	
No	217	47 (21.7%)	170 (78.3%)	N.A. (17.31, N.A.)	200	40 (20.0%)	160 (80.0%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.743 (0.485, 1.138) 0.1721	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.22 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Three-Item-Index (MID=45) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:										0.5969
Yes	45	9 (20.0%)	36 (80.0%)	N.A. (6.51, N.A.)	57	11 (19.3%)	46 (80.7%)	N.A. (N.A., N.A.)	1.044 (0.427, 2.553) 0.9253	
No	217	50 (23.0%)	167 (77.0%)	N.A. (17.51, N.A.)	178	37 (20.8%)	141 (79.2%)	N.A. (9.46, N.A.)	0.680 (0.442, 1.047) 0.0798	
Bone Metastasis:										0.3853
Yes	72	15 (20.8%)	57 (79.2%)	18.14 (18.14, N.A.)	71	17 (23.9%)	54 (76.1%)	N.A. (6.51, N.A.)	0.601 (0.292, 1.240) 0.1686	
No	190	44 (23.2%)	146 (76.8%)	N.A. (17.31, N.A.)	164	31 (18.9%)	133 (81.1%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.797 (0.500, 1.268) 0.3380	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.22 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Three-Item-Index (MID=45) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:										0.9104
>=10 Mut/MB	74	16 (21.6%)	58 (78.4%)	17.51 (13.83, N.A.)	54	10 (18.5%)	44 (81.5%)	N.A. (6.51, N.A.)	0.684 (0.305, 1.538) 0.3585	
<10 Mut/MB	107	24 (22.4%)	83 (77.6%)	N.A. (14.78, N.A.)	96	21 (21.9%)	75 (78.1%)	N.A. (9.03, N.A.)	0.758 (0.418, 1.374) 0.3614	
Overall	181	40 (22.1%)	141 (77.9%)	N.A. (17.31, N.A.)	150	31 (20.7%)	119 (79.3%)	N.A. (9.13, N.A.)	0.749 (0.467, 1.203) 0.2316	
Tumor Tissue TMB:										0.7785
Not Evaluable	81	19 (23.5%)	62 (76.5%)	N.A. (18.14, N.A.)	85	17 (20.0%)	68 (80.0%)	N.A. (6.70, N.A.)	0.720 (0.367, 1.410) 0.3379	
Evaluable	181	40 (22.1%)	141 (77.9%)	N.A. (17.31, N.A.)	150	31 (20.7%)	119 (79.3%)	N.A. (9.13, N.A.)	0.749 (0.467, 1.203) 0.2316	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.22 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Three-Item-Index (MID=45) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:										0.2316
>=16 Mut/MB	77	18 (23.4%)	59 (76.6%)	N.A. (14.09, N.A.)	51	14 (27.5%)	37 (72.5%)	9.13 (5.29, N.A.)	0.470 (0.225, 0.985) 0.0455	
<16 Mut/MB	126	31 (24.6%)	95 (75.4%)	N.A. (13.83, N.A.)	106	21 (19.8%)	85 (80.2%)	N.A. (9.46, N.A.)	0.885 (0.505, 1.550) 0.6688	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:										0.3414
>=20 Mut/MB	58	15 (25.9%)	43 (74.1%)	N.A. (13.73, N.A.)	37	10 (27.0%)	27 (73.0%)	N.A. (4.90, N.A.)	0.501 (0.218, 1.152) 0.1039	
<20 Mut/MB	143	33 (23.1%)	110 (76.9%)	N.A. (14.95, N.A.)	120	25 (20.8%)	95 (79.2%)	N.A. (9.13, N.A.)	0.789 (0.467, 1.334) 0.3759	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.22 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Three-Item-Index (MID=45) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:										0.7736
Not Evaluable	59	10 (16.9%)	49 (83.1%)	N.A. (18.14, N.A.)	78	13 (16.7%)	65 (83.3%)	N.A. (8.34, N.A.)	0.631 (0.271, 1.468) 0.2852	
Evaluable	203	49 (24.1%)	154 (75.9%)	N.A. (17.31, N.A.)	157	35 (22.3%)	122 (77.7%)	N.A. (9.13, N.A.)	0.724 (0.467, 1.124) 0.1507	
PD-L1 Expression 1% Threshold:										0.1793*
<1%	135	28 (20.7%)	107 (79.3%)	N.A. (18.14, N.A.)	129	32 (24.8%)	97 (75.2%)	N.A. (9.46, N.A.)	0.591 (0.354, 0.988) 0.0450	
>=1%	127	31 (24.4%)	96 (75.6%)	N.A. (17.31, N.A.)	106	16 (15.1%)	90 (84.9%)	N.A. (9.03, N.A.)	0.960 (0.519, 1.775) 0.8970	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.22 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration LCSS: Three-Item-Index (MID=45) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.2107
Carboplatin/Paclitaxel	80	17 (21.3%)	63 (78.8%)	N.A. (14.78, N.A.)	73	16 (21.9%)	57 (78.1%)	6.70 (6.14, N.A.)	0.368 (0.162, 0.837)	0.0171	
Carboplatin/Pemetrexed	123	30 (24.4%)	93 (75.6%)	N.A. (13.83, N.A.)	103	21 (20.4%)	82 (79.6%)	N.A. (N.A., N.A.)	0.891 (0.504, 1.575)	0.6908	
Cisplatin/Pemetrexed	57	12 (21.1%)	45 (78.9%)	N.A. (14.95, N.A.)	49	11 (22.4%)	38 (77.6%)	N.A. (9.03, N.A.)	0.778 (0.340, 1.780)	0.5525	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.23: Subgroup Time to Definitive Deterioration EQ-5D-3L: VAS (MID=7) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
All Patients	262	103 (39.3%)	159 (60.7%)	15.87 (13.21, 19.29)	235	89 (37.9%)	146 (62.1%)	10.45 (9.03, 15.38)	0.681 (0.508, 0.913) 0.0102	
Age Category I:										0.4394
< 65	125	49 (39.2%)	76 (60.8%)	14.98 (11.17, 23.52)	124	43 (34.7%)	81 (65.3%)	11.83 (9.26, 17.18)	0.744 (0.491, 1.129) 0.1645	
>= 65	137	54 (39.4%)	83 (60.6%)	17.51 (13.21, 19.48)	111	46 (41.4%)	65 (58.6%)	9.13 (5.39, N.A.)	0.638 (0.428, 0.950) 0.0268	
Age Category II:										0.4790
<65	125	49 (39.2%)	76 (60.8%)	14.98 (11.17, 23.52)	124	43 (34.7%)	81 (65.3%)	11.83 (9.26, 17.18)	0.744 (0.491, 1.129) 0.1645	
>=65 and <75	110	45 (40.9%)	65 (59.1%)	17.51 (13.21, 20.14)	90	38 (42.2%)	52 (57.8%)	7.85 (5.29, 15.51)	0.568 (0.366, 0.880) 0.0114	
>=75 and <85	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	16.36 (4.63, N.A.)	20	8 (40.0%)	12 (60.0%)	N.A. (3.29, N.A.)	0.975 (0.372, 2.551) 0.9581	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.23 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration EQ-5D-3L: VAS (MID=7) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Age Category III:										0.5214
<75	235	94 (40.0%)	141 (60.0%)	15.87 (13.21, 19.29)	214	81 (37.9%)	133 (62.1%)	10.45 (9.03, 15.38)	0.654 (0.484, 0.884) 0.0058	
>=75	27	9 (33.3%)	18 (66.7%)	16.36 (4.63, N.A.)	21	8 (38.1%)	13 (61.9%)	N.A. (3.98, N.A.)	1.020 (0.389, 2.671) 0.9686	
Gender:										0.5279
Male	191	75 (39.3%)	116 (60.7%)	15.21 (12.71, 19.48)	167	61 (36.5%)	106 (63.5%)	10.18 (6.90, 17.18)	0.653 (0.461, 0.924) 0.0160	
Female	71	28 (39.4%)	43 (60.6%)	16.36 (9.49, N.A.)	68	28 (41.2%)	40 (58.8%)	10.87 (6.47, N.A.)	0.756 (0.447, 1.278) 0.2961	
Race:										0.1268*
White	234	89 (38.0%)	145 (62.0%)	16.53 (13.17, 19.29)	203	72 (35.5%)	131 (64.5%)	11.04 (9.13, 15.51)	0.731 (0.534, 1.002) 0.0512	
Asian	23	12 (52.2%)	11 (47.8%)	13.57 (7.98, N.A.)	22	14 (63.6%)	8 (36.4%)	2.94 (1.41, N.A.)	0.451 (0.202, 1.006) 0.0516	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.23 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration EQ-5D-3L: VAS (MID=7) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value		Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Region:											0.4348
Europe	159	60 (37.7%)	99 (62.3%)	16.53 (12.68, 19.48)	136	48 (35.3%)	88 (64.7%)	10.87 (8.51, 15.38)	0.662	(0.450, 0.972) 0.0354	
North America	21	10 (47.6%)	11 (52.4%)	13.21 (3.88, N.A.)	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	17.18 (3.98, N.A.)	0.563	(0.177, 1.793) 0.3310	
Rest of World	61	22 (36.1%)	39 (63.9%)	17.54 (9.49, N.A.)	55	20 (36.4%)	35 (63.6%)	11.83 (6.47, N.A.)	0.857	(0.465, 1.577) 0.6196	
Asia	21	11 (52.4%)	10 (47.6%)	13.57 (6.01, N.A.)	22	14 (63.6%)	8 (36.4%)	2.94 (1.41, N.A.)	0.450	(0.198, 1.026) 0.0576	
ECOG Performance:											0.4660
0	89	37 (41.6%)	52 (58.4%)	17.74 (14.09, N.A.)	77	35 (45.5%)	42 (54.5%)	11.04 (6.90, 15.51)	0.577	(0.360, 0.926) 0.0226	
>=1	172	66 (38.4%)	106 (61.6%)	14.13 (11.17, 19.15)	158	54 (34.2%)	104 (65.8%)	10.45 (7.85, N.A.)	0.745	(0.517, 1.074) 0.1147	
Baseline Histology:											0.5428
Squamous	81	37 (45.7%)	44 (54.3%)	12.68 (6.01, 19.29)	75	33 (44.0%)	42 (56.0%)	9.03 (5.65, 9.95)	0.621	(0.384, 1.004) 0.0521	
Non-Squamous	181	66 (36.5%)	115 (63.5%)	16.36 (13.83, 20.14)	160	56 (35.0%)	104 (65.0%)	14.06 (9.46, N.A.)	0.705	(0.492, 1.012) 0.0581	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.23 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration EQ-5D-3L: VAS (MID=7) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Smoking Status:											0.4824
Current/Former	229	90 (39.3%)	139 (60.7%)	16.36 (13.17, 19.29)	205	73 (35.6%)	132 (64.4%)	10.45 (9.03, N.A.)	0.722 (0.528, 0.988)	0.0417	
Never Smoked	33	13 (39.4%)	20 (60.6%)	14.09 (9.07, N.A.)	30	16 (53.3%)	14 (46.7%)	9.46 (5.29, 17.18)	0.517 (0.242, 1.100)	0.0869	
Disease Stage:											0.0949*
Stage IV	243	96 (39.5%)	147 (60.5%)	16.36 (13.21, 19.29)	222	82 (36.9%)	140 (63.1%)	10.45 (9.13, 15.51)	0.722 (0.535, 0.973)	0.0322	
Recurrent to Metastatic Disease	19	7 (36.8%)	12 (63.2%)	N.A. (9.49, N.A.)	13	7 (53.8%)	6 (46.2%)	8.26 (0.76, N.A.)	0.114 (0.024, 0.547)	0.0067	
CNS Metastasis:											0.9936
Yes	45	18 (40.0%)	27 (60.0%)	14.09 (9.20, N.A.)	35	12 (34.3%)	23 (65.7%)	9.26 (3.98, N.A.)	0.650 (0.308, 1.374)	0.2596	
No	217	85 (39.2%)	132 (60.8%)	16.36 (13.17, 19.48)	200	77 (38.5%)	123 (61.5%)	11.04 (8.51, 15.51)	0.678 (0.495, 0.927)	0.0149	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.23 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration EQ-5D-3L: VAS (MID=7) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Liver Metastasis:											0.1266*
Yes	45	21 (46.7%)	24 (53.3%)	9.07 (3.88, 15.21)	57	22 (38.6%)	35 (61.4%)	10.18 (4.86, N.A.)	1.163 (0.632, 2.137)	0.6277	
No	217	82 (37.8%)	135 (62.2%)	17.51 (14.09, 20.14)	178	67 (37.6%)	111 (62.4%)	10.87 (8.51, 17.18)	0.621 (0.448, 0.862)	0.0044	
Bone Metastasis:											0.9068
Yes	72	30 (41.7%)	42 (58.3%)	13.57 (9.20, 17.74)	71	29 (40.8%)	42 (59.2%)	9.23 (5.09, N.A.)	0.686 (0.404, 1.163)	0.1615	
No	190	73 (38.4%)	117 (61.6%)	17.54 (13.83, 23.52)	164	60 (36.6%)	104 (63.4%)	10.87 (9.03, 17.18)	0.678 (0.479, 0.958)	0.0276	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.23 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration EQ-5D-3L: VAS (MID=7) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Tumor Tissue TMB Evaluable:										0.8002
>=10 Mut/MB	74	28 (37.8%)	46 (62.2%)	14.95 (11.07, 17.54)	54	19 (35.2%)	35 (64.8%)	10.45 (8.18, N.A.)	0.809 (0.451, 1.452) 0.4778	
<10 Mut/MB	107	44 (41.1%)	63 (58.9%)	15.87 (11.17, 19.48)	96	36 (37.5%)	60 (62.5%)	14.06 (6.70, N.A.)	0.733 (0.467, 1.151) 0.1769	
Overall	181	72 (39.8%)	109 (60.2%)	15.21 (12.22, 19.15)	150	55 (36.7%)	95 (63.3%)	10.87 (9.03, N.A.)	0.766 (0.537, 1.093) 0.1418	
Tumor Tissue TMB:										0.2847
Not Evaluable	81	31 (38.3%)	50 (61.7%)	17.74 (13.08, N.A.)	85	34 (40.0%)	51 (60.0%)	9.82 (5.39, 17.18)	0.587 (0.357, 0.967) 0.0363	
Evaluable	181	72 (39.8%)	109 (60.2%)	15.21 (12.22, 19.15)	150	55 (36.7%)	95 (63.3%)	10.87 (9.03, N.A.)	0.766 (0.537, 1.093) 0.1418	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.23 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration EQ-5D-3L: VAS (MID=7) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable for Cutoff 16:											0.8161
>=16 Mut/MB	77	30 (39.0%)	47 (61.0%)	15.21 (11.93, 19.29)	51	21 (41.2%)	30 (58.8%)	9.26 (4.90, N.A.)	0.642 (0.364, 1.132)	0.1258	
<16 Mut/MB	126	50 (39.7%)	76 (60.3%)	14.98 (10.64, N.A.)	106	43 (40.6%)	63 (59.4%)	11.83 (6.24, 17.18)	0.643 (0.423, 0.978)	0.0392	
Blood TMB Evaluable for Cutoff 20:											0.7854
>=20 Mut/MB	58	24 (41.4%)	34 (58.6%)	15.21 (11.93, 19.29)	37	15 (40.5%)	22 (59.5%)	9.26 (4.90, N.A.)	0.631 (0.329, 1.210)	0.1653	
<20 Mut/MB	143	55 (38.5%)	88 (61.5%)	16.36 (10.64, N.A.)	120	49 (40.8%)	71 (59.2%)	10.18 (6.24, 15.51)	0.629 (0.424, 0.933)	0.0210	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.23 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration EQ-5D-3L: VAS (MID=7) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]	
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI] p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Blood TMB Evaluable:										0.4628
Not Evaluable	59	23 (39.0%)	36 (61.0%)	16.53 (13.08, 23.52)	78	25 (32.1%)	53 (67.9%)	10.87 (8.51, N.A.)	0.772 (0.431, 1.384) 0.3859	
Evaluable	203	80 (39.4%)	123 (60.6%)	15.21 (12.22, 19.29)	157	64 (40.8%)	93 (59.2%)	9.95 (6.47, 15.51)	0.625 (0.448, 0.873) 0.0058	
PD-L1 Expression 1% Threshold:										0.6660
<1%	135	51 (37.8%)	84 (62.2%)	16.36 (11.14, 23.52)	129	50 (38.8%)	79 (61.2%)	11.83 (7.85, 17.18)	0.704 (0.474, 1.043) 0.0804	
>=1%	127	52 (40.9%)	75 (59.1%)	15.87 (12.68, 19.48)	106	39 (36.8%)	67 (63.2%)	9.46 (6.47, N.A.)	0.623 (0.405, 0.958) 0.0310	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Table 6.2.2.23 (CONT.): Subgroup Time to Definitive Deterioration EQ-5D-3L: VAS (MID=7) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

	Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy [A]				Chemotherapy [B]				[A] versus [B]		
Domains	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME [1] [95% CI] (in months)	N	Patients with event n(%)	Censored patients n(%)	KME[1] [95% CI] (in months)	HR[2] [95% CI]	p-value	Group by Treat Arm Int. p-value [3][4]
Actual Investigator`s Choice Therapy:											0.2925
Carboplatin/Paclitaxel	80	37 (46.3%)	43 (53.8%)	12.68 (6.01, 19.29)	73	32 (43.8%)	41 (56.2%)	9.23 (5.65, 10.18)	0.629 (0.388, 1.022)	0.0611	
Carboplatin/Pemetrexed	123	49 (39.8%)	74 (60.2%)	15.21 (13.08, 19.15)	103	34 (33.0%)	69 (67.0%)	14.06 (9.13, N.A.)	0.830 (0.531, 1.296)	0.4117	
Cisplatin/Pemetrexed	57	17 (29.8%)	40 (70.2%)	N.A. (13.17, N.A.)	49	21 (42.9%)	28 (57.1%)	11.83 (5.16, N.A.)	0.522 (0.274, 0.993)	0.0477	

[1] KME of median time. Two-sided 95% CI is computed by Brookmeyer and Crowley method (log log transformation).
[2] Cox proportional hazard model, treating baseline PRO score as a covariate. Hazard ratio is Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy over Chemotherapy, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy arm over a unit of time.
[3] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction, treating baseline PRO score as a covariate.
[4] A p-value of <0.20 but >=0.05 is indicated by 1 asterisk, a p-value <0.05 is indicated by 2 asterisks.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -04.00- AMNOG TTE_v0_5.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 9:17:51 by alejandro.moreno-koe

Anhang 4-G 3.1.3: Subgruppenanalysen für Endpunkte Verträglichkeit aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Subgruppenanalysen für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE: jegliches UE, UE Grad ≥ 3, schwerwiegende UE und Therapieabbruch wegen UE

Protocol: CA2099LA Page 1 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	260	259 (99.6)	0.13 (0.13, 0.23)	227	222 (97.8)	0.20 (0.13, 0.30)	1.19 (0.99, 1.42) 0.0606	
AGE CATEGORIZATION 1								0.9227
< 65	124	124 (100.0)	0.16 (0.13, 0.26)	120	117 (97.5)	0.13 (0.10, 0.30)	1.17 (0.91, 1.52) 0.2002	
>= 65	136	135 (99.3)	0.13 (0.10, 0.23)	107	105 (98.1)	0.23 (0.16, 0.33)	1.22 (0.94, 1.57) 0.1417	
AGE CATEGORIZATION 2								0.4901
< 65	124	124 (100.0)	0.16 (0.13, 0.26)	120	117 (97.5)	0.13 (0.10, 0.30)	1.17 (0.91, 1.52) 0.2002	
>= 65 AND < 75	109	109 (100.0)	0.13 (0.10, 0.23)	86	84 (97.7)	0.28 (0.16, 0.36)	1.31 (0.99, 1.75) 0.0654	
>= 75 AND < 85	27	26 (96.3)	0.30 (0.13, 0.56)	20	20 (100.0)	0.13 (0.03, 0.72)	0.87 (0.48, 1.58) 0.6508	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:45

Protocol: CA2099LA Page 2 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.3347
< 75	233	233 (100.0)	0.13 (0.13, 0.20)	206	201 (97.6)	0.20 (0.13, 0.30)	1.22 (1.01, 1.48) 0.0373	
>= 75	27	26 (96.3)	0.30 (0.13, 0.56)	21	21 (100.0)	0.13 (0.07, 0.72)	0.91 (0.50, 1.64) 0.7566	
SEX								0.6610
MALE	190	189 (99.5)	0.20 (0.13, 0.26)	160	155 (96.9)	0.21 (0.10, 0.30)	1.22 (0.99, 1.52) 0.0587	
FEMALE	70	70 (100.0)	0.13 (0.10, 0.13)	67	67 (100.0)	0.16 (0.13, 0.33)	1.10 (0.78, 1.55) 0.6236	
RACE								0.0602
WHITE	232	231 (99.6)	0.20 (0.13, 0.26)	195	190 (97.4)	0.26 (0.16, 0.33)	1.24 (1.02, 1.50) 0.0322	
ASIAN	23	23 (100.0)	0.10 (0.07, 0.13)	22	22 (100.0)	0.07 (0.07, 0.10)	0.54 (0.29, 1.01) 0.0658	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:45

Protocol: CA2099LA Page 3 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
REGION								0.1019
EUROPE	157	157 (100.0)	0.26 (0.10, 0.33)	130	125 (96.2)	0.30 (0.20, 0.49)	1.27 (1.00, 1.61) 0.0566	
NORTH AMERICA	21	20 (95.2)	0.23 (0.13, 0.39)	21	21 (100.0)	0.10 (0.03, 0.39)	0.86 (0.46, 1.61) 0.6825	
REST OF THE WORLD	61	61 (100.0)	0.13 (0.10, 0.16)	54	54 (100.0)	0.16 (0.10, 0.49)	1.32 (0.91, 1.92) 0.1542	
ASIA	21	21 (100.0)	0.10 (0.07, 0.13)	22	22 (100.0)	0.07 (0.07, 0.10)	0.48 (0.25, 0.92) 0.0312	
BASELINE ECOG PS								0.9441
0	89	89 (100.0)	0.13 (0.10, 0.13)	75	73 (97.3)	0.13 (0.07, 0.26)	1.18 (0.86, 1.61) 0.2964	
>= 1	171	170 (99.4)	0.23 (0.13, 0.26)	152	149 (98.0)	0.23 (0.13, 0.36)	1.19 (0.95, 1.48) 0.1256	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:45

Protocol: CA2099LA Page 4 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.1006
SQUAMOUS	80	80 (100.0)	0.13 (0.10, 0.23)	74	72 (97.3)	0.23 (0.13, 0.66)	1.53 (1.10, 2.12) 0.0085	
NON-SQUAMOUS	180	179 (99.4)	0.16 (0.13, 0.23)	153	150 (98.0)	0.20 (0.13, 0.30)	1.07 (0.86, 1.33) 0.5373	
SMOKING STATUS								0.8613
CURRENT/FORMER	227	226 (99.6)	0.16 (0.13, 0.23)	199	195 (98.0)	0.20 (0.13, 0.30)	1.19 (0.98, 1.44) 0.0746	
NEVER SMOKED	33	33 (100.0)	0.13 (0.07, 0.49)	28	27 (96.4)	0.20 (0.07, 0.62)	1.33 (0.78, 2.28) 0.2782	
DISEASE STAGE								0.3594
STAGE IV	241	240 (99.6)	0.16 (0.13, 0.23)	214	209 (97.7)	0.20 (0.13, 0.30)	1.16 (0.96, 1.40) 0.1111	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	19 (100.0)	0.10 (0.07, 0.23)	13	13 (100.0)	0.16 (0.10, 0.72)	2.00 (0.92, 4.38) 0.0685	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:45

Protocol: CA2099LA Page 5 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
CNS METASTASIS								0.5449
YES	44	44 (100.0)	0.11 (0.07, 0.26)	34	33 (97.1)	0.23 (0.10, 0.69)	1.35 (0.85, 2.13) 0.2045	
NO	216	215 (99.5)	0.15 (0.13, 0.23)	193	189 (97.9)	0.20 (0.13, 0.30)	1.15 (0.94, 1.40) 0.1595	
LIVER METASTASIS								0.1386
YES	44	43 (97.7)	0.25 (0.10, 0.69)	57	56 (98.2)	0.26 (0.13, 0.66)	0.87 (0.58, 1.30) 0.5471	
NO	216	216 (100.0)	0.13 (0.13, 0.20)	170	166 (97.6)	0.18 (0.13, 0.30)	1.26 (1.03, 1.55) 0.0257	
BONE METASTASIS								0.3933
YES	72	71 (98.6)	0.16 (0.13, 0.23)	70	67 (95.7)	0.30 (0.10, 0.59)	1.37 (0.97, 1.93) 0.0629	
NO	188	188 (100.0)	0.13 (0.10, 0.26)	157	155 (98.7)	0.20 (0.13, 0.26)	1.13 (0.91, 1.40) 0.2803	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:45

Protocol: CA2099LA Page 6 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.9072
>= 10 MUT/MB	72	71 (98.6)	0.23 (0.10, 0.33)	53	53 (100.0)	0.26 (0.10, 0.69)	1.25 (0.87, 1.80) 0.2206	
< 10 MUT/MB	107	107 (100.0)	0.13 (0.10, 0.20)	93	89 (95.7)	0.16 (0.10, 0.33)	1.23 (0.93, 1.63) 0.1361	
OVERALL	179	178 (99.4)	0.13 (0.10, 0.23)	146	142 (97.3)	0.20 (0.10, 0.33)	1.21 (0.97, 1.52) 0.0811	
TUMOR TISSUE TMB								0.7093
NOT EVALUABLE	81	81 (100.0)	0.16 (0.13, 0.26)	81	80 (98.8)	0.20 (0.13, 0.30)	1.15 (0.84, 1.57) 0.4108	
EVALUABLE	179	178 (99.4)	0.13 (0.10, 0.23)	146	142 (97.3)	0.20 (0.10, 0.33)	1.21 (0.97, 1.52) 0.0811	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.2477
>= 16 MUT/MB	77	76 (98.7)	0.26 (0.13, 0.39)	51	50 (98.0)	0.20 (0.10, 0.69)	1.02 (0.71, 1.46) 0.9177	
< 16 MUT/MB	126	126 (100.0)	0.13 (0.10, 0.16)	106	103 (97.2)	0.18 (0.10, 0.30)	1.25 (0.96, 1.63) 0.0876	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:45

Protocol: CA2099LA Page 7 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.2906
>= 20 MUT/MB	58	58 (100.0)	0.21 (0.13, 0.33)	37	36 (97.3)	0.13 (0.07, 0.36)	0.97 (0.64, 1.48) 0.9014	
< 20 MUT/MB	143	142 (99.3)	0.13 (0.10, 0.20)	120	117 (97.5)	0.21 (0.13, 0.30)	1.21 (0.95, 1.55) 0.1262	
BLOOD TMB								0.7323
NOT EVALUABLE	57	57 (100.0)	0.23 (0.10, 0.33)	70	69 (98.6)	0.21 (0.13, 0.49)	1.33 (0.93, 1.91) 0.1059	
EVALUABLE	203	202 (99.5)	0.13 (0.13, 0.23)	157	153 (97.5)	0.20 (0.13, 0.30)	1.16 (0.93, 1.43) 0.1754	
PD-L1 SUBGROUPS								0.5415
< 1%	134	133 (99.3)	0.13 (0.10, 0.23)	125	123 (98.4)	0.20 (0.13, 0.36)	1.25 (0.98, 1.60) 0.0735	
>= 1%	126	126 (100.0)	0.16 (0.13, 0.26)	102	99 (97.1)	0.20 (0.10, 0.30)	1.13 (0.87, 1.48) 0.3421	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:45

Protocol: CA2099LA Page 8 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.2476
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	80 (100.0)	0.13 (0.10, 0.23)	73	71 (97.3)	0.20 (0.10, 0.59)	1.52 (1.09, 2.10) 0.0104	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	122 (99.2)	0.23 (0.13, 0.30)	103	100 (97.1)	0.26 (0.16, 0.49)	1.13 (0.86, 1.47) 0.3752	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	57 (100.0)	0.10 (0.07, 0.13)	49	49 (100.0)	0.10 (0.07, 0.20)	1.00 (0.68, 1.47) 0.9368	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:45

Protocol: CA2099LA Page 1 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	201 (77.3)	2.83 (1.94, 3.45)	227	140 (61.7)	3.71 (2.76, 5.59)	1.27 (1.02, 1.58) 0.0314	
AGE CATEGORIZATION 1								0.9117
< 65	124	96 (77.4)	2.74 (1.41, 4.86)	120	75 (62.5)	3.71 (2.76, 6.47)	1.25 (0.92, 1.70) 0.1502	
>= 65	136	105 (77.2)	3.19 (1.64, 3.68)	107	65 (60.7)	4.11 (2.07, 7.56)	1.28 (0.94, 1.75) 0.1129	
AGE CATEGORIZATION 2								0.0987
< 65	124	96 (77.4)	2.74 (1.41, 4.86)	120	75 (62.5)	3.71 (2.76, 6.47)	1.25 (0.92, 1.70) 0.1502	
>= 65 AND < 75	109	83 (76.1)	3.32 (1.64, 5.55)	86	54 (62.8)	2.79 (1.91, 7.10)	1.10 (0.78, 1.55) 0.5905	
>= 75 AND < 85	27	22 (81.5)	2.04 (0.95, 3.55)	20	10 (50.0)	8.77 (1.45, N.A.)	2.89 (1.35, 6.22) 0.0044	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:04

Protocol: CA2099LA Page 2 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.0493**
< 75	233	179 (76.8)	2.96 (1.97, 3.68)	206	129 (62.6)	3.52 (2.76, 4.83)	1.18 (0.94, 1.48) 0.1528	
>= 75	27	22 (81.5)	2.04 (0.95, 3.55)	21	11 (52.4)	8.77 (2.00, N.A.)	2.69 (1.29, 5.64) 0.0063	
SEX								0.3548
MALE	190	150 (78.9)	2.56 (1.64, 3.45)	160	94 (58.8)	4.21 (2.60, 6.47)	1.35 (1.04, 1.75) 0.0229	
FEMALE	70	51 (72.9)	3.38 (1.61, 7.26)	67	46 (68.7)	3.48 (2.10, 7.10)	1.07 (0.72, 1.60) 0.7201	
RACE								0.8539
WHITE	232	180 (77.6)	2.76 (1.84, 3.45)	195	119 (61.0)	4.11 (2.79, 6.47)	1.30 (1.03, 1.64) 0.0280	
ASIAN	23	18 (78.3)	2.10 (0.59, 5.36)	22	13 (59.1)	3.12 (0.43, 14.98)	1.46 (0.70, 3.03) 0.3020	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:04

Protocol: CA2099LA Page 3 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
REGION								0.8927
EUROPE	157	124 (79.0)	2.20 (1.61, 3.45)	130	79 (60.8)	3.58 (2.37, 6.51)	1.27 (0.96, 1.69) 0.0964	
NORTH AMERICA	21	16 (76.2)	3.48 (1.15, 8.05)	21	17 (81.0)	4.21 (1.38, 4.83)	1.01 (0.51, 2.02) 0.9531	
REST OF THE WORLD	61	45 (73.8)	3.45 (1.84, 6.60)	54	31 (57.4)	4.11 (2.50, N.A.)	1.31 (0.83, 2.08) 0.2500	
ASIA	21	16 (76.2)	1.64 (0.39, 5.36)	22	13 (59.1)	3.12 (0.43, 14.98)	1.45 (0.69, 3.08) 0.3177	
BASELINE ECOG PS								0.7622
0	89	65 (73.0)	3.48 (1.68, 6.80)	75	41 (54.7)	6.51 (3.29, 14.98)	1.34 (0.90, 1.98) 0.1458	
>= 1	171	136 (79.5)	2.10 (1.58, 3.32)	152	99 (65.1)	3.12 (2.10, 4.83)	1.25 (0.96, 1.62) 0.0953	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:04

Protocol: CA2099LA Page 4 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.9756
SQUAMOUS	80	63 (78.8)	2.04 (1.28, 3.45)	74	41 (55.4)	2.81 (1.48, N.A.)	1.27 (0.84, 1.91) 0.2543	
NON-SQUAMOUS	180	138 (76.7)	3.02 (2.04, 3.98)	153	99 (64.7)	3.91 (2.79, 6.47)	1.27 (0.98, 1.64) 0.0710	
SMOKING STATUS								0.7831
CURRENT/FORMER	227	179 (78.9)	2.33 (1.58, 3.32)	199	124 (62.3)	3.48 (2.37, 5.59)	1.29 (1.02, 1.62) 0.0302	
NEVER SMOKED	33	22 (66.7)	5.55 (2.07, 10.32)	28	16 (57.1)	4.83 (3.12, N.A.)	1.12 (0.59, 2.15) 0.7290	
DISEASE STAGE								0.0915
STAGE IV	241	187 (77.6)	2.96 (1.94, 3.45)	214	130 (60.7)	4.11 (2.86, 6.47)	1.32 (1.05, 1.65) 0.0156	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	14 (73.7)	2.33 (1.35, 7.39)	13	10 (76.9)	1.41 (0.33, 2.50)	0.70 (0.31, 1.59) 0.3971	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:04

Protocol: CA2099LA Page 5 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
CNS METASTASIS								0.2995
YES	44	34 (77.3)	5.09 (2.14, 7.72)	34	24 (70.6)	3.14 (1.35, 7.56)	0.96 (0.57, 1.62) 0.8782	
NO	216	167 (77.3)	2.10 (1.58, 3.42)	193	116 (60.1)	3.75 (2.76, 6.28)	1.35 (1.07, 1.72) 0.0126	
LIVER METASTASIS								0.6710
YES	44	34 (77.3)	1.61 (1.25, 3.42)	57	37 (64.9)	3.91 (1.74, 8.77)	1.44 (0.90, 2.30) 0.1245	
NO	216	167 (77.3)	3.02 (2.04, 3.78)	170	103 (60.6)	3.71 (2.76, 6.51)	1.25 (0.98, 1.61) 0.0720	
BONE METASTASIS								0.3011
YES	72	60 (83.3)	1.38 (1.28, 2.10)	70	44 (62.9)	3.12 (2.04, 4.83)	1.57 (1.06, 2.33) 0.0231	
NO	188	141 (75.0)	3.42 (2.20, 5.09)	157	96 (61.1)	4.73 (2.76, 7.10)	1.19 (0.92, 1.55) 0.1844	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:04

Protocol: CA2099LA Page 6 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.8713
>= 10 MUT/MB	72	59 (81.9)	1.94 (1.41, 3.45)	53	34 (64.2)	3.38 (1.54, 6.28)	1.31 (0.86, 2.00) 0.2099	
< 10 MUT/MB	107	83 (77.6)	3.19 (1.41, 3.98)	93	52 (55.9)	5.59 (3.12, 13.44)	1.50 (1.06, 2.12) 0.0225	
OVERALL	179	142 (79.3)	2.56 (1.61, 3.45)	146	86 (58.9)	4.30 (2.86, 7.62)	1.43 (1.09, 1.87) 0.0092	
TUMOR TISSUE TMB								0.1094
NOT EVALUABLE	81	59 (72.8)	3.29 (1.71, 6.70)	81	54 (66.7)	2.79 (1.91, 4.83)	0.98 (0.68, 1.43) 0.9257	
EVALUABLE	179	142 (79.3)	2.56 (1.61, 3.45)	146	86 (58.9)	4.30 (2.86, 7.62)	1.43 (1.09, 1.87) 0.0092	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.8447
>= 16 MUT/MB	77	59 (76.6)	2.56 (1.35, 6.44)	51	29 (56.9)	2.86 (1.54, N.A.)	1.34 (0.86, 2.09) 0.2013	
< 16 MUT/MB	126	100 (79.4)	2.20 (1.41, 3.48)	106	70 (66.0)	3.48 (2.60, 6.47)	1.24 (0.92, 1.69) 0.1624	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:04

Protocol: CA2099LA Page 7 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.9383
>= 20 MUT/MB	58	45 (77.6)	2.23 (0.92, 6.44)	37	21 (56.8)	2.76 (1.45, N.A.)	1.34 (0.79, 2.25) 0.2754	
< 20 MUT/MB	143	112 (78.3)	2.56 (1.41, 3.48)	120	78 (65.0)	3.52 (2.60, 6.47)	1.26 (0.94, 1.68) 0.1166	
BLOOD TMB								0.7946
NOT EVALUABLE	57	42 (73.7)	3.45 (1.84, 5.59)	70	41 (58.6)	4.83 (2.30, 7.10)	1.23 (0.80, 1.89) 0.3510	
EVALUABLE	203	159 (78.3)	2.56 (1.58, 3.45)	157	99 (63.1)	3.48 (2.50, 4.83)	1.27 (0.99, 1.63) 0.0643	
PD-L1 SUBGROUPS								0.8402
< 1%	134	99 (73.9)	2.96 (1.64, 3.78)	125	78 (62.4)	4.11 (2.79, 6.28)	1.24 (0.92, 1.68) 0.1509	
>= 1%	126	102 (81.0)	2.74 (1.61, 3.68)	102	62 (60.8)	3.38 (2.10, 8.77)	1.29 (0.94, 1.77) 0.1148	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:04

Protocol: CA2099LA Page 8 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.7300
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	63 (78.8)	2.04 (1.28, 3.45)	73	41 (56.2)	2.76 (1.45, N.A.)	1.24 (0.83, 1.87) 0.2962	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	92 (74.8)	2.96 (1.97, 3.78)	103	69 (67.0)	4.11 (2.76, 7.10)	1.18 (0.86, 1.61) 0.2955	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	46 (80.7)	3.52 (0.92, 6.54)	49	30 (61.2)	3.48 (2.00, 7.56)	1.43 (0.90, 2.26) 0.1298	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:04

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	169 (65.0)	5.09 (3.55, 7.26)	227	98 (43.2)	11.17 (6.80, N.A.)	1.52 (1.18, 1.95) 0.0010	
AGE CATEGORIZATION 1								0.4154
< 65	124	76 (61.3)	5.36 (3.29, 9.89)	120	53 (44.2)	9.30 (5.59, N.A.)	1.38 (0.97, 1.97) 0.0691	
>= 65	136	93 (68.4)	4.93 (3.45, 7.39)	107	45 (42.1)	13.44 (6.05, N.A.)	1.67 (1.17, 2.39) 0.0045	
AGE CATEGORIZATION 2								0.4915
< 65	124	76 (61.3)	5.36 (3.29, 9.89)	120	53 (44.2)	9.30 (5.59, N.A.)	1.38 (0.97, 1.97) 0.0691	
>= 65 AND < 75	109	75 (68.8)	5.29 (3.48, 8.84)	86	36 (41.9)	13.44 (5.62, N.A.)	1.55 (1.04, 2.31) 0.0298	
>= 75 AND < 85	27	18 (66.7)	3.45 (1.61, 6.34)	20	8 (40.0)	N.A. (4.76, N.A.)	2.45 (1.06, 5.69) 0.0308	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:12

Protocol: CA2099LA Page 2 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.3596
< 75	233	151 (64.8)	5.29 (3.78, 8.67)	206	89 (43.2)	11.17 (6.80, N.A.)	1.46 (1.12, 1.90) 0.0047	
>= 75	27	18 (66.7)	3.45 (1.61, 6.34)	21	9 (42.9)	N.A. (4.76, N.A.)	2.31 (1.03, 5.19) 0.0369	
SEX								0.6393
MALE	190	127 (66.8)	5.09 (3.48, 7.39)	160	73 (45.6)	7.62 (5.59, N.A.)	1.44 (1.08, 1.92) 0.0136	
FEMALE	70	42 (60.0)	5.59 (3.02, 9.89)	67	25 (37.3)	N.A. (11.17, N.A.)	1.70 (1.04, 2.80) 0.0326	
RACE								0.1833
WHITE	232	152 (65.5)	5.22 (3.55, 7.33)	195	84 (43.1)	13.44 (7.13, N.A.)	1.49 (1.14, 1.95) 0.0032	
ASIAN	23	15 (65.2)	3.25 (0.76, N.A.)	22	7 (31.8)	N.A. (5.52, N.A.)	2.71 (1.10, 6.69) 0.0240	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:12

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.2524
EUROPE	157	103 (65.6)	5.06 (3.19, 9.23)	130	57 (43.8)	9.46 (5.62, N.A.)	1.41 (1.02, 1.96) 0.0360	
NORTH AMERICA	21	13 (61.9)	6.44 (3.02, 14.09)	21	14 (66.7)	4.75 (2.00, 14.03)	0.88 (0.41, 1.88) 0.7286	
REST OF THE WORLD	61	40 (65.6)	5.59 (3.02, 8.84)	54	20 (37.0)	13.44 (7.62, N.A.)	1.90 (1.11, 3.26) 0.0176	
ASIA	21	13 (61.9)	3.25 (0.46, N.A.)	22	7 (31.8)	N.A. (5.52, N.A.)	2.63 (1.04, 6.62) 0.0335	
BASELINE ECOG PS								0.9438
0	89	56 (62.9)	7.33 (3.78, 10.45)	75	29 (38.7)	N.A. (6.21, N.A.)	1.55 (0.99, 2.43) 0.0565	
>= 1	171	113 (66.1)	4.76 (2.53, 6.34)	152	69 (45.4)	9.46 (5.52, N.A.)	1.53 (1.13, 2.06) 0.0054	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:12

Protocol: CA2099LA Page 4 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.5603
SQUAMOUS	80	54 (67.5)	4.73 (2.33, 7.39)	74	31 (41.9)	N.A. (4.21, N.A.)	1.35 (0.85, 2.15) 0.1949	
NON-SQUAMOUS	180	115 (63.9)	5.29 (3.55, 8.84)	153	67 (43.8)	13.44 (7.10, N.A.)	1.59 (1.18, 2.15) 0.0023	
SMOKING STATUS								0.6627
CURRENT/FORMER	227	154 (67.8)	4.83 (3.19, 6.34)	199	91 (45.7)	9.30 (5.62, N.A.)	1.50 (1.15, 1.94) 0.0022	
NEVER SMOKED	33	15 (45.5)	13.63 (5.16, N.A.)	28	7 (25.0)	N.A. (11.17, N.A.)	1.84 (0.74, 4.58) 0.1804	
DISEASE STAGE								0.0459**
STAGE IV	241	156 (64.7)	5.22 (3.78, 7.33)	214	87 (40.7)	14.03 (7.13, N.A.)	1.62 (1.25, 2.11) 0.0003	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	13 (68.4)	2.33 (1.35, 13.63)	13	11 (84.6)	3.55 (0.36, 6.21)	0.72 (0.31, 1.64) 0.4262	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:12

Protocol: CA2099LA Page 5 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
CNS METASTASIS								0.1393
YES	44	28 (63.6)	5.55 (3.48, 11.66)	34	19 (55.9)	5.62 (1.81, N.A.)	1.03 (0.57, 1.84) 0.9298	
NO	216	141 (65.3)	5.09 (3.45, 7.26)	193	79 (40.9)	14.03 (7.10, N.A.)	1.65 (1.25, 2.17) 0.0004	
LIVER METASTASIS								0.9887
YES	44	27 (61.4)	4.76 (1.94, 9.86)	57	25 (43.9)	14.03 (4.21, N.A.)	1.51 (0.88, 2.60) 0.1347	
NO	216	142 (65.7)	5.16 (3.55, 7.39)	170	73 (42.9)	11.17 (6.21, N.A.)	1.53 (1.15, 2.03) 0.0030	
BONE METASTASIS								0.8200
YES	72	43 (59.7)	3.55 (2.04, 10.45)	70	30 (42.9)	9.46 (3.38, N.A.)	1.48 (0.92, 2.36) 0.1019	
NO	188	126 (67.0)	5.29 (3.98, 8.77)	157	68 (43.3)	11.17 (6.21, N.A.)	1.55 (1.15, 2.08) 0.0036	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:12

Protocol: CA2099LA Page 6 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.9085
>= 10 MUT/MB	72	57 (79.2)	2.73 (1.68, 5.09)	53	27 (50.9)	5.52 (2.79, N.A.)	1.61 (1.02, 2.55) 0.0394	
< 10 MUT/MB	107	66 (61.7)	5.55 (3.52, 9.23)	93	33 (35.5)	N.A. (13.44, N.A.)	1.84 (1.21, 2.79) 0.0039	
OVERALL	179	123 (68.7)	4.76 (3.19, 6.34)	146	60 (41.1)	14.03 (7.10, N.A.)	1.77 (1.30, 2.41) 0.0003	
TUMOR TISSUE TMB								0.0789
NOT EVALUABLE	81	46 (56.8)	9.89 (3.78, 16.62)	81	38 (46.9)	7.13 (4.93, N.A.)	1.09 (0.71, 1.69) 0.6828	
EVALUABLE	179	123 (68.7)	4.76 (3.19, 6.34)	146	60 (41.1)	14.03 (7.10, N.A.)	1.77 (1.30, 2.41) 0.0003	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.1470
>= 16 MUT/MB	77	55 (71.4)	3.55 (1.68, 9.26)	51	18 (35.3)	N.A. (5.52, N.A.)	2.04 (1.19, 3.49) 0.0080	
< 16 MUT/MB	126	82 (65.1)	5.09 (3.48, 7.33)	106	52 (49.1)	7.62 (4.83, N.A.)	1.30 (0.92, 1.85) 0.1361	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:12

Protocol: CA2099LA Page 7 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.4060
>= 20 MUT/MB	58	42 (72.4)	3.98 (1.61, 10.45)	37	14 (37.8)	N.A. (2.27, N.A.)	1.82 (0.99, 3.35) 0.0528	
< 20 MUT/MB	143	93 (65.0)	5.09 (3.19, 7.33)	120	56 (46.7)	9.30 (5.32, N.A.)	1.40 (1.00, 1.96) 0.0454	
BLOOD TMB								0.7763
NOT EVALUABLE	57	32 (56.1)	7.06 (3.48, N.A.)	70	28 (40.0)	N.A. (5.59, N.A.)	1.42 (0.85, 2.35) 0.1777	
EVALUABLE	203	137 (67.5)	5.06 (3.45, 6.60)	157	70 (44.6)	9.30 (6.05, N.A.)	1.50 (1.13, 2.01) 0.0054	
PD-L1 SUBGROUPS								0.8172
< 1%	134	84 (62.7)	5.09 (3.48, 8.84)	125	57 (45.6)	9.46 (5.52, N.A.)	1.48 (1.06, 2.08) 0.0212	
>= 1%	126	85 (67.5)	5.16 (3.25, 8.77)	102	41 (40.2)	14.03 (6.21, N.A.)	1.59 (1.09, 2.31) 0.0151	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:12

Protocol: CA2099LA Page 8 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.2522
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	54 (67.5)	4.73 (2.33, 7.39)	73	31 (42.5)	N.A. (3.48, N.A.)	1.33 (0.84, 2.11) 0.2228	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	76 (61.8)	6.60 (3.48, 9.89)	103	49 (47.6)	9.46 (5.32, N.A.)	1.38 (0.96, 1.98) 0.0789	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	39 (68.4)	4.86 (2.33, 9.86)	49	17 (34.7)	N.A. (6.80, N.A.)	2.31 (1.30, 4.08) 0.0031	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:51:12

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
AEs Leading to Discontinuation of Therapy of All Nivo+Ipi+Chemo
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	67 (25.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	32 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.53 (1.00, 2.34) 0.0491	
AGE CATEGORIZATION 1								0.3350
< 65	124	26 (21.0)	N.A. (N.A., N.A.)	120	10 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.92 (0.92, 4.01) 0.0785	
>= 65	136	41 (30.1)	N.A. (N.A., N.A.)	107	22 (20.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.32 (0.78, 2.22) 0.2928	
AGE CATEGORIZATION 2								0.0378**
< 65	124	26 (21.0)	N.A. (N.A., N.A.)	120	10 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.92 (0.92, 4.01) 0.0785	
>= 65 AND < 75	109	27 (24.8)	N.A. (N.A., N.A.)	86	19 (22.1)	N.A. (9.07, N.A.)	0.88 (0.49, 1.60) 0.6881	
>= 75 AND < 85	27	14 (51.9)	5.55 (2.53, N.A.)	20	3 (15.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.67 (1.34, 16.32) 0.0079	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:35

Protocol: CA2099LA Page 2 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
AEs Leading to Discontinuation of Therapy of All Nivo+Ipi+Chemo
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.0528
< 75	233	53 (22.7)	N.A. (N.A., N.A.)	206	29 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.25 (0.79, 1.98) 0.3380	
>= 75	27	14 (51.9)	5.55 (2.53, N.A.)	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.95 (1.42, 17.30) 0.0055	
SEX								0.3962
MALE	190	50 (26.3)	N.A. (N.A., N.A.)	160	20 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.72 (1.02, 2.91) 0.0404	
FEMALE	70	17 (24.3)	N.A. (N.A., N.A.)	67	12 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.19 (0.56, 2.50) 0.6487	
RACE								0.5083
WHITE	232	57 (24.6)	N.A. (N.A., N.A.)	195	25 (12.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.59 (0.99, 2.56) 0.0534	
ASIAN	23	9 (39.1)	N.A. (3.25, N.A.)	22	3 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.54 (0.68, 9.45) 0.1481	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:35

Protocol: CA2099LA Page 3 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
AEs Leading to Discontinuation of Therapy of All Nivo+Ipi+Chemo
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.8334
EUROPE	157	41 (26.1)	N.A. (N.A., N.A.)	130	20 (15.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.42 (0.83, 2.44) 0.1955	
NORTH AMERICA	21	4 (19.0)	N.A. (8.05, N.A.)	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.98 (0.21, 4.53) 0.9759	
REST OF THE WORLD	61	15 (24.6)	N.A. (N.A., N.A.)	54	6 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.72 (0.66, 4.48) 0.2647	
ASIA	21	7 (33.3)	N.A. (2.66, N.A.)	22	3 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.40 (0.62, 9.30) 0.1899	
BASELINE ECOG PS								0.2082
0	89	25 (28.1)	N.A. (N.A., N.A.)	75	7 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.40 (1.03, 5.57) 0.0365	
>= 1	171	42 (24.6)	N.A. (N.A., N.A.)	152	25 (16.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.29 (0.78, 2.13) 0.3168	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:35

Protocol: CA2099LA Page 4 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
AEs Leading to Discontinuation of Therapy of All Nivo+Ipi+Chemo
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.5826
SQUAMOUS	80	14 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	74	7 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.12 (0.42, 2.97) 0.8229	
NON-SQUAMOUS	180	53 (29.4)	N.A. (N.A., N.A.)	153	25 (16.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.67 (1.04, 2.69) 0.0334	
SMOKING STATUS								0.9063
CURRENT/FORMER	227	61 (26.9)	N.A. (N.A., N.A.)	199	29 (14.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.52 (0.97, 2.37) 0.0663	
NEVER SMOKED	33	6 (18.2)	N.A. (11.70, N.A.)	28	3 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.57 (0.39, 6.33) 0.5199	
DISEASE STAGE								0.7381
STAGE IV	241	65 (27.0)	N.A. (N.A., N.A.)	214	31 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.56 (1.01, 2.40) 0.0417	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	2 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	13	1 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.37 (0.12, 15.18) 0.7942	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:35

Protocol: CA2099LA Page 5 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
AEs Leading to Discontinuation of Therapy of All Nivo+Ipi+Chemo
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.4771
YES	44	7 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	34	4 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.03 (0.30, 3.54) 0.9663	
NO	216	60 (27.8)	N.A. (N.A., N.A.)	193	28 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.63 (1.04, 2.57) 0.0325	
LIVER METASTASIS								0.5941
YES	44	11 (25.0)	13.37 (7.72, N.A.)	57	7 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.97 (0.76, 5.11) 0.1526	
NO	216	56 (25.9)	N.A. (N.A., N.A.)	170	25 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.46 (0.91, 2.36) 0.1146	
BONE METASTASIS								0.1191
YES	72	21 (29.2)	N.A. (10.68, N.A.)	70	7 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.81 (1.19, 6.64) 0.0136	
NO	188	46 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	157	25 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.22 (0.74, 1.99) 0.4314	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:35

Protocol: CA2099LA Page 6 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
AEs Leading to Discontinuation of Therapy of All Nivo+Ipi+Chemo
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.9568
>= 10 MUT/MB	72	14 (19.4)	N.A. (N.A., N.A.)	53	5 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.67 (0.59, 4.70) 0.3254	
< 10 MUT/MB	107	32 (29.9)	N.A. (N.A., N.A.)	93	13 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.98 (1.04, 3.78) 0.0349	
OVERALL	179	46 (25.7)	N.A. (N.A., N.A.)	146	18 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.83 (1.05, 3.16) 0.0288	
TUMOR TISSUE TMB								0.3510
NOT EVALUABLE	81	21 (25.9)	N.A. (N.A., N.A.)	81	14 (17.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.12 (0.56, 2.23) 0.7524	
EVALUABLE	179	46 (25.7)	N.A. (N.A., N.A.)	146	18 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.83 (1.05, 3.16) 0.0288	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.4816
>= 16 MUT/MB	77	17 (22.1)	N.A. (N.A., N.A.)	51	9 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.87 (0.38, 2.00) 0.7451	
< 16 MUT/MB	126	33 (26.2)	N.A. (N.A., N.A.)	106	17 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.34 (0.74, 2.42) 0.3303	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:35

Protocol: CA2099LA Page 7 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
AEs Leading to Discontinuation of Therapy of All Nivo+Ipi+Chemo
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.2121
>= 20 MUT/MB	58	13 (22.4)	N.A. (13.73, N.A.)	37	8 (21.6)	N.A. (7.33, N.A.)	0.62 (0.25, 1.55) 0.2990	
< 20 MUT/MB	143	35 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	120	18 (15.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.38 (0.78, 2.45) 0.2694	
BLOOD TMB								0.0715
NOT EVALUABLE	57	17 (29.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	6 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.34 (1.31, 8.51) 0.0072	
EVALUABLE	203	50 (24.6)	N.A. (N.A., N.A.)	157	26 (16.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.16 (0.72, 1.88) 0.5422	
PD-L1 SUBGROUPS								0.4019
< 1%	134	38 (28.4)	N.A. (N.A., N.A.)	125	22 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.31 (0.77, 2.23) 0.3100	
>= 1%	126	29 (23.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	10 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.05 (0.99, 4.23) 0.0473	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:35

Protocol: CA2099LA Page 8 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
AEs Leading to Discontinuation of Therapy of All Nivo+Ipi+Chemo
on Hazard Ratio, Excluding Progression Terms
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

	Nivo + Ipi + Chemo			Chemo			Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.3520
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	14 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	73	7 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.10 (0.41, 2.93) 0.8455	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	37 (30.1)	N.A. (N.A., N.A.)	103	13 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.23 (1.18, 4.20) 0.0110	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	16 (28.1)	N.A. (N.A., N.A.)	49	11 (22.4)	N.A. (9.07, N.A.)	1.15 (0.53, 2.48) 0.7210	

12 month follow-up March 2020 DBL, HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubhr-9la-ebr2122.sas 17JUL2020:15:50:35

Anhang 4-G 3.2: Subgruppenanalysen zu Endpunkten dieses Anhangs aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Teilpopulation PD-L1 < 50 %

Endpunkte Studie CA209-9LA	**Altersgruppe I**	**Altersgruppe II**	**Altersgruppe III**	**Altersgruppe IV**[1]	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Performance Status**	**Tumorhistologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheitsstadium**	**Hirnmetastasen**	**Lebermetastasen**	**Knochenmetastasen**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**[2]	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**[2]	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
Endpunkte Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse (AESI)																						
jegliches spezifisches immunvermitteltes UE	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
jegliches spezifisches UE	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
jegliches weiteres UE von besonderem Interesse[3]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Endpunkte Verträglichkeit – UE auf SOC/PT-Ebene[4]																						
UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Übelkeit (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Mundtrockenheit (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Pruritus (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkte Studie CA209-9LA	**Altersgruppe I**	**Altersgruppe II**	**Altersgruppe III**	**Altersgruppe IV**[1]	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Performance Status**	**Tumorhistologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheitsstadium**	**Hirnmetastasen**	**Lebermetastasen**	**Knochenmetastasen**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**[2]	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**[2]	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
UE Ausschlag (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Ausschlag makulo-papulös (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Anämie (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Thrombozytopenie (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Lipase erhöht (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Amylase erhöht (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Endokrine Erkrankungen (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Hypothyreose (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Hyperthyroidismus (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Grad ≥ 3 (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkte Studie CA209-9LA	**Altersgruppe I**	**Altersgruppe II**	**Altersgruppe III**	**Altersgruppe IV**[1]	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Performance Status**	**Tumorhistologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheitsstadium**	**Hirnmetastasen**	**Lebermetastasen**	**Knochenmetastasen**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**[2]	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**[2]	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
UE Anämie Grad ≥ 3 (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Untersuchungen Grad ≥ 3 (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Lipase erhöht Grad ≥ 3 (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Amylase erhöht Grad ≥ 3 (PT)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Leber- und Gallenerkrankungen Grad ≥ 3 (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Grad ≥ 3 (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE Endokrine Erkrankungen Grad ≥ 3 (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE Endokrine Erkrankungen (SOC)	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

● = Gemäß Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse; ○ = Für das vorliegende Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse; AESI = adverse event(s) of special interest; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - visueller Analogskalenwert; IRT = Interactive Response Technology; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TMB = Tumormutationslast; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Endpunkte Studie CA209-9LA	**Altersgruppe I**	**Altersgruppe II**	**Altersgruppe III**	**Altersgruppe IV**[1]	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Performance Status**	**Tumorhistologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheitsstadium**	**Hirnmetastasen**	**Lebermetastasen**	**Knochenmetastasen**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status**	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**[2]	**Auswertbarer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**[2]	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**

(1) Für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe IV sind in der Subgruppe ≥ 85 Jahre weniger als 10 Patienten. Daher werden für dieses Subgruppenmerkmal keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

(2) Subgruppenmerkmal umfasst die Subgruppen „auswertbar“ und „nicht auswertbar“.

(3) Für die Endpunkte „weitere UE von besonderem Interesse (OESI)“ ist die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis geringer als 10 Patienten. Daher werden für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

(4) Subgruppenanalysen werden nur für diejenigen UE auf SOC/PT-Ebene dargestellt, für welche die Gesamtanalyse gemäß 95 %-KI statistisch signifikant war. Zudem wurden keine Subgruppenanalysen für PT der Progressionsereignisse durchgeführt, da die Hauptanalyse der UE-Hauptkategorien ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung erfolgte.

Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-9LA und alle Effektmodifikatoren (Teilpopulation PD-L1 < 50 %; 1. Teil)

Endpunkte[1] Studie CA209-9LA	**Alters-gruppe I**	**Alters-gruppe II**	**Alters-gruppe III**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Performance Status**	**Tumor-histologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheits-stadium**
Endpunkte Verträglichkeit[3] – UE von besonderem Interesse (AESI)										
jegliches spezifisches immunvermitteltes UE	0,3163	0,7261	0,9833	0,1230	0,9789	0,9680	0,4677	0,9821	0,2373	0,9823
jegliches spezifisches UE	0,1604	0,2985	0,1921	0,1919	0,0900	0,2335	0,1483	0,1990	0,7075	0,4897
Endpunkte Verträglichkeit[3] – UE auf SOC/PT-Ebene										
UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,7277	0,8602	0,4803	0,4231	0,1203	0,5025	0,7810	0,5357	0,9937	0,6195
UE Übelkeit (PT)	0,9952	0,9006	0,7318	0,5658	0,0843	0,1494	0,6834	0,5152	0,1804	**0,0344***
UE Mundtrockenheit (PT)	n.d.	n.d.	>0,9999	n.d.	0,9982	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9985
UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,3760	0,5476	0,6309	0,1469	0,6013	**0,0500***	0,6140	0,9868	0,4209	0,5775
UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	**0,0200***	0,0713	0,4770	0,2012	0,7480	0,6791	0,4837	0,8640	0,8690	0,3831
UE Pruritus (PT)	0,1554	0,4994	0,9852	0,5489	0,9756	0,5242	0,1152	0,9841	0,5513	0,9847
UE Ausschlag (PT)	0,2972	0,5572	0,8826	0,9477	0,5294	0,6822	0,1378	0,3627	0,2857	0,9836

Endpunkte[(1)] Studie CA209-9LA	**Alters-gruppe I**	**Alters-gruppe II**	**Alters-gruppe III**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Performance Status**	**Tumor-histologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheits-stadium**
UE Ausschlag makulo-papulös (PT)	0,2788	0,6329	0,9912	0,0529	0,8960	0,8010	0,9194	0,9891	0,6416	0,9889
UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0,7231	0,8420	0,7545	0,2682	0,2206	0,7871	0,2903	**0,0213***	0,8426	0,8097
UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,4078	0,1195	0,1429	0,3799	0,7936	0,5892	0,6792	**0,0172***	0,6539	0,2212
UE Anämie (PT)	0,6948	0,4955	0,3971	0,9570	0,5514	0,9600	0,2666	**0,0004***	0,2830	0,7419
UE Thrombozytopenie (PT)	0,0545	**0,0272***	0,1923	0,0587	0,6673	0,8131	0,3538	0,8053	0,9849	0,2685
UE Lipase erhöht (PT)	0,2041	0,4303	0,4210	0,5323	0,3584	0,7109	0,1020	0,9456	0,3069	0,9895
UE Amylase erhöht (PT)	0,1235	0,2769	0,9996	0,4770	0,8997	0,9919	0,5345	0,9899	0,8521	0,9889
UE Endokrine Erkrankungen (SOC)	**0,0245***	0,1303	0,9837	0,4868	0,9839	0,8710	0,1282	0,4394	0,6408	0,9833
UE Hypothyreose (PT)	0,1289	0,4534	0,9866	0,2768	0,9877	0,9646	0,9837	0,1908	0,6165	0,9860
UE Hyperthyroidismus (PT)	0,9875	0,9999	0,9917	0,6599	0,9912	0,4638	0,8911	0,9901	0,9899	0,9909
UE Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	0,1930	0,3439	0,2750	0,9874	0,6503	0,9936	0,2796	**0,0361***	0,9872	0,0590
UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Grad ≥ 3 (SOC)	0,2540	**0,0187***	0,0548	0,3787	0,2130	0,4449	0,9660	0,6135	0,9930	**0,0210***

Endpunkte[1] Studie CA209-9LA	**Alters-gruppe I**	**Alters-gruppe II**	**Alters-gruppe III**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Performance Status**	**Tumor-histologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheits-stadium**
UE Anämie Grad ≥ 3 (PT)	0,8561	0,1423	0,0883	0,4268	0,9828	0,6133	**0,0410***	**0,0086***	0,9421	0,3482
UE Untersuchungen Grad ≥ 3 (SOC)	0,1192	0,2939	0,1201	0,4147	0,0933	0,3747	0,1996	0,4594	0,0679	0,1944
UE Lipase erhöht Grad ≥ 3 (PT)	0,2902	0,8750	0,9889	0,2994	0,2833	0,9225	0,1777	0,9451	0,1598	0,9915
UE Amylase erhöht Grad ≥ 3 (PT)	n.d.	n.d.	0,9983	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Leber- und Gallenerkrankungen Grad ≥ 3 (SOC)	>0,9999	n.d.	>0,9999	>0,9999	0,9999	>0,9999	0,9998	0,9997	0,9998	>0,9999
UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Grad ≥ 3 (SOC)	0,9877	0,9999	0,9921	0,6135	0,9904	>0,9999	0,7109	0,5594	0,9905	0,9917
Endokrine Erkrankungen Grad ≥ 3 (SOC)	n.d.	n.d.	0,9982	n.d.	>0,9999	n.d.	n.d.	0,9998	n.d.	0,9986
SUE Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	n.d.	n.d.	>0,9999	0,9999	0,9999	>0,9999	0,9998	0,9996	0,9998	>0,9999
SUE Endokrine Erkrankungen (SOC)	n.d.	n.d.	0,9981	n.d.	0,9999	n.d.	n.d.	0,9997	n.d.	0,9985

Endpunkte(1) Studie CA209-9LA	**Alters-gruppe I**	**Alters-gruppe II**	**Alters-gruppe III**	**Geschlecht**	**Ethnie**	**Region**	**ECOG Performance Status**	**Tumor-histologie lt. IRT**	**Raucher**	**Krankheits-stadium**
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - visueller Analogskalenwert; IRT = Interactive Response Technology; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; n.d. = Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TMB = Tumormutationslast; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se) (1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und **fett** markiert (Beleg für eine Interaktion). (2) Subgruppenmerkmal umfasst die Subgruppen „auswertbar“ und „nicht auswertbar“. (3) Zeit bis zum ersten Auftreten des UE										

Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-9LA und alle Effektmodifikatoren (Teilpopulation PD-L1 < 50 %; 2. Teil)

Endpunkte[1] Studie CA209-9LA	**Hirn-metastasen**	**Leber-metastasen**	**Knochen-metastasen**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**[2]	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**[2]	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
Endpunkte Verträglichkeit[3] **– UE von besonderem Interesse (AESI)**											
jegliches spezifisches immunvermitteltes UE	0,4259	0,5328	0,9278	0,9925	0,8836	0,2661	0,8225	0,1625	0,7777	0,8190	0,8806
jegliches spezifisches UE	0,0632	0,1554	0,4240	**0,0213***	0,7300	0,9104	**0,0010***	0,7709	**0,0009***	0,1199	0,4353
Endpunkte Verträglichkeit[3] **– UE auf SOC/PT-Ebene**											
UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,5012	0,5911	0,2292	0,1181	0,0746	0,1183	0,6085	0,1627	0,5077	0,1179	0,7915
UE Übelkeit (PT)	0,9936	0,2034	0,3464	0,6519	0,5122	0,8724	0,2965	0,9867	0,3448	0,4554	0,2746
UE Mundtrockenheit (PT)	0,9999	n.d.	0,9997	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	**0,0477***	0,8994	0,5979	0,5210	0,4508	0,4996	0,3489	0,2861	0,2606	0,1380	0,0960

Endpunkte[1] Studie CA209-9LA	**Hirn-metastasen**	**Leber-metastasen**	**Knochen-metastasen**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**[2]	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**[2]	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,7754	0,2256	0,1880	0,1711	0,7314	0,9064	**0,0016***	0,7776	**0,0010***	0,8666	0,8398
UE Pruritus (PT)	0,8671	0,3001	0,5737	0,5857	0,9340	0,9871	0,8904	0,9891	0,9471	0,8630	0,9637
UE Ausschlag (PT)	0,6681	0,4350	0,1808	0,3845	0,8946	0,6706	0,9840	0,4354	0,9009	0,6717	0,4631
UE Ausschlag makulo-papulös (PT)	0,7665	0,9908	0,3035	0,8942	0,5598	0,7084	0,9899	0,9456	0,9899	0,3250	n.d.
UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0,6048	0,4475	0,2750	0,4549	0,4425	0,2307	0,3408	0,5118	0,3644	0,1971	0,0930
UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,4384	**0,0094***	0,6649	0,0782	0,2832	0,4722	0,8975	0,2141	0,7072	0,1752	**0,0484***
UE Anämie (PT)	0,2074	**0,0006***	0,8714	0,1876	0,4013	0,6411	0,9448	0,5371	0,8199	0,3823	**0,0020***
UE Thrombozytopenie (PT)	0,2995	0,0987	0,0678	0,5954	0,5413	0,9268	0,3997	0,5511	0,4395	0,0772	0,9333
UE Lipase erhöht (PT)	0,5720	0,5791	0,7028	0,6533	0,7676	0,2452	0,6171	0,1586	0,6406	0,2297	0,2005

Endpunkte[(1)] Studie CA209-9LA	**Hirn-metastasen**	**Leber-metastasen**	**Knochen-metastasen**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB[(2)]**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB[(2)]**	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
UE Amylase erhöht (PT)	0,5670	0,1846	0,7853	0,4799	0,5158	0,2622	0,5827	0,8406	0,6108	0,4160	0,1123
UE Endokrine Erkrankungen (SOC)	**0,0053***	0,3847	0,6430	0,3369	0,8364	0,6680	0,3760	0,3428	0,4079	0,2855	0,4043
UE Hypothyreose (PT)	**0,0060***	0,8509	0,5622	0,0822	0,9052	0,8746	0,7799	0,4870	0,8210	0,3867	0,2457
UE Hyperthyroidismus (PT)	0,0501	0,9991	0,4435	0,4709	0,9894	0,9918	0,8007	0,9932	0,7759	0,7597	0,9999
UE Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	0,9872	0,6540	0,6008	0,6820	0,7516	0,8932	0,8977	0,4475	0,9894	0,4931	0,2035
UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Grad ≥ 3 (SOC)	0,6807	0,1714	0,7169	0,5283	0,2088	0,8479	0,7762	0,2753	0,6596	0,1600	0,7796
UE Anämie Grad ≥ 3 (PT)	0,1225	**0,0266***	0,5768	0,3289	0,5852	0,2301	0,7813	0,4886	0,8422	**0,0147***	**0,0167***
UE Untersuchungen Grad ≥ 3 (SOC)	0,1403	0,9974	0,3878	0,4215	0,2960	0,4762	0,8384	0,5183	0,8998	0,2096	0,7481
UE Lipase erhöht Grad ≥ 3 (PT)	0,4398	0,5993	0,9908	n.d.	0,5126	0,7004	0,9075	0,5183	0,9299	0,3410	0,7424

Endpunkte[1] Studie CA209-9LA	**Hirn-metastasen**	**Leber-metastasen**	**Knochen-metastasen**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**[2]	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**[2]	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
UE Amylase erhöht Grad ≥ 3 (PT)	n.d.	0,9978	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE Leber- und Gallenerkrankungen Grad ≥ 3 (SOC)	>0,9999	0,9997	0,9999	0,9998	0,9998	n.d.	0,9999	>0,9999	>0,9999	n.d.	>0,9999
UE Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Grad ≥ 3 (SOC)	0,9904	0,9924	0,9790	n.d.	0,8271	n.d.	0,9904	n.d.	0,9903	0,4654	0,9775
Endokrine Erkrankungen Grad ≥ 3 (SOC)	n.d.	0,9977	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9998	n.d.	0,9998	n.d.	n.d.
SUE Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	>0,9999	0,9998	>0,9999	0,9998	0,9995	n.d.	>0,9999	n.d.	>0,9999	n.d.	>0,9999
SUE Endokrine Erkrankungen (SOC)	n.d.	0,9976	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	>0,9999	n.d.	>0,9999	n.d.	n.d.

Endpunkte(1) Studie CA209-9LA	**Hirn-metastasen**	**Leber-metastasen**	**Knochen-metastasen**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mut/MB**	**Auswert-barer Tumor-gewebe-TMB-Status**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 16 Mut/MB(2)**	**Auswert-barer Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB**	**Blut-TMB-Status mit Grenzwert 20 Mut/MB(2)**	**PD-L1-Status mit Grenzwert 1 %**	**Therapie nach Wahl des Arztes**
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - visueller Analogskalenwert; IRT = Interactive Response Technology; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; n.d. = Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TMB = Tumormutationslast; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se) (1) Angegebene Werte sind p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und **fett** markiert (Beleg für eine Interaktion). (2) Subgruppenmerkmal umfasst die Subgruppen „auswertbar“ und „nicht auswertbar“. (3) Zeit bis zum ersten Auftreten des UE											

Anhang 4-G 3.2.1: Subgruppenanalysen für Endpunkte spezifische immunvermittelte UE aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA Page 1 of 10

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with any IMAEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	107 (41.2)	12.88 (8.71, N.A.)	227	4 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	26.21 (9.66, 71.15) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 1								0.3163
< 65	124	49 (39.5)	13.31 (8.25, N.A.)	120	3 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	16.62 (5.18, 53.35) <0.0001	
>= 65	136	58 (42.6)	12.68 (6.57, N.A.)	107	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	53.08 (7.35, >99.99) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 2								0.7261
< 65	124	49 (39.5)	13.31 (8.25, N.A.)	120	3 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	16.62 (5.18, 53.35) <0.0001	
>= 65 AND < 75	109	48 (44.0)	12.88 (5.72, N.A.)	86	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	42.05 (5.80, >99.99) <0.0001	
>= 75 AND < 85	27	10 (37.0)	7.92 (3.71, N.A.)	20	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0010	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubimhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:21

Protocol: CA2099LA Page 2 of 10

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with any IMAEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.9833
< 75	233	97 (41.6)	12.88 (8.74, N.A.)	206	4 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	23.45 (8.62, 63.78) <0.0001	
>= 75	27	10 (37.0)	7.92 (3.71, N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0008	
SEX								0.1230
MALE	190	77 (40.5)	12.88 (8.71, N.A.)	160	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	69.11 (9.61, >99.99) <0.0001	
FEMALE	70	30 (42.9)	N.A. (4.90, N.A.)	67	3 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	11.66 (3.56, 38.24) <0.0001	
RACE								0.9789
WHITE	232	91 (39.2)	13.31 (8.74, N.A.)	195	4 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	21.05 (7.73, 57.34) <0.0001	
ASIAN	23	16 (69.6)	2.10 (0.43, 9.10)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubimhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:21

Protocol: CA2099LA Page 3 of 10

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with any IMAEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.9680
EUROPE	157	60 (38.2)	12.88 (12.06, N.A.)	130	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	26.31 (6.43, >99.99) <0.0001	
NORTH AMERICA	21	11 (52.4)	5.03 (2.79, N.A.)	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	13.89 (1.79, >99.99) 0.0010	
REST OF THE WORLD	61	22 (36.1)	N.A. (6.57, N.A.)	54	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	22.04 (2.97, >99.99) <0.0001	
ASIA	21	14 (66.7)	1.87 (0.43, N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
ECOG PERFORMANCE								0.4677
0	89	47 (52.8)	6.57 (3.71, N.A.)	75	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	46.86 (6.47, >99.99) <0.0001	
>= 1	171	60 (35.1)	13.31 (12.06, N.A.)	152	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	19.18 (6.01, 61.21) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubimhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:21

Protocol: CA2099LA Page 4 of 10

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with any IMAEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BASELINE HISTOLOGY								0.9821
SQUAMOUS	80	39 (48.8)	8.71 (3.71, 12.62)	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
NON-SQUAMOUS	180	68 (37.8)	N.A. (9.10, N.A.)	153	4 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	16.73 (6.10, 45.85) <0.0001	
SMOKING STATUS								0.2373
CURRENT/FORMER	227	99 (43.6)	12.39 (6.57, N.A.)	199	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	32.29 (10.23, >99.99) <0.0001	
NEVER SMOKED	33	8 (24.2)	N.A. (N.A., N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	7.55 (0.94, 60.45) 0.0245	
DISEASE STAGE								0.9823
STAGE IV	241	101 (41.9)	12.68 (7.92, N.A.)	214	4 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	25.41 (9.35, 69.05) <0.0001	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	6 (31.6)	N.A. (2.69, N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0502	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubimhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:21

Protocol: CA2099LA Page 5 of 10

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with any IMAEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.4259
YES	44	18 (40.9)	12.88 (5.72, N.A.)	34	1 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	12.06 (1.61, 90.43) 0.0020	
NO	216	89 (41.2)	12.68 (8.71, N.A.)	193	3 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	31.23 (9.88, 98.73) <0.0001	
LIVER METASTASIS								0.5328
YES	44	10 (22.7)	13.31 (7.13, N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	14.42 (1.83, >99.99) 0.0009	
NO	216	97 (44.9)	12.62 (6.57, N.A.)	170	3 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	29.66 (9.40, 93.63) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubimhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:21

Protocol: CA2099LA Page 6 of 10

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with any IMAEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BONE METASTASIS								0.9278
YES	72	22 (30.6)	N.A. (13.31, N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	24.21 (3.26, >99.99) <0.0001	
NO	188	85 (45.2)	12.39 (6.57, N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	26.56 (8.39, 84.05) <0.0001	
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.9925
>= 10 MUT/MB	72	32 (44.4)	12.62 (5.09, N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	24.78 (3.38, >99.99) <0.0001	
< 10 MUT/MB	107	47 (43.9)	12.68 (4.67, N.A.)	93	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	24.56 (5.96, >99.99) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubimhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:21

Protocol: CA2099LA Page 7 of 10

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with any IMAEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB								0.8836
NOT EVALUABLE	81	28 (34.6)	N.A. (8.71, N.A.)	81	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	28.96 (3.93, >99.99) <0.0001	
EVALUABLE	179	79 (44.1)	12.68 (6.31, N.A.)	146	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	24.78 (7.82, 78.54) <0.0001	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.2661
>= 16 MUT/MB	77	33 (42.9)	12.06 (5.03, N.A.)	51	2 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	12.32 (2.95, 51.45) <0.0001	
< 16 MUT/MB	126	51 (40.5)	12.68 (8.25, N.A.)	106	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	46.99 (6.50, >99.99) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubimhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:21

Protocol: CA2099LA Page 8 of 10

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with any IMAEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.8225
NOT EVALUABLE	57	23 (40.4)	N.A. (5.42, N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	31.58 (4.26, >99.99) <0.0001	
EVALUABLE	203	84 (41.4)	12.62 (7.92, N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	24.01 (7.58, 75.99) <0.0001	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.1625
>= 20 MUT/MB	58	27 (46.6)	12.06 (3.48, N.A.)	37	2 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	9.19 (2.17, 38.79) 0.0003	
< 20 MUT/MB	143	55 (38.5)	12.88 (8.74, N.A.)	120	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	51.41 (7.11, >99.99) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubimhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:21

Protocol: CA2099LA Page 9 of 10

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with any IMAEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.7777
NOT EVALUABLE	59	25 (42.4)	13.40 (5.26, N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	33.84 (4.58, >99.99) <0.0001	
EVALUABLE	201	82 (40.8)	12.68 (8.25, N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	23.55 (7.44, 74.59) <0.0001	
PD-L1 EXPRESSION 1% THRESHOLD								0.8190
< 1%	134	54 (40.3)	12.62 (8.71, N.A.)	125	2 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	29.14 (7.10, >99.99) <0.0001	
>= 1%	126	53 (42.1)	13.40 (6.47, N.A.)	102	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	23.59 (5.74, 96.91) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubimhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:21

Protocol: CA2099LA Page 10 of 10

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with any IMAEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.8806
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	39 (48.8)	8.71 (3.71, 12.62)	73	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	44 (35.8)	N.A. (9.10, N.A.)	103	3 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	13.83 (4.29, 44.55) <0.0001	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	24 (42.1)	12.68 (5.09, N.A.)	49	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	24.84 (3.36, >99.99) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubimhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:21

Anhang 4-G 3.2.2: Subgruppenanalysen für Endpunkte spezifische UE (select UE) aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with Any Select AEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY SELECT ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	202 (77.7)	1.64 (1.02, 2.17)	227	108 (47.6)	8.34 (5.26, 11.10)	1.98 (1.56, 2.50) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 1								0.1604
< 65	124	95 (76.6)	1.61 (0.92, 2.27)	120	60 (50.0)	5.52 (3.38, 11.10)	1.69 (1.22, 2.34) 0.0014	
>= 65	136	107 (78.7)	1.64 (0.76, 2.73)	107	48 (44.9)	9.63 (4.47, 15.24)	2.33 (1.65, 3.28) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubslhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with Any Select AEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY SELECT ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 2								0.2985
< 65	124	95 (76.6)	1.61 (0.92, 2.27)	120	60 (50.0)	5.52 (3.38, 11.10)	1.69 (1.22, 2.34) 0.0014	
>= 65 AND < 75	109	88 (80.7)	1.64 (0.76, 2.73)	86	40 (46.5)	10.35 (2.40, 15.24)	2.15 (1.48, 3.13) <0.0001	
>= 75 AND < 85	27	19 (70.4)	2.53 (0.39, 5.85)	20	8 (40.0)	9.63 (1.51, N.A.)	3.97 (1.57, 10.05) 0.0018	
AGE CATEGORIZATION 3								0.1921
< 75	233	183 (78.5)	1.64 (1.02, 2.17)	206	100 (48.5)	7.56 (4.21, 11.10)	1.88 (1.47, 2.40) <0.0001	
>= 75	27	19 (70.4)	2.53 (0.39, 5.85)	21	8 (38.1)	9.63 (4.47, N.A.)	4.16 (1.64, 10.54) 0.0012	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubslhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with Any Select AEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY SELECT ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
SEX								0.1919
MALE	190	144 (75.8)	1.68 (1.31, 2.53)	160	66 (41.3)	9.07 (7.49, 11.10)	2.25 (1.68, 3.01) <0.0001	
FEMALE	70	58 (82.9)	1.02 (0.59, 2.33)	67	42 (62.7)	2.43 (0.95, 14.06)	1.62 (1.09, 2.41) 0.0169	
RACE								0.0900
WHITE	232	179 (77.2)	1.71 (1.38, 2.43)	195	89 (45.6)	9.07 (5.32, 11.10)	2.01 (1.56, 2.60) <0.0001	
ASIAN	23	22 (95.7)	0.36 (0.30, 0.56)	22	13 (59.1)	5.26 (0.56, 14.06)	3.40 (1.63, 7.07) 0.0006	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubslhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:24

Protocol: CA2099LA Page 4 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with Any Select AEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY SELECT ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.2335
EUROPE	157	119 (75.8)	2.14 (1.48, 2.86)	130	56 (43.1)	9.07 (7.49, 10.35)	2.02 (1.47, 2.78) <0.0001	
NORTH AMERICA	21	17 (81.0)	1.00 (0.39, 1.94)	21	13 (61.9)	1.51 (0.23, 8.34)	1.73 (0.82, 3.68) 0.1452	
REST OF THE WORLD	61	46 (75.4)	1.97 (0.79, 4.07)	54	26 (48.1)	11.10 (1.94, 15.24)	1.83 (1.13, 2.97) 0.0130	
ASIA	21	20 (95.2)	0.36 (0.30, 0.56)	22	13 (59.1)	5.26 (0.56, 14.06)	3.50 (1.66, 7.38) 0.0006	
ECOG PERFORMANCE								0.1483
0	89	78 (87.6)	0.89 (0.56, 1.97)	75	35 (46.7)	11.10 (3.45, 15.24)	2.46 (1.65, 3.68) <0.0001	
>= 1	171	124 (72.5)	2.14 (1.38, 2.86)	152	73 (48.0)	8.34 (4.21, 9.63)	1.75 (1.31, 2.33) 0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubslhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with Any Select AEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY SELECT ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BASELINE HISTOLOGY								0.1990
SQUAMOUS	80	65 (81.3)	0.99 (0.49, 2.07)	74	29 (39.2)	N.A. (2.07, N.A.)	2.43 (1.55, 3.79) <0.0001	
NON-SQUAMOUS	180	137 (76.1)	1.94 (1.38, 2.53)	153	79 (51.6)	7.56 (4.21, 10.35)	1.82 (1.38, 2.40) <0.0001	
SMOKING STATUS								0.7075
CURRENT/FORMER	227	176 (77.5)	1.68 (1.31, 2.43)	199	92 (46.2)	8.34 (5.32, 14.06)	2.01 (1.56, 2.59) <0.0001	
NEVER SMOKED	33	26 (78.8)	0.92 (0.69, 2.17)	28	16 (57.1)	4.21 (1.87, N.A.)	1.84 (0.98, 3.45) 0.0525	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubslhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:24

Protocol: CA2099LA Page 6 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with Any Select AEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY SELECT ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
DISEASE STAGE								0.4897
STAGE IV	241	191 (79.3)	1.58 (0.99, 2.14)	214	103 (48.1)	8.34 (5.26, 11.10)	2.04 (1.60, 2.60) <0.0001	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	11 (57.9)	3.78 (0.39, N.A.)	13	5 (38.5)	N.A. (0.20, N.A.)	1.51 (0.52, 4.35) 0.4454	
CNS METASTASIS								0.0632
YES	44	32 (72.7)	1.54 (0.76, 7.69)	34	20 (58.8)	4.21 (0.89, 14.06)	1.22 (0.69, 2.17) 0.4756	
NO	216	170 (78.7)	1.64 (0.95, 2.17)	193	88 (45.6)	9.07 (5.32, 14.39)	2.19 (1.69, 2.83) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubslhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:24

Protocol: CA2099LA Page 7 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with Any Select AEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY SELECT ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.1554
YES	44	26 (59.1)	3.75 (0.99, 8.25)	57	27 (47.4)	8.34 (2.96, 14.06)	1.41 (0.82, 2.43) 0.2164	
NO	216	176 (81.5)	1.45 (0.89, 2.10)	170	81 (47.6)	9.07 (4.14, 15.24)	2.14 (1.64, 2.79) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.4240
YES	72	49 (68.1)	1.68 (0.72, 2.79)	70	32 (45.7)	8.34 (3.45, N.A.)	1.66 (1.06, 2.61) 0.0250	
NO	188	153 (81.4)	1.64 (1.02, 2.43)	157	76 (48.4)	9.46 (4.14, 14.06)	2.12 (1.61, 2.80) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubslhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:24

Protocol: CA2099LA Page 8 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with Any Select AEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY SELECT ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.0213**
>= 10 MUT/MB	72	50 (69.4)	2.43 (1.31, 7.13)	53	28 (52.8)	5.52 (1.61, 15.24)	1.31 (0.83, 2.09) 0.2523	
< 10 MUT/MB	107	89 (83.2)	1.38 (0.72, 1.71)	93	42 (45.2)	10.35 (4.14, N.A.)	2.70 (1.86, 3.92) <0.0001	
TUMOR TISSUE TMB								0.7300
NOT EVALUABLE	81	63 (77.8)	1.94 (0.95, 3.02)	81	38 (46.9)	7.56 (4.11, 14.06)	1.84 (1.23, 2.76) 0.0028	
EVALUABLE	179	139 (77.7)	1.48 (0.89, 2.27)	146	70 (47.9)	9.07 (4.14, 15.24)	2.02 (1.52, 2.70) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubslhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with Any Select AEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY SELECT ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.9104
>= 16 MUT/MB	77	54 (70.1)	2.37 (0.82, 4.57)	51	25 (49.0)	7.56 (1.45, N.A.)	1.48 (0.91, 2.39) 0.1069	
< 16 MUT/MB	126	96 (76.2)	1.94 (1.31, 2.56)	106	55 (51.9)	7.49 (1.94, 14.39)	1.60 (1.14, 2.23) 0.0054	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.0010**
NOT EVALUABLE	57	52 (91.2)	0.76 (0.69, 1.68)	70	28 (40.0)	9.63 (4.40, N.A.)	4.25 (2.64, 6.84) <0.0001	
EVALUABLE	203	150 (73.9)	2.04 (1.38, 2.79)	157	80 (51.0)	7.49 (3.38, 10.35)	1.56 (1.19, 2.06) 0.0011	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubslhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with Any Select AEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY SELECT ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Nivo + Ipi + Chemo Patients with Event n (%)	Nivo + Ipi + Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Chemo Patients with Event n (%)	Chemo KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.7709
>= 20 MUT/MB	58	42 (72.4)	1.97 (0.82, 4.57)	37	19 (51.4)	5.52 (0.95, N.A.)	1.39 (0.80, 2.41) 0.2419	
< 20 MUT/MB	143	106 (74.1)	2.04 (1.35, 2.86)	120	61 (50.8)	8.34 (2.46, 14.06)	1.60 (1.16, 2.19) 0.0033	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.0009**
NOT EVALUABLE	59	54 (91.5)	0.76 (0.69, 1.68)	70	28 (40.0)	9.63 (4.40, N.A.)	4.25 (2.65, 6.82) <0.0001	
EVALUABLE	201	148 (73.6)	2.04 (1.38, 2.69)	157	80 (51.0)	7.49 (3.38, 10.35)	1.55 (1.18, 2.04) 0.0014	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubslhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:24

Protocol: CA2099LA Page 11 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio for Patients with Any Select AEs Only
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

ANY SELECT ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroups	Nivo + Ipi + Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Chemo N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI](mon) (1)	Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemo HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 EXPRESSION 1% THRESHOLD								0.1199
< 1%	134	108 (80.6)	1.64 (0.76, 2.17)	125	56 (44.8)	9.46 (4.11, N.A.)	2.37 (1.71, 3.28) <0.0001	
>= 1%	126	94 (74.6)	1.64 (0.99, 3.25)	102	52 (51.0)	7.49 (3.91, 10.35)	1.61 (1.14, 2.26) 0.0060	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.4353
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	65 (81.3)	0.99 (0.49, 2.07)	73	29 (39.7)	N.A. (2.07, N.A.)	2.38 (1.52, 3.72) <0.0001	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	95 (77.2)	2.10 (1.41, 2.79)	103	52 (50.5)	9.07 (3.91, 14.06)	1.87 (1.33, 2.63) 0.0002	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	42 (73.7)	1.41 (0.72, 3.42)	49	27 (55.1)	5.52 (2.46, 10.35)	1.65 (1.02, 2.69) 0.0414	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivo+Ipi+Chemo over Chemo. (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubslhr-ebr2122.sas 10NOV2020:13:46:24

Anhang 4-G 3.2.3: Subgruppenanalysen für Endpunkte Unerwünschte Ereignisse auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Anhang 4-G 3.2.3.1: Subgruppenanalysen für Endpunkt Jegliches UE auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA Page 1 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	202 (77.7)	1.35 (0.85, 2.27)	227	135 (59.5)	3.61 (2.30, 5.49)	1.45 (1.17, 1.81) 0.0008	
AGE CATEGORIZATION 1								0.7277
< 65	124	99 (79.8)	1.36 (0.72, 3.25)	120	74 (61.7)	3.48 (2.14, 5.65)	1.38 (1.02, 1.87) 0.0367	
>= 65	136	103 (75.7)	1.15 (0.79, 2.33)	107	61 (57.0)	4.44 (1.61, 12.91)	1.51 (1.10, 2.08) 0.0102	
AGE CATEGORIZATION 2								0.8602
< 65	124	99 (79.8)	1.36 (0.72, 3.25)	120	74 (61.7)	3.48 (2.14, 5.65)	1.38 (1.02, 1.87) 0.0367	
>= 65 AND < 75	109	83 (76.1)	1.15 (0.76, 2.76)	86	49 (57.0)	3.22 (1.25, 16.66)	1.43 (1.01, 2.04) 0.0453	
>= 75 AND < 85	27	20 (74.1)	2.04 (0.72, 3.55)	20	12 (60.0)	4.90 (1.02, N.A.)	1.97 (0.94, 4.14) 0.0672	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 2 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.4803
< 75	233	182 (78.1)	1.28 (0.76, 2.33)	206	123 (59.7)	3.48 (2.14, 5.49)	1.41 (1.12, 1.78) 0.0031	
>= 75	27	20 (74.1)	2.04 (0.72, 3.55)	21	12 (57.1)	4.96 (1.58, N.A.)	2.11 (1.00, 4.43) 0.0446	
SEX								0.4231
MALE	190	148 (77.9)	1.28 (0.76, 2.14)	160	92 (57.5)	4.34 (2.17, 5.78)	1.54 (1.19, 2.00) 0.0011	
FEMALE	70	54 (77.1)	2.27 (0.76, 4.40)	67	43 (64.2)	3.22 (1.48, 5.49)	1.25 (0.83, 1.86) 0.2844	
RACE								0.1203
WHITE	232	178 (76.7)	1.45 (1.05, 2.76)	195	114 (58.5)	4.21 (2.37, 5.59)	1.42 (1.12, 1.79) 0.0037	
ASIAN	23	22 (95.7)	0.20 (0.13, 0.30)	22	17 (77.3)	1.43 (0.13, 3.61)	2.13 (1.10, 4.12) 0.0209	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.5025
EUROPE	157	120 (76.4)	2.04 (0.95, 3.12)	130	72 (55.4)	4.44 (2.14, 5.78)	1.50 (1.12, 2.02) 0.0063	
NORTH AMERICA	21	17 (81.0)	1.45 (0.33, 3.48)	21	16 (76.2)	3.22 (0.39, 5.49)	1.36 (0.68, 2.71) 0.3960	
REST OF THE WORLD	61	45 (73.8)	1.28 (0.72, 5.72)	54	30 (55.6)	4.86 (1.28, 12.91)	1.32 (0.83, 2.10) 0.2427	
ASIA	21	20 (95.2)	0.20 (0.13, 0.30)	22	17 (77.3)	1.43 (0.13, 3.61)	2.07 (1.05, 4.05) 0.0307	
BASELINE ECOG PS								0.7810
0	89	71 (79.8)	0.85 (0.33, 2.76)	75	46 (61.3)	3.22 (1.38, 9.30)	1.34 (0.92, 1.95) 0.1250	
>= 1	171	131 (76.6)	1.45 (1.02, 2.79)	152	89 (58.6)	4.37 (2.37, 5.65)	1.50 (1.15, 1.97) 0.0030	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 4 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.5357
SQUAMOUS	80	63 (78.8)	2.04 (1.08, 3.12)	74	36 (48.6)	4.90 (1.61, N.A.)	1.65 (1.08, 2.50) 0.0181	
NON-SQUAMOUS	180	139 (77.2)	1.15 (0.72, 2.30)	153	99 (64.7)	3.48 (2.07, 4.96)	1.38 (1.07, 1.79) 0.0147	
SMOKING STATUS								0.9937
CURRENT/FORMER	227	180 (79.3)	1.15 (0.76, 2.04)	199	120 (60.3)	2.89 (2.00, 4.86)	1.47 (1.16, 1.85) 0.0011	
NEVER SMOKED	33	22 (66.7)	5.49 (0.76, 8.25)	28	15 (53.6)	7.85 (3.38, N.A.)	1.39 (0.72, 2.68) 0.3240	
DISEASE STAGE								0.6195
STAGE IV	241	186 (77.2)	1.35 (0.82, 2.30)	214	128 (59.8)	3.61 (2.30, 5.49)	1.44 (1.15, 1.80) 0.0016	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	16 (84.2)	1.45 (0.20, 5.75)	13	7 (53.8)	7.85 (0.23, N.A.)	1.78 (0.73, 4.33) 0.1979	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.5012
YES	44	36 (81.8)	1.00 (0.26, 3.02)	34	23 (67.6)	1.48 (0.69, 5.49)	1.18 (0.70, 2.01) 0.5382	
NO	216	166 (76.9)	1.38 (0.92, 2.33)	193	112 (58.0)	4.34 (2.76, 5.78)	1.49 (1.17, 1.90) 0.0010	
LIVER METASTASIS								0.5911
YES	44	33 (75.0)	1.08 (0.39, 3.02)	57	34 (59.6)	4.21 (1.22, 9.30)	1.71 (1.06, 2.77) 0.0270	
NO	216	169 (78.2)	1.38 (0.92, 2.33)	170	101 (59.4)	3.48 (2.14, 4.96)	1.42 (1.11, 1.82) 0.0049	
BONE METASTASIS								0.2292
YES	72	56 (77.8)	0.59 (0.30, 1.45)	70	41 (58.6)	4.44 (2.37, 9.30)	1.80 (1.20, 2.71) 0.0045	
NO	188	146 (77.7)	1.71 (1.05, 2.99)	157	94 (59.9)	3.22 (1.61, 5.65)	1.34 (1.03, 1.73) 0.0285	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 6 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.1181
>= 10 MUT/MB	72	55 (76.4)	1.45 (0.79, 3.98)	53	33 (62.3)	3.38 (1.58, 4.96)	1.24 (0.80, 1.91) 0.3381	
< 10 MUT/MB	107	89 (83.2)	0.95 (0.43, 1.68)	93	49 (52.7)	3.61 (1.58, N.A.)	1.95 (1.37, 2.77) 0.0001	
TUMOR TISSUE TMB								0.0746
NOT EVALUABLE	81	58 (71.6)	2.76 (0.72, 5.72)	81	53 (65.4)	4.17 (1.81, 5.65)	1.06 (0.73, 1.55) 0.7501	
EVALUABLE	179	144 (80.4)	1.15 (0.76, 2.04)	146	82 (56.2)	3.48 (2.00, 6.70)	1.68 (1.28, 2.20) 0.0002	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.1183
>= 16 MUT/MB	77	56 (72.7)	2.04 (1.15, 3.98)	51	32 (62.7)	2.14 (0.99, 5.59)	1.09 (0.71, 1.69) 0.6971	
< 16 MUT/MB	126	101 (80.2)	1.15 (0.72, 2.86)	106	62 (58.5)	4.34 (2.89, 9.30)	1.63 (1.18, 2.23) 0.0026	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.6085
NOT EVALUABLE	57	45 (78.9)	1.05 (0.30, 2.83)	70	41 (58.6)	3.71 (1.38, 10.02)	1.57 (1.03, 2.41) 0.0348	
EVALUABLE	203	157 (77.3)	1.45 (0.92, 2.76)	157	94 (59.9)	3.61 (2.30, 5.59)	1.42 (1.10, 1.84) 0.0071	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.1627
>= 20 MUT/MB	58	42 (72.4)	1.45 (1.08, 4.14)	37	23 (62.2)	2.30 (0.92, 6.70)	1.05 (0.62, 1.75) 0.8725	
< 20 MUT/MB	143	113 (79.0)	1.68 (0.76, 2.86)	120	71 (59.2)	4.21 (2.76, 5.78)	1.56 (1.16, 2.10) 0.0032	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.5077
NOT EVALUABLE	59	47 (79.7)	1.05 (0.30, 2.20)	70	41 (58.6)	3.71 (1.38, 10.02)	1.62 (1.06, 2.47) 0.0233	
EVALUABLE	201	155 (77.1)	1.68 (0.92, 2.79)	157	94 (59.9)	3.61 (2.30, 5.59)	1.41 (1.09, 1.82) 0.0090	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.1179
< 1%	134	107 (79.9)	1.38 (0.76, 2.73)	125	71 (56.8)	4.86 (2.89, 7.85)	1.72 (1.27, 2.32) 0.0004	
>= 1%	126	95 (75.4)	1.15 (0.72, 2.83)	102	64 (62.7)	2.30 (1.28, 4.17)	1.19 (0.87, 1.64) 0.2829	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.7915
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	63 (78.8)	2.04 (1.08, 3.12)	73	35 (47.9)	4.90 (1.61, N.A.)	1.67 (1.09, 2.55) 0.0161	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	96 (78.0)	1.41 (0.79, 3.25)	103	65 (63.1)	4.17 (2.14, 5.65)	1.37 (1.00, 1.87) 0.0511	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	43 (75.4)	0.72 (0.20, 1.45)	49	33 (67.3)	2.37 (1.22, 6.70)	1.46 (0.93, 2.31) 0.1004	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	89 (34.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	93 (41.0)	N.A. (5.65, N.A.)	0.73 (0.55, 0.98) 0.0363	
AGE CATEGORIZATION 1								0.9952
< 65	124	47 (37.9)	N.A. (14.92, N.A.)	120	54 (45.0)	N.A. (2.30, N.A.)	0.75 (0.51, 1.11) 0.1510	
>= 65	136	42 (30.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	39 (36.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.73 (0.47, 1.13) 0.1636	
AGE CATEGORIZATION 2								0.9006
< 65	124	47 (37.9)	N.A. (14.92, N.A.)	120	54 (45.0)	N.A. (2.30, N.A.)	0.75 (0.51, 1.11) 0.1510	
>= 65 AND < 75	109	37 (33.9)	N.A. (9.46, N.A.)	86	33 (38.4)	N.A. (4.27, N.A.)	0.76 (0.48, 1.23) 0.2663	
>= 75 AND < 85	27	5 (18.5)	N.A. (8.18, N.A.)	20	6 (30.0)	N.A. (0.23, N.A.)	0.56 (0.17, 1.85) 0.3422	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 10 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.7318
< 75	233	84 (36.1)	N.A. (N.A., N.A.)	206	87 (42.2)	N.A. (5.32, N.A.)	0.75 (0.55, 1.01) 0.0613	
>= 75	27	5 (18.5)	N.A. (8.18, N.A.)	21	6 (28.6)	N.A. (1.58, N.A.)	0.59 (0.18, 1.94) 0.3852	
SEX								0.5658
MALE	190	56 (29.5)	N.A. (N.A., N.A.)	160	58 (36.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.70 (0.48, 1.01) 0.0543	
FEMALE	70	33 (47.1)	9.46 (1.45, N.A.)	67	35 (52.2)	2.33 (1.45, N.A.)	0.84 (0.52, 1.36) 0.4754	
RACE								0.0843
WHITE	232	79 (34.1)	N.A. (N.A., N.A.)	195	76 (39.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.78 (0.57, 1.08) 0.1289	
ASIAN	23	8 (34.8)	N.A. (4.93, N.A.)	22	14 (63.6)	0.21 (0.10, N.A.)	0.34 (0.14, 0.81) 0.0128	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 11 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.1494
EUROPE	157	56 (35.7)	N.A. (N.A., N.A.)	130	45 (34.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.98 (0.66, 1.45) 0.8888	
NORTH AMERICA	21	8 (38.1)	N.A. (2.00, N.A.)	21	9 (42.9)	N.A. (0.16, N.A.)	0.72 (0.28, 1.86) 0.4966	
REST OF THE WORLD	61	17 (27.9)	N.A. (14.92, N.A.)	54	25 (46.3)	N.A. (1.48, N.A.)	0.49 (0.26, 0.92) 0.0235	
ASIA	21	8 (38.1)	N.A. (4.93, N.A.)	22	14 (63.6)	0.21 (0.10, N.A.)	0.38 (0.16, 0.91) 0.0280	
BASELINE ECOG PS								0.6834
0	89	30 (33.7)	N.A. (N.A., N.A.)	75	27 (36.0)	N.A. (5.32, N.A.)	0.82 (0.49, 1.39) 0.4622	
>= 1	171	59 (34.5)	N.A. (14.92, N.A.)	152	66 (43.4)	N.A. (2.30, N.A.)	0.70 (0.49, 1.00) 0.0467	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 12 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.5152
SQUAMOUS	80	22 (27.5)	N.A. (14.92, N.A.)	74	26 (35.1)	N.A. (5.65, N.A.)	0.53 (0.29, 0.98) 0.0384	
NON-SQUAMOUS	180	67 (37.2)	N.A. (9.46, N.A.)	153	67 (43.8)	N.A. (2.86, N.A.)	0.79 (0.56, 1.10) 0.1647	
SMOKING STATUS								0.1804
CURRENT/FORMER	227	74 (32.6)	N.A. (N.A., N.A.)	199	82 (41.2)	N.A. (5.65, N.A.)	0.68 (0.50, 0.93) 0.0165	
NEVER SMOKED	33	15 (45.5)	8.54 (3.55, N.A.)	28	11 (39.3)	N.A. (2.10, N.A.)	1.19 (0.55, 2.59) 0.6629	
DISEASE STAGE								0.0344**
STAGE IV	241	79 (32.8)	N.A. (N.A., N.A.)	214	90 (42.1)	N.A. (5.32, N.A.)	0.67 (0.50, 0.91) 0.0100	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	10 (52.6)	7.62 (0.10, 14.92)	13	3 (23.1)	N.A. (0.85, N.A.)	2.32 (0.63, 8.62) 0.1980	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 13 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.9936
YES	44	18 (40.9)	N.A. (2.63, N.A.)	34	16 (47.1)	5.32 (1.02, N.A.)	0.74 (0.37, 1.46) 0.3708	
NO	216	71 (32.9)	N.A. (N.A., N.A.)	193	77 (39.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.72 (0.52, 1.00) 0.0513	
LIVER METASTASIS								0.2034
YES	44	16 (36.4)	9.36 (5.72, N.A.)	57	18 (31.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.06 (0.54, 2.08) 0.8682	
NO	216	73 (33.8)	N.A. (N.A., N.A.)	170	75 (44.1)	N.A. (2.86, N.A.)	0.67 (0.48, 0.93) 0.0144	
BONE METASTASIS								0.3464
YES	72	20 (27.8)	N.A. (9.46, N.A.)	70	29 (41.4)	N.A. (1.58, N.A.)	0.57 (0.32, 1.02) 0.0540	
NO	188	69 (36.7)	N.A. (14.92, N.A.)	157	64 (40.8)	N.A. (5.32, N.A.)	0.80 (0.57, 1.12) 0.1900	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 14 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.6519
>= 10 MUT/MB	72	25 (34.7)	N.A. (8.31, N.A.)	53	18 (34.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.88 (0.48, 1.63) 0.7048	
< 10 MUT/MB	107	34 (31.8)	N.A. (14.92, N.A.)	93	37 (39.8)	N.A. (3.61, N.A.)	0.77 (0.48, 1.22) 0.2613	
TUMOR TISSUE TMB								0.5122
NOT EVALUABLE	81	30 (37.0)	N.A. (8.18, N.A.)	81	38 (46.9)	5.65 (1.61, N.A.)	0.61 (0.38, 0.99) 0.0454	
EVALUABLE	179	59 (33.0)	N.A. (N.A., N.A.)	146	55 (37.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.81 (0.56, 1.17) 0.2628	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.8724
>= 16 MUT/MB	77	26 (33.8)	N.A. (9.36, N.A.)	51	19 (37.3)	N.A. (2.30, N.A.)	0.79 (0.43, 1.43) 0.4398	
< 16 MUT/MB	126	46 (36.5)	N.A. (9.46, N.A.)	106	43 (40.6)	N.A. (4.93, N.A.)	0.82 (0.54, 1.25) 0.3475	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 15 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.2965
NOT EVALUABLE	57	17 (29.8)	N.A. (8.54, N.A.)	70	31 (44.3)	N.A. (2.10, N.A.)	0.55 (0.30, 0.99) 0.0443	
EVALUABLE	203	72 (35.5)	N.A. (14.92, N.A.)	157	62 (39.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.80 (0.57, 1.13) 0.2108	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.9867
>= 20 MUT/MB	58	20 (34.5)	N.A. (9.36, N.A.)	37	13 (35.1)	N.A. (0.79, N.A.)	0.82 (0.41, 1.67) 0.6018	
< 20 MUT/MB	143	51 (35.7)	N.A. (9.46, N.A.)	120	49 (40.8)	N.A. (4.93, N.A.)	0.80 (0.54, 1.18) 0.2535	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.3448
NOT EVALUABLE	59	18 (30.5)	N.A. (8.54, N.A.)	70	31 (44.3)	N.A. (2.10, N.A.)	0.57 (0.32, 1.02) 0.0548	
EVALUABLE	201	71 (35.3)	N.A. (14.92, N.A.)	157	62 (39.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.80 (0.57, 1.12) 0.1972	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 16 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.4554
< 1%	134	49 (36.6)	N.A. (8.18, N.A.)	125	50 (40.0)	N.A. (5.65, N.A.)	0.80 (0.54, 1.19) 0.2739	
>= 1%	126	40 (31.7)	N.A. (N.A., N.A.)	102	43 (42.2)	N.A. (2.86, N.A.)	0.66 (0.43, 1.02) 0.0600	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.2746
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	22 (27.5)	N.A. (14.92, N.A.)	73	25 (34.2)	N.A. (5.65, N.A.)	0.54 (0.29, 1.01) 0.0503	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	39 (31.7)	N.A. (N.A., N.A.)	103	45 (43.7)	N.A. (2.33, N.A.)	0.66 (0.43, 1.01) 0.0535	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	28 (49.1)	7.52 (0.82, N.A.)	49	21 (42.9)	N.A. (0.76, N.A.)	1.12 (0.63, 1.97) 0.6805	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 17 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Dry Mouth

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Dry Mouth Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	11 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0027	
AGE CATEGORIZATION 3								>0.9999
< 75	233	10 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	206	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0045	
>= 75	27	1 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3042	
RACE								0.9982
WHITE	232	11 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	195	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0032	
ASIAN	23	0	N.A. (N.A., N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
DISEASE STAGE								0.9985
STAGE IV	241	11 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	214	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0025	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Dry Mouth

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Dry Mouth Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy			Platinum Doublet Chemotherapy			Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	0	N.A. (N.A., N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 19 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Dry Mouth

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Dry Mouth Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.9999
YES	44	1 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	34	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.5716	
NO	216	10 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	193	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0028	
BONE METASTASIS								0.9997
YES	72	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3173	
NO	188	10 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	157	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0053	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders

Adverse Events with SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	139 (53.5)	7.39 (5.09, 11.99)	227	91 (40.1)	14.98 (7.26, N.A.)	1.31 (1.00, 1.70) 0.0470	
AGE CATEGORIZATION 1								0.3760
< 65	124	65 (52.4)	9.76 (5.78, 12.78)	120	49 (40.8)	14.98 (6.21, N.A.)	1.13 (0.78, 1.64) 0.5230	
>= 65	136	74 (54.4)	5.98 (3.06, 12.62)	107	42 (39.3)	N.A. (6.87, N.A.)	1.51 (1.03, 2.21) 0.0325	
AGE CATEGORIZATION 2								0.5476
< 65	124	65 (52.4)	9.76 (5.78, 12.78)	120	49 (40.8)	14.98 (6.21, N.A.)	1.13 (0.78, 1.64) 0.5230	
>= 65 AND < 75	109	64 (58.7)	4.86 (2.63, 12.62)	86	33 (38.4)	N.A. (5.16, N.A.)	1.64 (1.07, 2.50) 0.0205	
>= 75 AND < 85	27	10 (37.0)	11.33 (2.63, N.A.)	20	8 (40.0)	9.07 (4.37, N.A.)	1.14 (0.45, 2.90) 0.7839	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 21 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders

Adverse Events with SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.6309
< 75	233	129 (55.4)	7.16 (4.86, 11.99)	206	82 (39.8)	14.98 (6.87, N.A.)	1.33 (1.01, 1.76) 0.0409	
>= 75	27	10 (37.0)	11.33 (2.63, N.A.)	21	9 (42.9)	9.07 (4.53, N.A.)	1.07 (0.43, 2.63) 0.8908	
SEX								0.1469
MALE	190	100 (52.6)	7.39 (4.86, 12.06)	160	68 (42.5)	7.29 (5.72, N.A.)	1.15 (0.84, 1.56) 0.3862	
FEMALE	70	39 (55.7)	10.97 (3.12, 13.01)	67	23 (34.3)	15.34 (7.59, N.A.)	1.80 (1.08, 3.02) 0.0234	
RACE								0.6013
WHITE	232	121 (52.2)	8.90 (5.29, 12.62)	195	75 (38.5)	14.98 (7.29, N.A.)	1.36 (1.02, 1.81) 0.0379	
ASIAN	23	14 (60.9)	4.07 (0.89, N.A.)	22	11 (50.0)	4.93 (0.07, N.A.)	1.12 (0.51, 2.47) 0.7215	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 22 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders

Adverse Events with SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.0500**
EUROPE	157	66 (42.0)	12.29 (9.76, N.A.)	130	49 (37.7)	14.98 (6.83, N.A.)	1.00 (0.69, 1.45) 0.9944	
NORTH AMERICA	21	16 (76.2)	2.73 (0.43, 3.68)	21	12 (57.1)	4.53 (0.56, N.A.)	1.41 (0.66, 3.03) 0.3702	
REST OF THE WORLD	61	44 (72.1)	3.22 (1.97, 5.98)	54	19 (35.2)	N.A. (7.26, N.A.)	2.59 (1.50, 4.45) 0.0004	
ASIA	21	13 (61.9)	4.07 (0.89, 9.07)	22	11 (50.0)	4.93 (0.07, N.A.)	1.12 (0.50, 2.51) 0.7234	
BASELINE ECOG PS								0.6140
0	89	50 (56.2)	5.98 (3.25, 13.17)	75	30 (40.0)	15.34 (6.83, N.A.)	1.44 (0.92, 2.27) 0.1105	
>= 1	171	89 (52.0)	8.87 (4.90, 12.29)	152	61 (40.1)	14.98 (5.49, N.A.)	1.23 (0.89, 1.71) 0.2096	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 23 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders

Adverse Events with SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.9868
SQUAMOUS	80	47 (58.8)	5.29 (3.22, 12.62)	74	28 (37.8)	N.A. (4.96, N.A.)	1.32 (0.81, 2.16) 0.2585	
NON-SQUAMOUS	180	92 (51.1)	8.87 (5.59, 12.78)	153	63 (41.2)	14.98 (6.87, N.A.)	1.29 (0.94, 1.78) 0.1140	
SMOKING STATUS								0.4209
CURRENT/FORMER	227	125 (55.1)	7.06 (4.73, 11.99)	199	79 (39.7)	15.34 (6.87, N.A.)	1.36 (1.02, 1.80) 0.0337	
NEVER SMOKED	33	14 (42.4)	10.97 (4.86, N.A.)	28	12 (42.9)	14.98 (4.83, N.A.)	1.00 (0.46, 2.15) 0.9916	
DISEASE STAGE								0.5775
STAGE IV	241	128 (53.1)	7.16 (5.09, 11.99)	214	87 (40.7)	14.98 (6.87, N.A.)	1.29 (0.98, 1.69) 0.0691	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	11 (57.9)	8.87 (1.45, 17.08)	13	4 (30.8)	N.A. (0.72, N.A.)	1.48 (0.45, 4.86) 0.5182	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders

Adverse Events with SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.0477**
YES	44	14 (31.8)	N.A. (11.99, N.A.)	34	12 (35.3)	N.A. (3.61, N.A.)	0.64 (0.29, 1.39) 0.2530	
NO	216	125 (57.9)	5.36 (3.71, 9.07)	193	79 (40.9)	9.07 (6.87, N.A.)	1.49 (1.12, 1.98) 0.0053	
LIVER METASTASIS								0.8994
YES	44	18 (40.9)	8.87 (3.68, N.A.)	57	18 (31.6)	14.98 (6.83, N.A.)	1.33 (0.69, 2.58) 0.3944	
NO	216	121 (56.0)	7.16 (4.86, 11.99)	170	73 (42.9)	7.62 (5.72, N.A.)	1.28 (0.95, 1.71) 0.0995	
BONE METASTASIS								0.5979
YES	72	34 (47.2)	7.06 (3.81, N.A.)	70	23 (32.9)	15.34 (6.83, N.A.)	1.49 (0.88, 2.53) 0.1373	
NO	188	105 (55.9)	7.39 (4.86, 12.06)	157	68 (43.3)	7.62 (6.21, N.A.)	1.24 (0.91, 1.69) 0.1633	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 25 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders

Adverse Events with SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.5210
>= 10 MUT/MB	72	42 (58.3)	6.08 (3.48, 12.62)	53	24 (45.3)	7.62 (4.67, N.A.)	1.20 (0.72, 1.99) 0.4783	
< 10 MUT/MB	107	54 (50.5)	9.07 (3.98, 17.08)	93	32 (34.4)	N.A. (14.98, N.A.)	1.52 (0.98, 2.36) 0.0570	
TUMOR TISSUE TMB								0.4508
NOT EVALUABLE	81	43 (53.1)	8.87 (4.07, 13.54)	81	35 (43.2)	6.87 (5.49, N.A.)	1.10 (0.70, 1.73) 0.6829	
EVALUABLE	179	96 (53.6)	7.39 (4.34, 12.29)	146	56 (38.4)	14.98 (7.59, N.A.)	1.41 (1.01, 1.96) 0.0412	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.4996
>= 16 MUT/MB	77	39 (50.6)	11.99 (3.71, 13.11)	51	19 (37.3)	N.A. (4.67, N.A.)	1.21 (0.70, 2.12) 0.4923	
< 16 MUT/MB	126	70 (55.6)	6.08 (3.55, 11.33)	106	39 (36.8)	N.A. (6.83, N.A.)	1.55 (1.04, 2.29) 0.0277	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders

Adverse Events with SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.3489
NOT EVALUABLE	57	30 (52.6)	8.87 (3.98, N.A.)	70	33 (47.1)	7.26 (4.76, N.A.)	1.07 (0.65, 1.76) 0.7965	
EVALUABLE	203	109 (53.7)	7.16 (5.09, 12.06)	157	58 (36.9)	N.A. (7.29, N.A.)	1.41 (1.03, 1.95) 0.0328	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.2861
>= 20 MUT/MB	58	33 (56.9)	9.07 (3.68, 12.78)	37	16 (43.2)	N.A. (3.45, N.A.)	1.05 (0.57, 1.94) 0.8592	
< 20 MUT/MB	143	76 (53.1)	6.67 (4.07, 12.29)	120	42 (35.0)	N.A. (7.29, N.A.)	1.60 (1.09, 2.33) 0.0143	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.2606
NOT EVALUABLE	59	30 (50.8)	8.90 (4.07, N.A.)	70	33 (47.1)	7.26 (4.76, N.A.)	1.02 (0.62, 1.68) 0.9392	
EVALUABLE	201	109 (54.2)	7.16 (4.90, 12.06)	157	58 (36.9)	N.A. (7.29, N.A.)	1.43 (1.04, 1.97) 0.0266	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 27 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders

Adverse Events with SOC: Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.1380
< 1%	134	75 (56.0)	7.16 (3.68, 12.29)	125	47 (37.6)	15.34 (6.87, N.A.)	1.57 (1.09, 2.26) 0.0151	
>= 1%	126	64 (50.8)	9.07 (4.83, 17.08)	102	44 (43.1)	7.59 (4.96, N.A.)	1.06 (0.72, 1.57) 0.7452	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.0960
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	47 (58.8)	5.29 (3.22, 12.62)	73	27 (37.0)	N.A. (4.96, N.A.)	1.36 (0.83, 2.23) 0.2167	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	65 (52.8)	8.87 (4.90, 12.78)	103	37 (35.9)	N.A. (7.59, N.A.)	1.64 (1.10, 2.46) 0.0150	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	27 (47.4)	7.16 (4.07, N.A.)	49	26 (53.1)	6.83 (2.79, N.A.)	0.78 (0.45, 1.34) 0.3635	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 28 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	136 (52.3)	6.01 (3.02, 9.69)	227	58 (25.6)	N.A. (15.61, N.A.)	2.35 (1.72, 3.19) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 1								0.0200**
< 65	124	65 (52.4)	5.91 (2.96, N.A.)	120	39 (32.5)	N.A. (8.54, N.A.)	1.72 (1.15, 2.55) 0.0071	
>= 65	136	71 (52.2)	7.16 (1.94, 19.12)	107	19 (17.8)	N.A. (15.24, N.A.)	3.59 (2.16, 5.96) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 2								0.0713
< 65	124	65 (52.4)	5.91 (2.96, N.A.)	120	39 (32.5)	N.A. (8.54, N.A.)	1.72 (1.15, 2.55) 0.0071	
>= 65 AND < 75	109	59 (54.1)	7.16 (1.71, 19.12)	86	15 (17.4)	N.A. (15.24, N.A.)	3.65 (2.06, 6.44) <0.0001	
>= 75 AND < 85	27	12 (44.4)	11.73 (0.69, N.A.)	20	4 (20.0)	N.A. (5.91, N.A.)	3.14 (1.01, 9.79) 0.0371	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 29 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.4770
< 75	233	124 (53.2)	5.91 (3.02, 9.69)	206	54 (26.2)	N.A. (15.24, N.A.)	2.27 (1.65, 3.12) <0.0001	
>= 75	27	12 (44.4)	11.73 (0.69, N.A.)	21	4 (19.0)	N.A. (5.91, N.A.)	3.29 (1.06, 10.23) 0.0296	
SEX								0.2012
MALE	190	103 (54.2)	4.83 (2.27, 8.28)	160	38 (23.8)	N.A. (15.61, N.A.)	2.64 (1.82, 3.83) <0.0001	
FEMALE	70	33 (47.1)	9.69 (2.33, N.A.)	67	20 (29.9)	N.A. (15.24, N.A.)	1.79 (1.03, 3.12) 0.0382	
RACE								0.7480
WHITE	232	114 (49.1)	8.28 (3.71, 19.12)	195	44 (22.6)	N.A. (15.61, N.A.)	2.45 (1.73, 3.47) <0.0001	
ASIAN	23	19 (82.6)	0.46 (0.36, 1.87)	22	13 (59.1)	3.55 (0.56, N.A.)	2.10 (1.03, 4.29) 0.0401	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 30 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.6791
EUROPE	157	72 (45.9)	9.69 (6.93, N.A.)	130	27 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.32 (1.49, 3.61) 0.0001	
NORTH AMERICA	21	15 (71.4)	0.95 (0.39, 3.02)	21	5 (23.8)	8.34 (4.76, N.A.)	4.45 (1.59, 12.45) 0.0020	
REST OF THE WORLD	61	32 (52.5)	4.57 (1.97, N.A.)	54	13 (24.1)	15.61 (15.24, N.A.)	2.70 (1.41, 5.16) 0.0018	
ASIA	21	17 (81.0)	0.43 (0.36, 1.87)	22	13 (59.1)	3.55 (0.56, N.A.)	2.08 (1.00, 4.32) 0.0495	
BASELINE ECOG PS								0.4837
0	89	57 (64.0)	2.33 (0.82, 4.83)	75	22 (29.3)	15.61 (15.24, N.A.)	2.66 (1.62, 4.36) <0.0001	
>= 1	171	79 (46.2)	8.71 (4.57, N.A.)	152	36 (23.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.15 (1.45, 3.19) 0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 31 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.8640
SQUAMOUS	80	46 (57.5)	1.02 (0.72, N.A.)	74	21 (28.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.63 (1.56, 4.42) 0.0002	
NON-SQUAMOUS	180	90 (50.0)	7.59 (4.57, 14.36)	153	37 (24.2)	N.A. (15.61, N.A.)	2.36 (1.61, 3.46) <0.0001	
SMOKING STATUS								0.8690
CURRENT/FORMER	227	117 (51.5)	6.01 (3.19, 11.73)	199	50 (25.1)	N.A. (15.24, N.A.)	2.31 (1.66, 3.22) <0.0001	
NEVER SMOKED	33	19 (57.6)	2.99 (0.89, N.A.)	28	8 (28.6)	N.A. (15.61, N.A.)	2.65 (1.16, 6.07) 0.0162	
DISEASE STAGE								0.3831
STAGE IV	241	129 (53.5)	4.83 (2.99, 9.69)	214	57 (26.6)	N.A. (15.61, N.A.)	2.30 (1.68, 3.14) <0.0001	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	7 (36.8)	N.A. (0.39, N.A.)	13	1 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	5.85 (0.72, 47.66) 0.0610	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 32 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.7754
YES	44	28 (63.6)	3.71 (1.08, 8.28)	34	9 (26.5)	N.A. (4.76, N.A.)	2.53 (1.19, 5.38) 0.0119	
NO	216	108 (50.0)	7.56 (3.19, 19.12)	193	49 (25.4)	N.A. (15.61, N.A.)	2.27 (1.62, 3.18) <0.0001	
LIVER METASTASIS								0.2256
YES	44	16 (36.4)	N.A. (2.27, N.A.)	57	15 (26.3)	15.61 (8.34, N.A.)	1.60 (0.79, 3.24) 0.1930	
NO	216	120 (55.6)	4.57 (2.37, 8.71)	170	43 (25.3)	N.A. (15.24, N.A.)	2.57 (1.81, 3.64) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.1880
YES	72	34 (47.2)	8.28 (2.20, N.A.)	70	21 (30.0)	N.A. (8.34, N.A.)	1.72 (0.99, 2.97) 0.0498	
NO	188	102 (54.3)	5.91 (2.37, 9.69)	157	37 (23.6)	N.A. (15.61, N.A.)	2.68 (1.84, 3.91) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.1711
>= 10 MUT/MB	72	30 (41.7)	N.A. (3.71, N.A.)	53	14 (26.4)	N.A. (15.24, N.A.)	1.63 (0.86, 3.07) 0.1306	
< 10 MUT/MB	107	59 (55.1)	3.29 (1.58, 8.28)	93	23 (24.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.83 (1.74, 4.58) <0.0001	
TUMOR TISSUE TMB								0.7314
NOT EVALUABLE	81	47 (58.0)	3.98 (1.71, 14.36)	81	21 (25.9)	N.A. (15.61, N.A.)	2.47 (1.47, 4.16) 0.0004	
EVALUABLE	179	89 (49.7)	6.93 (3.19, N.A.)	146	37 (25.3)	N.A. (15.24, N.A.)	2.27 (1.55, 3.34) <0.0001	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.9064
>= 16 MUT/MB	77	37 (48.1)	6.93 (2.14, 19.38)	51	15 (29.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.79 (0.98, 3.28) 0.0545	
< 16 MUT/MB	126	64 (50.8)	8.28 (2.27, 14.36)	106	34 (32.1)	15.24 (8.54, N.A.)	1.68 (1.11, 2.56) 0.0139	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 34 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.0016**
NOT EVALUABLE	57	35 (61.4)	3.02 (0.92, 7.16)	70	9 (12.9)	N.A. (15.61, N.A.)	6.38 (3.06, 13.32) <0.0001	
EVALUABLE	203	101 (49.8)	8.28 (3.29, 19.12)	157	49 (31.2)	N.A. (15.24, N.A.)	1.71 (1.22, 2.42) 0.0019	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.7776
>= 20 MUT/MB	58	29 (50.0)	6.93 (1.97, 19.38)	37	12 (32.4)	N.A. (1.51, N.A.)	1.60 (0.81, 3.14) 0.1741	
< 20 MUT/MB	143	70 (49.0)	8.71 (2.96, 19.12)	120	37 (30.8)	N.A. (8.54, N.A.)	1.73 (1.16, 2.58) 0.0068	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.0010**
NOT EVALUABLE	59	37 (62.7)	3.02 (0.92, 7.16)	70	9 (12.9)	N.A. (15.61, N.A.)	6.61 (3.18, 13.74) <0.0001	
EVALUABLE	201	99 (49.3)	8.71 (3.29, 19.12)	157	49 (31.2)	N.A. (15.24, N.A.)	1.69 (1.20, 2.39) 0.0026	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.8666
< 1%	134	67 (50.0)	7.59 (2.99, N.A.)	125	30 (24.0)	N.A. (15.24, N.A.)	2.39 (1.55, 3.69) <0.0001	
>= 1%	126	69 (54.8)	4.67 (1.64, 14.36)	102	28 (27.5)	N.A. (15.61, N.A.)	2.27 (1.46, 3.53) 0.0002	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.8398
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	46 (57.5)	1.02 (0.72, N.A.)	73	21 (28.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.59 (1.54, 4.35) 0.0002	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	61 (49.6)	8.71 (3.71, 19.12)	103	23 (22.3)	N.A. (15.24, N.A.)	2.53 (1.57, 4.10) <0.0001	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	29 (50.9)	7.56 (2.33, N.A.)	49	14 (28.6)	N.A. (8.54, N.A.)	2.01 (1.06, 3.81) 0.0293	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 36 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Pruritus

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Pruritus Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	58 (22.3)	N.A. (19.38, N.A.)	227	9 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	5.33 (2.64, 10.79) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 1								0.1554
< 65	124	28 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	120	7 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.44 (1.50, 7.92) 0.0020	
>= 65	136	30 (22.1)	N.A. (19.12, N.A.)	107	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	11.48 (2.73, 48.18) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 2								0.4994
< 65	124	28 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	120	7 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.44 (1.50, 7.92) 0.0020	
>= 65 AND < 75	109	26 (23.9)	N.A. (19.12, N.A.)	86	2 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	9.30 (2.20, 39.39) 0.0002	
>= 75 AND < 85	27	4 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	20	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0567	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 37 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Pruritus

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Pruritus Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.9852
< 75	233	54 (23.2)	N.A. (19.38, N.A.)	206	9 (4.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.83 (2.38, 9.82) <0.0001	
>= 75	27	4 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0506	
SEX								0.5489
MALE	190	41 (21.6)	N.A. (19.12, N.A.)	160	5 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	6.13 (2.41, 15.58) <0.0001	
FEMALE	70	17 (24.3)	N.A. (N.A., N.A.)	67	4 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.29 (1.44, 12.76) 0.0043	
RACE								0.9756
WHITE	232	52 (22.4)	N.A. (19.38, N.A.)	195	7 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	5.84 (2.65, 12.89) <0.0001	
ASIAN	23	6 (26.1)	N.A. (3.98, N.A.)	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	6.15 (0.74, 51.13) 0.0551	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 38 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Pruritus

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Pruritus Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.5242
EUROPE	157	29 (18.5)	N.A. (19.12, N.A.)	130	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	10.36 (2.46, 43.58) <0.0001	
NORTH AMERICA	21	7 (33.3)	19.38 (3.02, N.A.)	21	1 (4.8)	N.A. (10.41, N.A.)	6.92 (0.84, 56.75) 0.0370	
REST OF THE WORLD	61	17 (27.9)	N.A. (N.A., N.A.)	54	5 (9.3)	N.A. (11.56, N.A.)	3.06 (1.13, 8.33) 0.0209	
ASIA	21	5 (23.8)	N.A. (N.A., N.A.)	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.58 (0.65, 47.81) 0.0777	
BASELINE ECOG PS								0.1152
0	89	18 (20.2)	N.A. (19.12, N.A.)	75	5 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.78 (1.03, 7.52) 0.0353	
>= 1	171	40 (23.4)	N.A. (19.38, N.A.)	152	4 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	8.59 (3.06, 24.07) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 39 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Pruritus

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Pruritus Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.9841
SQUAMOUS	80	19 (23.8)	N.A. (19.38, N.A.)	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0001	
NON-SQUAMOUS	180	39 (21.7)	N.A. (19.12, N.A.)	153	9 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.80 (1.84, 7.85) 0.0001	
SMOKING STATUS								0.5513
CURRENT/FORMER	227	48 (21.1)	N.A. (19.12, N.A.)	199	8 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.79 (2.26, 10.16) <0.0001	
NEVER SMOKED	33	10 (30.3)	N.A. (8.71, N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	9.30 (1.19, 72.72) 0.0095	
DISEASE STAGE								0.9847
STAGE IV	241	56 (23.2)	N.A. (19.38, N.A.)	214	9 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.32 (2.63, 10.78) <0.0001	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	2 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3385	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Pruritus

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Pruritus Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.8671
YES	44	13 (29.5)	N.A. (6.93, N.A.)	34	2 (5.9)	N.A. (11.56, N.A.)	4.49 (1.01, 19.91) 0.0305	
NO	216	45 (20.8)	N.A. (19.38, N.A.)	193	7 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	5.45 (2.45, 12.13) <0.0001	
LIVER METASTASIS								0.3001
YES	44	6 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	57	3 (5.3)	N.A. (10.41, N.A.)	2.74 (0.68, 10.97) 0.1380	
NO	216	52 (24.1)	N.A. (19.38, N.A.)	170	6 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	6.52 (2.79, 15.23) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.5737
YES	72	12 (16.7)	N.A. (19.12, N.A.)	70	3 (4.3)	N.A. (10.41, N.A.)	3.55 (0.99, 12.77) 0.0386	
NO	188	46 (24.5)	N.A. (19.38, N.A.)	157	6 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	6.07 (2.59, 14.24) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Pruritus

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Pruritus Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.5857
>= 10 MUT/MB	72	14 (19.4)	N.A. (N.A., N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	9.35 (1.23, 71.27) 0.0085	
< 10 MUT/MB	107	21 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	93	4 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.56 (1.56, 13.30) 0.0023	
TUMOR TISSUE TMB								0.9340
NOT EVALUABLE	81	23 (28.4)	N.A. (19.12, N.A.)	81	4 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	5.26 (1.80, 15.39) 0.0007	
EVALUABLE	179	35 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	146	5 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.48 (2.14, 14.01) <0.0001	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.9871
>= 16 MUT/MB	77	11 (14.3)	N.A. (19.38, N.A.)	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0089	
< 16 MUT/MB	126	28 (22.2)	N.A. (19.12, N.A.)	106	5 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	4.23 (1.62, 11.00) 0.0013	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Pruritus

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Pruritus Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.8904
NOT EVALUABLE	57	19 (33.3)	N.A. (8.51, N.A.)	70	4 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	6.23 (2.12, 18.36) 0.0001	
EVALUABLE	203	39 (19.2)	N.A. (19.38, N.A.)	157	5 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.36 (2.10, 13.65) <0.0001	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.9891
>= 20 MUT/MB	58	9 (15.5)	N.A. (19.38, N.A.)	37	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0248	
< 20 MUT/MB	143	30 (21.0)	N.A. (19.12, N.A.)	120	5 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	4.66 (1.80, 12.07) 0.0005	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.9471
NOT EVALUABLE	59	19 (32.2)	N.A. (8.51, N.A.)	70	4 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	5.97 (2.03, 17.57) 0.0002	
EVALUABLE	201	39 (19.4)	N.A. (19.38, N.A.)	157	5 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.42 (2.13, 13.80) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Pruritus

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Pruritus Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.8630
< 1%	134	34 (25.4)	N.A. (19.38, N.A.)	125	6 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	5.22 (2.19, 12.47) <0.0001	
>= 1%	126	24 (19.0)	N.A. (19.12, N.A.)	102	3 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	5.82 (1.74, 19.43) 0.0012	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.9637
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	19 (23.8)	N.A. (19.38, N.A.)	73	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0001	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	28 (22.8)	N.A. (19.12, N.A.)	103	6 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.00 (1.66, 9.67) 0.0009	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	11 (19.3)	N.A. (N.A., N.A.)	49	3 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	3.31 (0.92, 11.88) 0.0513	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	48 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	10 (4.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.02 (2.03, 7.97) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 1								0.2972
< 65	124	23 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	120	7 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.96 (1.26, 6.91) 0.0087	
>= 65	136	25 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	107	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	6.47 (1.95, 21.51) 0.0005	
AGE CATEGORIZATION 2								0.5572
< 65	124	23 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	120	7 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.96 (1.26, 6.91) 0.0087	
>= 65 AND < 75	109	20 (18.3)	N.A. (N.A., N.A.)	86	2 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	7.58 (1.76, 32.56) 0.0014	
>= 75 AND < 85	27	5 (18.5)	N.A. (11.73, N.A.)	20	1 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.39 (0.51, 37.59) 0.1404	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 45 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.8826
< 75	233	43 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	206	9 (4.4)	N.A. (N.A., N.A.)	3.98 (1.94, 8.19) <0.0001	
>= 75	27	5 (18.5)	N.A. (11.73, N.A.)	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.56 (0.53, 39.11) 0.1281	
SEX								0.9477
MALE	190	39 (20.5)	N.A. (N.A., N.A.)	160	8 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.99 (1.86, 8.55) 0.0001	
FEMALE	70	9 (12.9)	N.A. (16.56, N.A.)	67	2 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.93 (0.84, 18.32) 0.0600	
RACE								0.5294
WHITE	232	43 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	195	8 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.27 (2.00, 9.12) <0.0001	
ASIAN	23	5 (21.7)	N.A. (N.A., N.A.)	22	2 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.60 (0.50, 13.42) 0.2359	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 46 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.6822
EUROPE	157	28 (17.8)	N.A. (N.A., N.A.)	130	5 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.27 (1.65, 11.09) 0.0012	
NORTH AMERICA	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.25 (0.34, 31.23) 0.2801	
REST OF THE WORLD	61	14 (23.0)	N.A. (16.56, N.A.)	54	2 (3.7)	N.A. (15.61, N.A.)	6.13 (1.38, 27.22) 0.0067	
ASIA	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	22	2 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.62 (0.27, 9.71) 0.5933	
BASELINE ECOG PS								0.1378
0	89	18 (20.2)	N.A. (N.A., N.A.)	75	6 (8.0)	N.A. (15.61, N.A.)	2.41 (0.95, 6.09) 0.0555	
>= 1	171	30 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	152	4 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.43 (2.26, 18.30) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 47 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.3627
SQUAMOUS	80	17 (21.3)	N.A. (N.A., N.A.)	74	2 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	6.77 (1.54, 29.79) 0.0034	
NON-SQUAMOUS	180	31 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	153	8 (5.2)	N.A. (N.A., N.A.)	3.26 (1.50, 7.10) 0.0016	
SMOKING STATUS								0.2857
CURRENT/FORMER	227	44 (19.4)	N.A. (N.A., N.A.)	199	8 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.67 (2.19, 9.93) <0.0001	
NEVER SMOKED	33	4 (12.1)	N.A. (16.56, N.A.)	28	2 (7.1)	N.A. (15.61, N.A.)	1.20 (0.20, 7.24) 0.8446	
DISEASE STAGE								0.9836
STAGE IV	241	44 (18.3)	N.A. (N.A., N.A.)	214	10 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.78 (1.90, 7.52) <0.0001	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	4 (21.1)	N.A. (8.31, N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1197	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 48 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.6681
YES	44	9 (20.5)	N.A. (16.56, N.A.)	34	2 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.75 (0.58, 12.97) 0.1819	
NO	216	39 (18.1)	N.A. (N.A., N.A.)	193	8 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.29 (2.00, 9.21) <0.0001	
LIVER METASTASIS								0.4350
YES	44	8 (18.2)	N.A. (13.31, N.A.)	57	4 (7.0)	N.A. (15.61, N.A.)	2.96 (0.88, 9.91) 0.0662	
NO	216	40 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	170	6 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.09 (2.15, 12.03) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.1808
YES	72	13 (18.1)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	13.06 (1.70, >99.99) 0.0014	
NO	188	35 (18.6)	N.A. (N.A., N.A.)	157	9 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.02 (1.45, 6.30) 0.0020	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.3845
>= 10 MUT/MB	72	12 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	53	3 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.66 (0.74, 9.50) 0.1189	
< 10 MUT/MB	107	20 (18.7)	N.A. (N.A., N.A.)	93	3 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	6.07 (1.80, 20.43) 0.0009	
TUMOR TISSUE TMB								0.8946
NOT EVALUABLE	81	16 (19.8)	N.A. (16.56, N.A.)	81	4 (4.9)	N.A. (15.61, N.A.)	3.51 (1.16, 10.62) 0.0178	
EVALUABLE	179	32 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	146	6 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.33 (1.81, 10.38) 0.0003	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.6706
>= 16 MUT/MB	77	16 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	51	2 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	5.22 (1.20, 22.78) 0.0141	
< 16 MUT/MB	126	22 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	106	5 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.31 (1.24, 8.81) 0.0112	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.9840
NOT EVALUABLE	57	10 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	3 (4.3)	N.A. (15.61, N.A.)	4.13 (1.14, 15.04) 0.0194	
EVALUABLE	203	38 (18.7)	N.A. (N.A., N.A.)	157	7 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.94 (1.75, 8.85) 0.0004	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.4354
>= 20 MUT/MB	58	13 (22.4)	N.A. (N.A., N.A.)	37	1 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	7.85 (1.02, 60.28) 0.0191	
< 20 MUT/MB	143	24 (16.8)	N.A. (N.A., N.A.)	120	6 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.08 (1.25, 7.60) 0.0100	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.9009
NOT EVALUABLE	59	11 (18.6)	N.A. (N.A., N.A.)	70	3 (4.3)	N.A. (15.61, N.A.)	4.44 (1.24, 15.93) 0.0123	
EVALUABLE	201	37 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	7 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.86 (1.72, 8.70) 0.0004	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.6717
< 1%	134	23 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	125	6 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.59 (1.46, 8.82) 0.0030	
>= 1%	126	25 (19.8)	N.A. (N.A., N.A.)	102	4 (3.9)	N.A. (15.61, N.A.)	4.69 (1.62, 13.56) 0.0017	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.4631
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	17 (21.3)	N.A. (N.A., N.A.)	73	2 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	6.67 (1.52, 29.35) 0.0037	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	23 (18.7)	N.A. (N.A., N.A.)	103	7 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.74 (1.18, 6.40) 0.0150	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	8 (14.0)	N.A. (16.56, N.A.)	49	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.63 (0.83, 53.25) 0.0401	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash Maculo-Papular

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Maculo-Papular Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	17 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	5 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.93 (1.08, 7.96) 0.0272	
AGE CATEGORIZATION 1								0.2788
< 65	124	8 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	120	4 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.95 (0.59, 6.49) 0.2663	
>= 65	136	9 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	107	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.83 (0.86, 54.13) 0.0352	
AGE CATEGORIZATION 2								0.6329
< 65	124	8 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	120	4 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.95 (0.59, 6.49) 0.2663	
>= 65 AND < 75	109	8 (7.3)	N.A. (N.A., N.A.)	86	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.85 (0.73, 47.09) 0.0604	
>= 75 AND < 85	27	1 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	20	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3805	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 53 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash Maculo-Papular

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Maculo-Papular Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.9912
< 75	233	16 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	206	5 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.75 (1.00, 7.52) 0.0406	
>= 75	27	1 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3688	
SEX								0.0529
MALE	190	15 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	160	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	6.18 (1.41, 27.09) 0.0058	
FEMALE	70	2 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	67	3 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.64 (0.11, 3.85) 0.6265	
RACE								0.8960
WHITE	232	9 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	195	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.55 (0.76, 16.51) 0.0848	
ASIAN	23	8 (34.8)	N.A. (0.36, N.A.)	22	3 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.07 (0.81, 11.57) 0.0874	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 54 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash Maculo-Papular

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Maculo-Papular Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.8010
EUROPE	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	130	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.04 (0.17, 6.38) 0.9636	
NORTH AMERICA	21	6 (28.6)	N.A. (3.75, N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0071	
REST OF THE WORLD	61	0	N.A. (N.A., N.A.)	54	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ASIA	21	8 (38.1)	N.A. (0.36, N.A.)	22	3 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.45 (0.91, 13.04) 0.0559	
BASELINE ECOG PS								0.9194
0	89	10 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	75	3 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.87 (0.79, 10.42) 0.0950	
>= 1	171	7 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	152	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.92 (0.60, 14.19) 0.1637	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 55 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash Maculo-Papular

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Maculo-Papular Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.9891
SQUAMOUS	80	7 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0095	
NON-SQUAMOUS	180	10 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	153	5 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.65 (0.56, 4.85) 0.3549	
SMOKING STATUS								0.6416
CURRENT/FORMER	227	15 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	199	4 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.34 (1.11, 10.08) 0.0229	
NEVER SMOKED	33	2 (6.1)	N.A. (14.36, N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.51 (0.13, 16.94) 0.7386	
DISEASE STAGE								0.9889
STAGE IV	241	15 (6.2)	N.A. (N.A., N.A.)	214	5 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.62 (0.95, 7.21) 0.0538	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	2 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2357	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash Maculo-Papular

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Maculo-Papular Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.7665
YES	44	3 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	34	1 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.20 (0.23, 21.19) 0.4829	
NO	216	14 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	193	4 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	3.10 (1.02, 9.44) 0.0363	
LIVER METASTASIS								0.9908
YES	44	2 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1079	
NO	216	15 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	170	5 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.33 (0.84, 6.42) 0.0942	
BONE METASTASIS								0.3035
YES	72	5 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	3 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.65 (0.40, 6.92) 0.4863	
NO	188	12 (6.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.85 (1.08, 21.71) 0.0227	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash Maculo-Papular

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Maculo-Papular Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.8942
>= 10 MUT/MB	72	4 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.77 (0.31, 24.76) 0.3423	
< 10 MUT/MB	107	8 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	93	3 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.40 (0.64, 9.06) 0.1823	
TUMOR TISSUE TMB								0.5598
NOT EVALUABLE	81	5 (6.2)	N.A. (N.A., N.A.)	81	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	4.54 (0.52, 39.35) 0.1329	
EVALUABLE	179	12 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	146	4 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.47 (0.80, 7.67) 0.1050	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.7084
>= 16 MUT/MB	77	5 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	51	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.45 (0.40, 29.57) 0.2281	
< 16 MUT/MB	126	10 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	4 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.01 (0.63, 6.44) 0.2311	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 58 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash Maculo-Papular

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Maculo-Papular Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.9899
NOT EVALUABLE	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1181	
EVALUABLE	203	15 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	5 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.27 (0.82, 6.26) 0.1047	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.9456
>= 20 MUT/MB	58	4 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	37	1 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.65 (0.30, 23.68) 0.3655	
< 20 MUT/MB	143	11 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	120	4 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.23 (0.71, 7.05) 0.1602	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.9899
NOT EVALUABLE	59	2 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1246	
EVALUABLE	201	15 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	157	5 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.29 (0.83, 6.33) 0.1001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 59 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Rash Maculo-Papular

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Rash Maculo-Papular Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.3250
< 1%	134	7 (5.2)	N.A. (N.A., N.A.)	125	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	6.61 (0.81, 53.71) 0.0415	
>= 1%	126	10 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	4 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.92 (0.60, 6.16) 0.2677	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	125 (48.1)	8.97 (7.13, 12.42)	227	71 (31.3)	N.A. (8.90, N.A.)	1.42 (1.06, 1.91) 0.0178	
AGE CATEGORIZATION 1								0.7231
< 65	124	62 (50.0)	8.54 (5.49, 15.24)	120	39 (32.5)	N.A. (8.84, N.A.)	1.39 (0.93, 2.07) 0.1081	
>= 65	136	63 (46.3)	9.26 (7.13, 13.60)	107	32 (29.9)	12.98 (8.90, N.A.)	1.47 (0.95, 2.25) 0.0800	
AGE CATEGORIZATION 2								0.8420
< 65	124	62 (50.0)	8.54 (5.49, 15.24)	120	39 (32.5)	N.A. (8.84, N.A.)	1.39 (0.93, 2.07) 0.1081	
>= 65 AND < 75	109	55 (50.5)	8.97 (6.54, 12.81)	86	26 (30.2)	12.98 (7.92, N.A.)	1.47 (0.92, 2.36) 0.1065	
>= 75 AND < 85	27	8 (29.6)	17.64 (4.21, N.A.)	20	6 (30.0)	N.A. (1.61, N.A.)	1.00 (0.34, 2.90) 0.9921	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.7545
< 75	233	117 (50.2)	8.54 (6.64, 11.89)	206	65 (31.6)	12.98 (8.84, N.A.)	1.43 (1.05, 1.94) 0.0206	
>= 75	27	8 (29.6)	17.64 (4.21, N.A.)	21	6 (28.6)	N.A. (5.42, N.A.)	1.06 (0.36, 3.08) 0.9205	
SEX								0.2682
MALE	190	83 (43.7)	9.26 (7.13, 15.64)	160	49 (30.6)	N.A. (12.65, N.A.)	1.28 (0.90, 1.83) 0.1669	
FEMALE	70	42 (60.0)	7.26 (3.81, 11.60)	67	22 (32.8)	8.90 (7.82, N.A.)	1.79 (1.07, 3.01) 0.0260	
RACE								0.2206
WHITE	232	113 (48.7)	8.54 (6.54, 12.42)	195	65 (33.3)	12.98 (8.84, N.A.)	1.37 (1.01, 1.86) 0.0433	
ASIAN	23	10 (43.5)	8.90 (5.91, 17.64)	22	3 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.89 (0.78, 10.70) 0.0941	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.7871
EUROPE	157	67 (42.7)	10.64 (7.26, N.A.)	130	36 (27.7)	N.A. (12.98, N.A.)	1.45 (0.96, 2.17) 0.0735	
NORTH AMERICA	21	12 (57.1)	4.44 (0.69, N.A.)	21	8 (38.1)	7.92 (3.91, 10.41)	1.65 (0.67, 4.08) 0.2710	
REST OF THE WORLD	61	38 (62.3)	7.13 (3.94, 11.89)	54	24 (44.4)	8.90 (4.99, N.A.)	1.18 (0.70, 1.98) 0.5351	
ASIA	21	8 (38.1)	8.90 (5.91, 17.64)	22	3 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.44 (0.63, 9.44) 0.1807	
BASELINE ECOG PS								0.2903
0	89	52 (58.4)	8.54 (5.91, 10.64)	75	24 (32.0)	12.98 (8.90, N.A.)	1.73 (1.06, 2.81) 0.0254	
>= 1	171	73 (42.7)	12.81 (5.72, 15.64)	152	47 (30.9)	N.A. (7.92, N.A.)	1.28 (0.89, 1.85) 0.1863	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 63 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.0213**
SQUAMOUS	80	39 (48.8)	9.43 (4.34, 17.64)	74	28 (37.8)	N.A. (4.01, N.A.)	0.94 (0.56, 1.57) 0.7980	
NON-SQUAMOUS	180	86 (47.8)	8.54 (6.64, 12.42)	153	43 (28.1)	N.A. (12.65, N.A.)	1.79 (1.24, 2.58) 0.0017	
SMOKING STATUS								0.8426
CURRENT/FORMER	227	109 (48.0)	7.85 (6.54, 12.81)	199	62 (31.2)	N.A. (8.90, N.A.)	1.42 (1.03, 1.94) 0.0291	
NEVER SMOKED	33	16 (48.5)	11.60 (3.94, 15.24)	28	9 (32.1)	12.65 (6.11, N.A.)	1.52 (0.67, 3.45) 0.3129	
DISEASE STAGE								0.8097
STAGE IV	241	116 (48.1)	8.90 (7.13, 12.42)	214	67 (31.3)	N.A. (8.90, N.A.)	1.44 (1.06, 1.94) 0.0184	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	9 (47.4)	13.63 (3.35, N.A.)	13	4 (30.8)	N.A. (0.69, N.A.)	1.18 (0.35, 3.98) 0.7696	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.6048
YES	44	19 (43.2)	N.A. (3.94, N.A.)	34	10 (29.4)	N.A. (6.74, N.A.)	1.27 (0.59, 2.74) 0.5486	
NO	216	106 (49.1)	8.54 (7.13, 11.60)	193	61 (31.6)	N.A. (10.41, N.A.)	1.46 (1.06, 2.00) 0.0182	
LIVER METASTASIS								0.4475
YES	44	18 (40.9)	7.26 (3.71, N.A.)	57	20 (35.1)	12.65 (6.74, N.A.)	1.13 (0.60, 2.13) 0.7140	
NO	216	107 (49.5)	8.97 (7.13, 12.81)	170	51 (30.0)	N.A. (8.90, N.A.)	1.52 (1.08, 2.12) 0.0143	
BONE METASTASIS								0.2750
YES	72	31 (43.1)	8.90 (4.21, N.A.)	70	26 (37.1)	10.41 (5.68, N.A.)	1.16 (0.68, 1.95) 0.5893	
NO	188	94 (50.0)	9.43 (7.13, 13.60)	157	45 (28.7)	N.A. (12.65, N.A.)	1.59 (1.11, 2.27) 0.0105	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.4549
>= 10 MUT/MB	72	32 (44.4)	9.43 (4.80, N.A.)	53	11 (20.8)	N.A. (7.82, N.A.)	1.99 (1.00, 3.96) 0.0458	
< 10 MUT/MB	107	52 (48.6)	7.85 (4.90, 15.24)	93	32 (34.4)	12.98 (8.84, N.A.)	1.43 (0.92, 2.23) 0.1087	
TUMOR TISSUE TMB								0.4425
NOT EVALUABLE	81	41 (50.6)	8.97 (5.62, 13.60)	81	28 (34.6)	12.65 (5.68, N.A.)	1.16 (0.71, 1.90) 0.5447	
EVALUABLE	179	84 (46.9)	9.26 (5.91, 13.80)	146	43 (29.5)	N.A. (10.41, N.A.)	1.56 (1.08, 2.26) 0.0166	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.2307
>= 16 MUT/MB	77	39 (50.6)	7.85 (4.34, 12.81)	51	11 (21.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.19 (1.12, 4.30) 0.0188	
< 16 MUT/MB	126	63 (50.0)	8.97 (4.80, 13.60)	106	37 (34.9)	10.41 (7.82, N.A.)	1.33 (0.89, 2.01) 0.1660	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.3408
NOT EVALUABLE	57	23 (40.4)	13.80 (7.16, N.A.)	70	23 (32.9)	N.A. (12.65, N.A.)	1.08 (0.60, 1.93) 0.7956	
EVALUABLE	203	102 (50.2)	7.85 (5.62, 11.89)	157	48 (30.6)	N.A. (8.84, N.A.)	1.53 (1.08, 2.16) 0.0146	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.5118
>= 20 MUT/MB	58	31 (53.4)	7.66 (3.94, 12.81)	37	9 (24.3)	N.A. (5.65, N.A.)	1.93 (0.91, 4.08) 0.0805	
< 20 MUT/MB	143	70 (49.0)	8.97 (4.90, 13.60)	120	39 (32.5)	N.A. (7.92, N.A.)	1.43 (0.96, 2.12) 0.0750	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.3644
NOT EVALUABLE	59	24 (40.7)	13.80 (7.16, N.A.)	70	23 (32.9)	N.A. (12.65, N.A.)	1.10 (0.62, 1.95) 0.7468	
EVALUABLE	201	101 (50.2)	8.90 (5.62, 11.89)	157	48 (30.6)	N.A. (8.84, N.A.)	1.53 (1.08, 2.16) 0.0152	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 67 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.1971
< 1%	134	62 (46.3)	9.99 (5.62, 17.64)	125	34 (27.2)	N.A. (8.84, N.A.)	1.72 (1.13, 2.61) 0.0109	
>= 1%	126	63 (50.0)	8.54 (5.91, 13.63)	102	37 (36.3)	12.65 (6.44, N.A.)	1.12 (0.75, 1.69) 0.5781	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.0930
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	39 (48.8)	9.43 (4.34, 17.64)	73	27 (37.0)	N.A. (4.57, N.A.)	0.96 (0.57, 1.62) 0.8762	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	60 (48.8)	8.54 (4.90, 13.80)	103	31 (30.1)	12.98 (8.90, N.A.)	1.73 (1.12, 2.67) 0.0121	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	26 (45.6)	10.64 (6.54, 15.15)	49	12 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.86 (0.94, 3.69) 0.0711	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 68 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	118 (45.4)	14.52 (6.90, N.A.)	227	130 (57.3)	3.02 (2.17, 5.29)	0.69 (0.53, 0.89) 0.0034	
AGE CATEGORIZATION 1								0.4078
< 65	124	56 (45.2)	13.40 (6.90, N.A.)	120	63 (52.5)	4.73 (2.76, 13.77)	0.73 (0.50, 1.05) 0.0852	
>= 65	136	62 (45.6)	14.52 (3.71, N.A.)	107	67 (62.6)	2.10 (1.54, 3.52)	0.64 (0.45, 0.91) 0.0118	
AGE CATEGORIZATION 2								0.1195
< 65	124	56 (45.2)	13.40 (6.90, N.A.)	120	63 (52.5)	4.73 (2.76, 13.77)	0.73 (0.50, 1.05) 0.0852	
>= 65 AND < 75	109	47 (43.1)	N.A. (6.54, N.A.)	86	54 (62.8)	2.10 (1.38, 4.11)	0.55 (0.37, 0.82) 0.0027	
>= 75 AND < 85	27	15 (55.6)	1.45 (0.62, N.A.)	20	12 (60.0)	3.02 (1.41, N.A.)	1.19 (0.56, 2.55) 0.6664	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 69 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.1429
< 75	233	103 (44.2)	N.A. (7.26, N.A.)	206	117 (56.8)	3.06 (2.14, 5.52)	0.64 (0.49, 0.84) 0.0012	
>= 75	27	15 (55.6)	1.45 (0.62, N.A.)	21	13 (61.9)	3.02 (1.45, N.A.)	1.16 (0.55, 2.43) 0.7199	
SEX								0.3799
MALE	190	83 (43.7)	N.A. (6.14, N.A.)	160	93 (58.1)	2.99 (2.10, 5.29)	0.65 (0.48, 0.88) 0.0048	
FEMALE	70	35 (50.0)	9.43 (3.45, N.A.)	67	37 (55.2)	3.25 (2.10, N.A.)	0.78 (0.49, 1.26) 0.3149	
RACE								0.7936
WHITE	232	107 (46.1)	14.52 (6.54, N.A.)	195	110 (56.4)	3.48 (2.20, 6.41)	0.72 (0.55, 0.94) 0.0160	
ASIAN	23	8 (34.8)	N.A. (0.66, N.A.)	22	11 (50.0)	3.25 (1.41, N.A.)	0.66 (0.27, 1.65) 0.3693	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.5892
EUROPE	157	77 (49.0)	9.43 (3.61, N.A.)	130	77 (59.2)	2.76 (2.10, 5.29)	0.72 (0.52, 0.99) 0.0415	
NORTH AMERICA	21	6 (28.6)	N.A. (1.38, N.A.)	21	13 (61.9)	4.73 (0.72, 15.05)	0.38 (0.14, 1.00) 0.0404	
REST OF THE WORLD	61	28 (45.9)	14.52 (5.91, N.A.)	54	29 (53.7)	4.11 (2.10, N.A.)	0.72 (0.42, 1.24) 0.2301	
ASIA	21	7 (33.3)	N.A. (0.66, N.A.)	22	11 (50.0)	3.25 (1.41, N.A.)	0.63 (0.24, 1.62) 0.3245	
BASELINE ECOG PS								0.6792
0	89	30 (33.7)	N.A. (14.52, N.A.)	75	33 (44.0)	13.77 (3.25, N.A.)	0.64 (0.39, 1.05) 0.0746	
>= 1	171	88 (51.5)	6.54 (2.10, N.A.)	152	97 (63.8)	2.20 (2.07, 3.09)	0.72 (0.54, 0.96) 0.0265	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 71 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.0172**
SQUAMOUS	80	40 (50.0)	2.20 (1.38, N.A.)	74	32 (43.2)	N.A. (2.14, N.A.)	1.25 (0.78, 2.00) 0.3472	
NON-SQUAMOUS	180	78 (43.3)	N.A. (7.23, N.A.)	153	98 (64.1)	2.83 (2.10, 3.91)	0.55 (0.40, 0.74) <0.0001	
SMOKING STATUS								0.6539
CURRENT/FORMER	227	104 (45.8)	N.A. (6.14, N.A.)	199	117 (58.8)	2.89 (2.10, 4.11)	0.69 (0.53, 0.90) 0.0054	
NEVER SMOKED	33	14 (42.4)	14.52 (6.90, N.A.)	28	13 (46.4)	6.74 (1.41, 13.77)	0.67 (0.31, 1.47) 0.3250	
DISEASE STAGE								0.2212
STAGE IV	241	106 (44.0)	N.A. (7.23, N.A.)	214	120 (56.1)	3.42 (2.76, 6.41)	0.69 (0.53, 0.91) 0.0066	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	12 (63.2)	2.20 (1.35, N.A.)	13	10 (76.9)	0.53 (0.26, 1.68)	0.40 (0.17, 0.98) 0.0345	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 72 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.4384
YES	44	19 (43.2)	N.A. (1.61, N.A.)	34	21 (61.8)	2.10 (1.45, 7.56)	0.53 (0.28, 1.00) 0.0479	
NO	216	99 (45.8)	13.40 (6.54, N.A.)	193	109 (56.5)	3.06 (2.20, 5.52)	0.72 (0.55, 0.95) 0.0187	
LIVER METASTASIS								0.0094**
YES	44	26 (59.1)	2.04 (0.92, N.A.)	57	28 (49.1)	6.74 (2.10, N.A.)	1.31 (0.77, 2.24) 0.3048	
NO	216	92 (42.6)	N.A. (9.43, N.A.)	170	102 (60.0)	2.83 (2.10, 4.73)	0.59 (0.44, 0.78) 0.0002	
BONE METASTASIS								0.6649
YES	72	29 (40.3)	N.A. (2.10, N.A.)	70	40 (57.1)	2.79 (2.04, 6.74)	0.65 (0.40, 1.06) 0.0792	
NO	188	89 (47.3)	13.40 (6.14, N.A.)	157	90 (57.3)	3.25 (2.17, 6.41)	0.70 (0.52, 0.95) 0.0198	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.0782
>= 10 MUT/MB	72	33 (45.8)	N.A. (1.68, N.A.)	53	34 (64.2)	2.07 (0.95, 3.52)	0.56 (0.35, 0.91) 0.0187	
< 10 MUT/MB	107	53 (49.5)	9.43 (3.81, N.A.)	93	49 (52.7)	4.11 (2.83, N.A.)	0.88 (0.59, 1.30) 0.5131	
TUMOR TISSUE TMB								0.2832
NOT EVALUABLE	81	32 (39.5)	N.A. (7.26, N.A.)	81	47 (58.0)	3.42 (2.10, 7.56)	0.56 (0.35, 0.88) 0.0113	
EVALUABLE	179	86 (48.0)	12.42 (3.81, N.A.)	146	83 (56.8)	3.02 (2.10, 5.29)	0.75 (0.55, 1.02) 0.0646	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.4722
>= 16 MUT/MB	77	34 (44.2)	N.A. (1.68, N.A.)	51	31 (60.8)	2.83 (1.45, 7.56)	0.61 (0.37, 1.00) 0.0479	
< 16 MUT/MB	126	58 (46.0)	13.40 (5.55, N.A.)	106	59 (55.7)	3.02 (2.17, N.A.)	0.72 (0.50, 1.04) 0.0811	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.8975
NOT EVALUABLE	57	26 (45.6)	9.95 (3.71, N.A.)	70	40 (57.1)	3.42 (2.07, 13.77)	0.70 (0.42, 1.15) 0.1514	
EVALUABLE	203	92 (45.3)	14.52 (6.60, N.A.)	157	90 (57.3)	3.02 (2.10, 5.52)	0.69 (0.51, 0.92) 0.0120	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.2141
>= 20 MUT/MB	58	22 (37.9)	N.A. (6.60, N.A.)	37	21 (56.8)	2.83 (1.38, N.A.)	0.50 (0.27, 0.92) 0.0233	
< 20 MUT/MB	143	68 (47.6)	12.42 (3.61, N.A.)	120	69 (57.5)	3.02 (2.10, 5.52)	0.75 (0.53, 1.05) 0.0937	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.7072
NOT EVALUABLE	59	28 (47.5)	9.95 (2.76, N.A.)	70	40 (57.1)	3.42 (2.07, 13.77)	0.74 (0.45, 1.20) 0.2169	
EVALUABLE	201	90 (44.8)	14.52 (6.90, N.A.)	157	90 (57.3)	3.02 (2.10, 5.52)	0.68 (0.50, 0.91) 0.0090	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.1752
< 1%	134	56 (41.8)	N.A. (7.26, N.A.)	125	73 (58.4)	2.79 (2.10, 5.52)	0.59 (0.41, 0.83) 0.0028	
>= 1%	126	62 (49.2)	9.95 (3.61, N.A.)	102	57 (55.9)	3.65 (2.17, 13.77)	0.81 (0.56, 1.17) 0.2567	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.0484**
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	40 (50.0)	2.20 (1.38, N.A.)	73	31 (42.5)	N.A. (2.14, N.A.)	1.27 (0.79, 2.03) 0.3210	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	56 (45.5)	13.40 (6.54, N.A.)	103	71 (68.9)	2.76 (2.10, 3.65)	0.53 (0.37, 0.75) 0.0003	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	22 (38.6)	N.A. (7.26, N.A.)	49	27 (55.1)	3.42 (2.07, N.A.)	0.57 (0.32, 1.01) 0.0512	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	87 (33.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	99 (43.6)	14.72 (4.86, N.A.)	0.69 (0.51, 0.92) 0.0109	
AGE CATEGORIZATION 1								0.6948
< 65	124	40 (32.3)	N.A. (N.A., N.A.)	120	48 (40.0)	15.05 (6.41, N.A.)	0.71 (0.46, 1.08) 0.1088	
>= 65	136	47 (34.6)	N.A. (N.A., N.A.)	107	51 (47.7)	5.65 (2.83, N.A.)	0.67 (0.45, 1.00) 0.0458	
AGE CATEGORIZATION 2								0.4955
< 65	124	40 (32.3)	N.A. (N.A., N.A.)	120	48 (40.0)	15.05 (6.41, N.A.)	0.71 (0.46, 1.08) 0.1088	
>= 65 AND < 75	109	35 (32.1)	N.A. (N.A., N.A.)	86	40 (46.5)	5.65 (2.14, N.A.)	0.60 (0.38, 0.95) 0.0283	
>= 75 AND < 85	27	12 (44.4)	N.A. (0.69, N.A.)	20	10 (50.0)	3.65 (1.41, N.A.)	1.02 (0.44, 2.36) 0.9756	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.3971
< 75	233	75 (32.2)	N.A. (N.A., N.A.)	206	88 (42.7)	14.72 (5.52, N.A.)	0.66 (0.48, 0.90) 0.0074	
>= 75	27	12 (44.4)	N.A. (0.69, N.A.)	21	11 (52.4)	3.52 (2.00, N.A.)	0.97 (0.43, 2.19) 0.9246	
SEX								0.9570
MALE	190	63 (33.2)	N.A. (N.A., N.A.)	160	69 (43.1)	14.72 (4.11, N.A.)	0.70 (0.50, 0.99) 0.0432	
FEMALE	70	24 (34.3)	N.A. (9.43, N.A.)	67	30 (44.8)	N.A. (2.79, N.A.)	0.65 (0.38, 1.13) 0.1220	
RACE								0.5514
WHITE	232	79 (34.1)	N.A. (N.A., N.A.)	195	82 (42.1)	14.72 (5.52, N.A.)	0.73 (0.54, 1.00) 0.0478	
ASIAN	23	6 (26.1)	N.A. (N.A., N.A.)	22	10 (45.5)	N.A. (1.64, N.A.)	0.55 (0.20, 1.53) 0.2483	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 78 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.9600
EUROPE	157	53 (33.8)	N.A. (N.A., N.A.)	130	56 (43.1)	14.72 (3.52, N.A.)	0.70 (0.48, 1.02) 0.0629	
NORTH AMERICA	21	6 (28.6)	N.A. (1.45, N.A.)	21	9 (42.9)	15.05 (2.00, N.A.)	0.58 (0.21, 1.64) 0.3013	
REST OF THE WORLD	61	22 (36.1)	N.A. (12.42, N.A.)	54	24 (44.4)	N.A. (3.48, N.A.)	0.71 (0.39, 1.29) 0.2519	
ASIA	21	6 (28.6)	N.A. (0.69, N.A.)	22	10 (45.5)	N.A. (1.64, N.A.)	0.62 (0.23, 1.71) 0.3535	
BASELINE ECOG PS								0.2666
0	89	17 (19.1)	N.A. (N.A., N.A.)	75	23 (30.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.27, 0.95) 0.0297	
>= 1	171	70 (40.9)	N.A. (6.90, N.A.)	152	76 (50.0)	5.52 (2.83, 15.05)	0.78 (0.56, 1.08) 0.1269	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 79 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.0004**
SQUAMOUS	80	34 (42.5)	N.A. (1.45, N.A.)	74	20 (27.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.70 (0.97, 2.96) 0.0616	
NON-SQUAMOUS	180	53 (29.4)	N.A. (N.A., N.A.)	153	79 (51.6)	5.09 (3.02, 15.05)	0.47 (0.33, 0.67) <0.0001	
SMOKING STATUS								0.2830
CURRENT/FORMER	227	76 (33.5)	N.A. (N.A., N.A.)	199	91 (45.7)	6.01 (3.65, N.A.)	0.66 (0.49, 0.90) 0.0076	
NEVER SMOKED	33	11 (33.3)	N.A. (6.90, N.A.)	28	8 (28.6)	N.A. (6.41, N.A.)	1.01 (0.40, 2.52) 0.9873	
DISEASE STAGE								0.7419
STAGE IV	241	76 (31.5)	N.A. (N.A., N.A.)	214	90 (42.1)	14.72 (5.52, N.A.)	0.68 (0.50, 0.92) 0.0123	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	11 (57.9)	6.54 (1.35, N.A.)	13	9 (69.2)	1.41 (0.53, N.A.)	0.57 (0.23, 1.43) 0.2172	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.2074
YES	44	13 (29.5)	N.A. (N.A., N.A.)	34	17 (50.0)	6.01 (1.64, N.A.)	0.44 (0.21, 0.91) 0.0231	
NO	216	74 (34.3)	N.A. (N.A., N.A.)	193	82 (42.5)	15.05 (5.09, N.A.)	0.75 (0.54, 1.03) 0.0705	
LIVER METASTASIS								0.0006**
YES	44	23 (52.3)	2.10 (1.38, N.A.)	57	19 (33.3)	N.A. (4.11, N.A.)	1.83 (1.00, 3.37) 0.0453	
NO	216	64 (29.6)	N.A. (N.A., N.A.)	170	80 (47.1)	6.01 (3.48, N.A.)	0.53 (0.38, 0.73) 0.0001	
BONE METASTASIS								0.8714
YES	72	23 (31.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	31 (44.3)	15.05 (2.83, N.A.)	0.68 (0.40, 1.17) 0.1615	
NO	188	64 (34.0)	N.A. (N.A., N.A.)	157	68 (43.3)	14.72 (4.76, N.A.)	0.69 (0.49, 0.97) 0.0336	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.1876
>= 10 MUT/MB	72	23 (31.9)	N.A. (N.A., N.A.)	53	25 (47.2)	5.65 (2.20, N.A.)	0.58 (0.33, 1.02) 0.0547	
< 10 MUT/MB	107	41 (38.3)	N.A. (9.43, N.A.)	93	39 (41.9)	15.05 (4.11, N.A.)	0.83 (0.53, 1.29) 0.3944	
TUMOR TISSUE TMB								0.4013
NOT EVALUABLE	81	23 (28.4)	N.A. (N.A., N.A.)	81	35 (43.2)	N.A. (2.79, N.A.)	0.63 (0.37, 1.08) 0.0870	
EVALUABLE	179	64 (35.8)	N.A. (13.40, N.A.)	146	64 (43.8)	14.72 (4.76, N.A.)	0.72 (0.51, 1.02) 0.0643	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.6411
>= 16 MUT/MB	77	26 (33.8)	N.A. (N.A., N.A.)	51	24 (47.1)	5.52 (2.10, N.A.)	0.65 (0.37, 1.14) 0.1265	
< 16 MUT/MB	126	43 (34.1)	N.A. (14.52, N.A.)	106	45 (42.5)	15.05 (4.11, N.A.)	0.70 (0.46, 1.08) 0.1016	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 82 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.9448
NOT EVALUABLE	57	18 (31.6)	N.A. (N.A., N.A.)	70	30 (42.9)	N.A. (3.42, N.A.)	0.68 (0.38, 1.23) 0.1945	
EVALUABLE	203	69 (34.0)	N.A. (N.A., N.A.)	157	69 (43.9)	14.72 (4.11, N.A.)	0.69 (0.49, 0.96) 0.0273	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.5371
>= 20 MUT/MB	58	17 (29.3)	N.A. (N.A., N.A.)	37	15 (40.5)	14.72 (2.10, N.A.)	0.63 (0.31, 1.26) 0.1836	
< 20 MUT/MB	143	52 (36.4)	N.A. (13.40, N.A.)	120	54 (45.0)	15.05 (3.91, N.A.)	0.73 (0.50, 1.07) 0.1056	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.8199
NOT EVALUABLE	59	18 (30.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	30 (42.9)	N.A. (3.42, N.A.)	0.65 (0.36, 1.17) 0.1482	
EVALUABLE	201	69 (34.3)	N.A. (N.A., N.A.)	157	69 (43.9)	14.72 (4.11, N.A.)	0.70 (0.50, 0.97) 0.0328	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 83 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.3823
< 1%	134	41 (30.6)	N.A. (N.A., N.A.)	125	55 (44.0)	14.72 (3.48, N.A.)	0.60 (0.40, 0.90) 0.0118	
>= 1%	126	46 (36.5)	N.A. (14.52, N.A.)	102	44 (43.1)	15.05 (3.65, N.A.)	0.80 (0.53, 1.21) 0.2882	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.0020**
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	34 (42.5)	N.A. (1.45, N.A.)	73	20 (27.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.67 (0.95, 2.92) 0.0702	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	41 (33.3)	N.A. (13.40, N.A.)	103	58 (56.3)	3.91 (2.76, 14.72)	0.48 (0.32, 0.72) 0.0003	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	12 (21.1)	N.A. (N.A., N.A.)	49	21 (42.9)	N.A. (2.89, N.A.)	0.43 (0.21, 0.88) 0.0178	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Thrombocytopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Thrombocytopenia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	15 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	26 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.26, 0.92) 0.0246	
AGE CATEGORIZATION 1								0.0545
< 65	124	9 (7.3)	N.A. (N.A., N.A.)	120	9 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.94 (0.37, 2.37) 0.8930	
>= 65	136	6 (4.4)	N.A. (N.A., N.A.)	107	17 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.27 (0.11, 0.68) 0.0029	
AGE CATEGORIZATION 2								0.0272**
< 65	124	9 (7.3)	N.A. (N.A., N.A.)	120	9 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.94 (0.37, 2.37) 0.8930	
>= 65 AND < 75	109	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	86	14 (16.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.02, 0.46) 0.0002	
>= 75 AND < 85	27	4 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	20	3 (15.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.11 (0.25, 4.97) 0.8961	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Thrombocytopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Thrombocytopenia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.1923
< 75	233	11 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	206	23 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.40 (0.20, 0.82) 0.0100	
>= 75	27	4 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.17 (0.26, 5.23) 0.8432	
SEX								0.0587
MALE	190	10 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	160	23 (14.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.17, 0.73) 0.0034	
FEMALE	70	5 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	67	3 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.63 (0.39, 6.83) 0.4985	
RACE								0.6673
WHITE	232	14 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	195	23 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.26, 0.97) 0.0354	
ASIAN	23	1 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.93 (0.06, 14.91) 0.9606	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 86 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Thrombocytopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Thrombocytopenia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.8131
EUROPE	157	9 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	130	15 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.21, 1.08) 0.0681	
NORTH AMERICA	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	5 (23.8)	N.A. (4.73, N.A.)	N.M.E. 0.0181	
REST OF THE WORLD	61	5 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	54	5 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.93 (0.27, 3.22) 0.9139	
ASIA	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.02 (0.06, 16.37) 0.9869	
BASELINE ECOG PS								0.3538
0	89	3 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	75	8 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.08, 1.10) 0.0522	
>= 1	171	12 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	152	18 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.60 (0.29, 1.24) 0.1620	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 87 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Thrombocytopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Thrombocytopenia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.8053
SQUAMOUS	80	5 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	74	10 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.44 (0.15, 1.29) 0.1246	
NON-SQUAMOUS	180	10 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	153	16 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.52 (0.24, 1.15) 0.1013	
SMOKING STATUS								0.9849
CURRENT/FORMER	227	14 (6.2)	N.A. (N.A., N.A.)	199	26 (13.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.24, 0.87) 0.0147	
NEVER SMOKED	33	1 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	28	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3570	
DISEASE STAGE								0.2685
STAGE IV	241	14 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	214	22 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.28, 1.08) 0.0790	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	1 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	13	4 (30.8)	N.A. (2.30, N.A.)	0.15 (0.02, 1.37) 0.0524	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Thrombocytopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Thrombocytopenia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.2995
YES	44	2 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	34	6 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.04, 1.08) 0.0407	
NO	216	13 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	193	20 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.58 (0.29, 1.16) 0.1176	
LIVER METASTASIS								0.0987
YES	44	3 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.93 (0.32, 11.53) 0.4648	
NO	216	12 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	170	24 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.38 (0.19, 0.76) 0.0047	
BONE METASTASIS								0.0678
YES	72	7 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	70	6 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.16 (0.39, 3.44) 0.7963	
NO	188	8 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	157	20 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.14, 0.72) 0.0039	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Thrombocytopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Thrombocytopenia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.5954
>= 10 MUT/MB	72	4 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	53	8 (15.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.10, 1.09) 0.0551	
< 10 MUT/MB	107	7 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	93	12 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.19, 1.25) 0.1275	
TUMOR TISSUE TMB								0.5413
NOT EVALUABLE	81	4 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	81	6 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.68 (0.19, 2.41) 0.5490	
EVALUABLE	179	11 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	146	20 (13.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.20, 0.89) 0.0189	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.9268
>= 16 MUT/MB	77	5 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	51	8 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.13, 1.20) 0.0895	
< 16 MUT/MB	126	5 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	106	10 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.14, 1.21) 0.0965	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Thrombocytopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Thrombocytopenia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.3997
NOT EVALUABLE	57	5 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	8 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.74 (0.24, 2.27) 0.6020	
EVALUABLE	203	10 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	157	18 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.19, 0.91) 0.0229	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.5511
>= 20 MUT/MB	58	3 (5.2)	N.A. (N.A., N.A.)	37	6 (16.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.07, 1.19) 0.0685	
< 20 MUT/MB	143	7 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	120	12 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.19, 1.24) 0.1228	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.4395
NOT EVALUABLE	59	5 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	8 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.72 (0.23, 2.19) 0.5563	
EVALUABLE	201	10 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	157	18 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.20, 0.92) 0.0248	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Thrombocytopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Thrombocytopenia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.0772
< 1%	134	5 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	125	17 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.10, 0.72) 0.0049	
>= 1%	126	10 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	9 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.89 (0.36, 2.19) 0.8004	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.9333
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	5 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	73	10 (13.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.15, 1.27) 0.1169	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	8 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	103	12 (11.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.22, 1.34) 0.1777	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	49	4 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.08, 2.36) 0.3182	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	28 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	4 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	5.02 (1.75, 14.40) 0.0009	
AGE CATEGORIZATION 1								0.2041
< 65	124	16 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	120	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	11.54 (1.52, 87.62) 0.0029	
>= 65	136	12 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	107	3 (2.8)	N.A. (14.98, N.A.)	2.69 (0.75, 9.65) 0.1138	
AGE CATEGORIZATION 2								0.4303
< 65	124	16 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	120	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	11.54 (1.52, 87.62) 0.0029	
>= 65 AND < 75	109	10 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	86	2 (2.3)	N.A. (14.98, N.A.)	3.01 (0.65, 13.98) 0.1406	
>= 75 AND < 85	27	2 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	20	1 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.69 (0.15, 18.65) 0.6646	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.4210
< 75	233	26 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	206	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.91 (1.78, 19.65) 0.0011	
>= 75	27	2 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.78 (0.16, 19.60) 0.6344	
SEX								0.5323
MALE	190	20 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	160	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	6.53 (1.51, 28.18) 0.0039	
FEMALE	70	8 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	67	2 (3.0)	N.A. (14.98, N.A.)	3.56 (0.75, 16.84) 0.0873	
RACE								0.3584
WHITE	232	25 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	195	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	8.56 (2.02, 36.31) 0.0005	
ASIAN	23	3 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	22	1 (4.5)	14.98 (N.A., N.A.)	2.50 (0.26, 24.37) 0.4157	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 94 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.7109
EUROPE	157	17 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	130	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	10.88 (1.44, 82.14) 0.0039	
NORTH AMERICA	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3297	
REST OF THE WORLD	61	9 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	54	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	7.10 (0.89, 56.67) 0.0320	
ASIA	21	2 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	22	1 (4.5)	14.98 (N.A., N.A.)	1.62 (0.14, 18.31) 0.6949	
BASELINE ECOG PS								0.1020
0	89	9 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	75	3 (4.0)	N.A. (14.98, N.A.)	2.07 (0.56, 7.73) 0.2674	
>= 1	171	19 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	13.89 (1.85, >99.99) 0.0008	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 95 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.9456
SQUAMOUS	80	9 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.62 (0.68, 46.65) 0.0712	
NON-SQUAMOUS	180	19 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	153	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.85 (1.43, 16.43) 0.0050	
SMOKING STATUS								0.3069
CURRENT/FORMER	227	26 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	199	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	6.33 (1.91, 21.04) 0.0006	
NEVER SMOKED	33	2 (6.1)	N.A. (12.02, N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.34 (0.12, 14.96) 0.8114	
DISEASE STAGE								0.9895
STAGE IV	241	26 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	214	4 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.94 (1.72, 14.22) 0.0010	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	2 (10.5)	N.A. (9.69, N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.7237	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 96 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.5720
YES	44	5 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	34	1 (2.9)	N.A. (14.98, N.A.)	2.74 (0.32, 23.67) 0.3397	
NO	216	23 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	193	3 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	5.85 (1.75, 19.61) 0.0012	
LIVER METASTASIS								0.5791
YES	44	2 (4.5)	N.A. (11.93, N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (14.98, N.A.)	3.59 (0.30, 42.64) 0.2834	
NO	216	26 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	170	3 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	5.72 (1.72, 19.03) 0.0013	
BONE METASTASIS								0.7028
YES	72	8 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.08 (0.88, 56.96) 0.0324	
NO	188	20 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.42 (1.30, 14.97) 0.0093	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.6533
>= 10 MUT/MB	72	7 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.97 (0.48, 32.65) 0.1662	
< 10 MUT/MB	107	10 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	93	1 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	7.96 (1.02, 62.41) 0.0191	
TUMOR TISSUE TMB								0.7676
NOT EVALUABLE	81	11 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	81	2 (2.5)	N.A. (14.98, N.A.)	4.20 (0.92, 19.25) 0.0457	
EVALUABLE	179	17 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	146	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.94 (1.37, 25.81) 0.0070	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.2452
>= 16 MUT/MB	77	8 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	51	2 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.65 (0.34, 8.08) 0.5315	
< 16 MUT/MB	126	13 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	106	1 (0.9)	N.A. (14.98, N.A.)	8.98 (1.17, 69.14) 0.0110	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.6171
NOT EVALUABLE	57	7 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	8.00 (0.98, 65.23) 0.0210	
EVALUABLE	203	21 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.09 (1.21, 13.85) 0.0144	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.1586
>= 20 MUT/MB	58	7 (12.1)	N.A. (15.61, N.A.)	37	2 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.40 (0.28, 7.00) 0.6844	
< 20 MUT/MB	143	14 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	120	1 (0.8)	N.A. (14.98, N.A.)	9.44 (1.23, 72.36) 0.0086	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.6406
NOT EVALUABLE	59	7 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.71 (0.95, 62.81) 0.0243	
EVALUABLE	201	21 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.13 (1.22, 13.99) 0.0136	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.2297
< 1%	134	15 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	125	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	12.39 (1.63, 94.04) 0.0018	
>= 1%	126	13 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	102	3 (2.9)	N.A. (14.98, N.A.)	2.55 (0.71, 9.10) 0.1366	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.2005
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	9 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	73	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.53 (0.67, 45.95) 0.0743	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	16 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	103	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	12.22 (1.62, 92.18) 0.0019	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	49	2 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.17 (0.19, 7.06) 0.8632	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Amylase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Amylase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	25 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	6 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.00 (1.22, 7.37) 0.0118	
AGE CATEGORIZATION 1								0.1235
< 65	124	16 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	120	2 (1.7)	N.A. (N.A., N.A.)	6.36 (1.45, 27.84) 0.0049	
>= 65	136	9 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	107	4 (3.7)	N.A. (14.98, N.A.)	1.46 (0.44, 4.81) 0.5352	
AGE CATEGORIZATION 2								0.2769
< 65	124	16 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	120	2 (1.7)	N.A. (N.A., N.A.)	6.36 (1.45, 27.84) 0.0049	
>= 65 AND < 75	109	9 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	86	4 (4.7)	N.A. (13.96, N.A.)	1.39 (0.42, 4.59) 0.5931	
>= 75 AND < 85	27	0	N.A. (N.A., N.A.)	20	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 101 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Amylase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Amylase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.9996
< 75	233	25 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	206	6 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.96 (1.21, 7.28) 0.0131	
>= 75	27	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
SEX								0.4770
MALE	190	18 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	160	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.04 (1.18, 13.85) 0.0165	
FEMALE	70	7 (10.0)	N.A. (16.99, N.A.)	67	3 (4.5)	N.A. (14.98, N.A.)	2.03 (0.52, 7.89) 0.2970	
RACE								0.8997
WHITE	232	21 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	195	5 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.87 (1.07, 7.68) 0.0279	
ASIAN	23	4 (17.4)	N.A. (N.A., N.A.)	22	1 (4.5)	14.98 (N.A., N.A.)	3.54 (0.39, 32.00) 0.2304	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Amylase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Amylase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.9919
EUROPE	157	14 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	130	5 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.83 (0.65, 5.13) 0.2444	
NORTH AMERICA	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
REST OF THE WORLD	61	8 (13.1)	N.A. (N.A., N.A.)	54	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0152	
ASIA	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	22	1 (4.5)	14.98 (N.A., N.A.)	2.72 (0.28, 26.66) 0.3707	
BASELINE ECOG PS								0.5345
0	89	6 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	75	2 (2.7)	N.A. (14.98, N.A.)	2.25 (0.45, 11.18) 0.3097	
>= 1	171	19 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	152	4 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.44 (1.16, 10.21) 0.0182	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 103 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Amylase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Amylase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.9899
SQUAMOUS	80	5 (6.3)	N.A. (16.99, N.A.)	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3355	
NON-SQUAMOUS	180	20 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	153	6 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.69 (1.08, 6.71) 0.0271	
SMOKING STATUS								0.8521
CURRENT/FORMER	227	22 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	199	5 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.06 (1.15, 8.15) 0.0188	
NEVER SMOKED	33	3 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.62 (0.27, 25.17) 0.3866	
DISEASE STAGE								0.9889
STAGE IV	241	23 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	214	6 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.95 (1.20, 7.29) 0.0139	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	2 (10.5)	N.A. (9.69, N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.7237	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Amylase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Amylase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.5670
YES	44	8 (18.2)	N.A. (15.70, N.A.)	34	1 (2.9)	N.A. (14.98, N.A.)	4.65 (0.58, 37.45) 0.1120	
NO	216	17 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	193	5 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.60 (0.95, 7.10) 0.0538	
LIVER METASTASIS								0.1846
YES	44	1 (2.3)	N.A. (11.93, N.A.)	57	2 (3.5)	N.A. (14.98, N.A.)	0.81 (0.07, 9.50) 0.8680	
NO	216	24 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	170	4 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.01 (1.38, 11.63) 0.0059	
BONE METASTASIS								0.7853
YES	72	6 (8.3)	N.A. (15.70, N.A.)	70	2 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.15 (0.42, 10.89) 0.3432	
NO	188	19 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	157	4 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.38 (1.14, 10.01) 0.0195	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Amylase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Amylase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.4799
>= 10 MUT/MB	72	8 (11.1)	N.A. (16.99, N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.22 (0.52, 34.18) 0.1430	
< 10 MUT/MB	107	10 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	93	4 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.95 (0.61, 6.25) 0.2552	
TUMOR TISSUE TMB								0.5158
NOT EVALUABLE	81	7 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	81	1 (1.2)	N.A. (14.98, N.A.)	5.93 (0.72, 48.80) 0.0612	
EVALUABLE	179	18 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	146	5 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.44 (0.90, 6.61) 0.0707	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.2622
>= 16 MUT/MB	77	5 (6.5)	N.A. (16.99, N.A.)	51	2 (3.9)	N.A. (13.96, N.A.)	0.83 (0.15, 4.53) 0.8294	
< 16 MUT/MB	126	12 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	106	2 (1.9)	N.A. (14.98, N.A.)	4.20 (0.93, 18.95) 0.0425	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Amylase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Amylase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.5827
NOT EVALUABLE	57	8 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	70	2 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.75 (1.01, 22.37) 0.0299	
EVALUABLE	203	17 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	4 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.42 (0.80, 7.30) 0.1047	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.8406
>= 20 MUT/MB	58	5 (8.6)	N.A. (16.99, N.A.)	37	1 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.65 (0.18, 14.82) 0.6529	
< 20 MUT/MB	143	12 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	120	3 (2.5)	N.A. (14.98, N.A.)	2.67 (0.74, 9.58) 0.1187	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.6108
NOT EVALUABLE	59	8 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	70	2 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.58 (0.97, 21.57) 0.0348	
EVALUABLE	201	17 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	157	4 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.45 (0.81, 7.37) 0.1010	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Amylase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Amylase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.4160
< 1%	134	12 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	125	2 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	4.91 (1.10, 22.02) 0.0214	
>= 1%	126	13 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	102	4 (3.9)	N.A. (13.96, N.A.)	1.96 (0.63, 6.14) 0.2382	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.1123
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	5 (6.3)	N.A. (16.99, N.A.)	73	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3393	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	16 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	103	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.54 (1.50, 28.45) 0.0039	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	4 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	49	4 (8.2)	N.A. (13.96, N.A.)	0.80 (0.20, 3.24) 0.7593	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Aspartate Aminotransferase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Aspartate Aminotransferase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	21 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	7 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.34 (0.99, 5.53) 0.0463	
AGE CATEGORIZATION 1								0.7242
< 65	124	10 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	120	3 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.84 (0.77, 10.38) 0.1005	
>= 65	136	11 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	107	4 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.95 (0.61, 6.17) 0.2489	
AGE CATEGORIZATION 2								0.8715
< 65	124	10 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	120	3 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.84 (0.77, 10.38) 0.1005	
>= 65 AND < 75	109	10 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	86	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.67 (0.52, 5.40) 0.3843	
>= 75 AND < 85	27	1 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	20	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3613	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Aspartate Aminotransferase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Aspartate Aminotransferase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.9899
< 75	233	20 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	206	7 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.21 (0.93, 5.26) 0.0659	
>= 75	27	1 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3384	
SEX								0.1640
MALE	190	11 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	160	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	8.43 (1.08, 65.50) 0.0147	
FEMALE	70	10 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	67	6 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.54 (0.56, 4.25) 0.4029	
RACE								0.8021
WHITE	232	19 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	195	6 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.34 (0.93, 5.89) 0.0634	
ASIAN	23	2 (8.7)	N.A. (N.A., N.A.)	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.82 (0.16, 20.04) 0.6209	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Aspartate Aminotransferase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Aspartate Aminotransferase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.9575
EUROPE	157	13 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	130	4 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.25 (0.73, 6.95) 0.1493	
NORTH AMERICA	21	4 (19.0)	N.A. (N.A., N.A.)	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.31 (0.48, 38.61) 0.1538	
REST OF THE WORLD	61	2 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	54	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.37 (0.12, 15.91) 0.8012	
ASIA	21	2 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.01 (0.18, 22.13) 0.5620	
BASELINE ECOG PS								0.5482
0	89	6 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	75	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.42 (0.53, 36.88) 0.1330	
>= 1	171	15 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	152	6 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.03 (0.78, 5.26) 0.1387	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Aspartate Aminotransferase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Aspartate Aminotransferase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.9887
SQUAMOUS	80	8 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0296	
NON-SQUAMOUS	180	13 (7.2)	N.A. (N.A., N.A.)	153	7 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.54 (0.61, 3.85) 0.3579	
SMOKING STATUS								0.6477
CURRENT/FORMER	227	17 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	199	6 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.09 (0.82, 5.35) 0.1153	
NEVER SMOKED	33	4 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.71 (0.41, 33.23) 0.2088	
DISEASE STAGE								0.9885
STAGE IV	241	20 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	214	7 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.32 (0.98, 5.51) 0.0496	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	1 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.6310	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 112 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Aspartate Aminotransferase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Aspartate Aminotransferase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.6280
YES	44	5 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	34	2 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.78 (0.35, 9.19) 0.4851	
NO	216	16 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	193	5 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.47 (0.90, 6.79) 0.0705	
LIVER METASTASIS								0.9301
YES	44	4 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.53 (0.46, 13.82) 0.2672	
NO	216	17 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	170	5 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.38 (0.87, 6.50) 0.0813	
BONE METASTASIS								0.1849
YES	72	5 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	4 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.18 (0.32, 4.39) 0.8083	
NO	188	16 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.86 (1.12, 13.33) 0.0216	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Aspartate Aminotransferase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Aspartate Aminotransferase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.9717
>= 10 MUT/MB	72	9 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	53	3 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.73 (0.46, 6.47) 0.4114	
< 10 MUT/MB	107	9 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	93	4 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.92 (0.59, 6.24) 0.2723	
TUMOR TISSUE TMB								0.9884
NOT EVALUABLE	81	3 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	81	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1052	
EVALUABLE	179	18 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	146	7 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.90 (0.79, 4.57) 0.1437	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.9831
>= 16 MUT/MB	77	9 (11.7)	N.A. (N.A., N.A.)	51	3 (5.9)	N.A. (10.35, N.A.)	1.46 (0.38, 5.57) 0.5752	
< 16 MUT/MB	126	7 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	106	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.83 (0.47, 7.07) 0.3763	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Aspartate Aminotransferase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Aspartate Aminotransferase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.3219
NOT EVALUABLE	57	5 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.93 (0.69, 50.86) 0.0650	
EVALUABLE	203	16 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	157	6 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.75 (0.68, 4.51) 0.2417	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.6220
>= 20 MUT/MB	58	5 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	37	2 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.15 (0.21, 6.17) 0.8712	
< 20 MUT/MB	143	11 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	120	4 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.04 (0.64, 6.45) 0.2167	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.3415
NOT EVALUABLE	59	5 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.69 (0.66, 48.83) 0.0730	
EVALUABLE	201	16 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	157	6 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.77 (0.69, 4.56) 0.2326	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 115 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Aspartate Aminotransferase Increased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Aspartate Aminotransferase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.1076
< 1%	134	10 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	125	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	8.97 (1.15, 70.16) 0.0113	
>= 1%	126	11 (8.7)	N.A. (N.A., N.A.)	102	6 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.20 (0.44, 3.29) 0.7275	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.1682
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	8 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	73	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0309	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	11 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	103	3 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.08 (0.86, 11.07) 0.0688	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	49	4 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.07, 2.05) 0.2371	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	63 (24.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	10 (4.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.14 (2.63, 10.04) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 1								0.0245**
< 65	124	27 (21.8)	N.A. (N.A., N.A.)	120	9 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.58 (1.21, 5.49) 0.0110	
>= 65	136	36 (26.5)	N.A. (13.40, N.A.)	107	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	27.94 (3.83, >99.99) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 2								0.1303
< 65	124	27 (21.8)	N.A. (N.A., N.A.)	120	9 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.58 (1.21, 5.49) 0.0110	
>= 65 AND < 75	109	30 (27.5)	N.A. (13.40, N.A.)	86	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	22.00 (2.99, >99.99) <0.0001	
>= 75 AND < 85	27	6 (22.2)	N.A. (7.13, N.A.)	20	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0127	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 117 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.9837
< 75	233	57 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	206	10 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.59 (2.34, 9.01) <0.0001	
>= 75	27	6 (22.2)	N.A. (7.13, N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0117	
SEX								0.4868
MALE	190	42 (22.1)	N.A. (N.A., N.A.)	160	5 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	6.42 (2.53, 16.27) <0.0001	
FEMALE	70	21 (30.0)	N.A. (11.93, N.A.)	67	5 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.96 (1.49, 10.51) 0.0028	
RACE								0.9839
WHITE	232	57 (24.6)	N.A. (N.A., N.A.)	195	10 (5.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.44 (2.27, 8.72) <0.0001	
ASIAN	23	6 (26.1)	N.A. (5.85, N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0174	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 118 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.8710
EUROPE	157	38 (24.2)	N.A. (N.A., N.A.)	130	5 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	5.81 (2.28, 14.79) <0.0001	
NORTH AMERICA	21	8 (38.1)	9.46 (5.03, N.A.)	21	2 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.30 (0.69, 15.70) 0.1098	
REST OF THE WORLD	61	11 (18.0)	N.A. (N.A., N.A.)	54	3 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.23 (0.90, 11.62) 0.0569	
ASIA	21	6 (28.6)	N.A. (5.85, N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0117	
BASELINE ECOG PS								0.1282
0	89	30 (33.7)	N.A. (13.40, N.A.)	75	2 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	12.13 (2.90, 50.79) <0.0001	
>= 1	171	33 (19.3)	N.A. (N.A., N.A.)	152	8 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	3.33 (1.53, 7.25) 0.0013	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 119 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.4394
SQUAMOUS	80	22 (27.5)	N.A. (11.93, N.A.)	74	2 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	7.81 (1.80, 33.94) 0.0012	
NON-SQUAMOUS	180	41 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	153	8 (5.2)	N.A. (N.A., N.A.)	4.34 (2.03, 9.26) <0.0001	
SMOKING STATUS								0.6408
CURRENT/FORMER	227	55 (24.2)	N.A. (N.A., N.A.)	199	8 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	5.48 (2.61, 11.54) <0.0001	
NEVER SMOKED	33	8 (24.2)	N.A. (8.84, N.A.)	28	2 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	3.51 (0.75, 16.56) 0.0901	
DISEASE STAGE								0.9833
STAGE IV	241	60 (24.9)	N.A. (N.A., N.A.)	214	10 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	5.10 (2.61, 9.98) <0.0001	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	3 (15.8)	N.A. (11.93, N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.4008	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 120 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.0053**
YES	44	7 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	34	4 (11.8)	N.A. (9.46, N.A.)	0.98 (0.28, 3.40) 0.9790	
NO	216	56 (25.9)	N.A. (N.A., N.A.)	193	6 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	8.19 (3.52, 19.04) <0.0001	
LIVER METASTASIS								0.3847
YES	44	4 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.15 (0.39, 11.80) 0.3670	
NO	216	59 (27.3)	N.A. (N.A., N.A.)	170	8 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	5.59 (2.67, 11.72) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.6430
YES	72	13 (18.1)	N.A. (N.A., N.A.)	70	3 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.03 (1.14, 14.18) 0.0190	
NO	188	50 (26.6)	N.A. (N.A., N.A.)	157	7 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.59 (2.53, 12.34) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 121 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.3369
>= 10 MUT/MB	72	16 (22.2)	N.A. (12.62, N.A.)	53	3 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.12 (0.90, 10.77) 0.0586	
< 10 MUT/MB	107	32 (29.9)	N.A. (13.40, N.A.)	93	4 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	7.17 (2.53, 20.30) <0.0001	
TUMOR TISSUE TMB								0.8364
NOT EVALUABLE	81	15 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	81	3 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	4.49 (1.29, 15.57) 0.0097	
EVALUABLE	179	48 (26.8)	N.A. (13.70, N.A.)	146	7 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	5.29 (2.39, 11.71) <0.0001	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.6680
>= 16 MUT/MB	77	18 (23.4)	N.A. (12.62, N.A.)	51	3 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.14 (0.91, 10.79) 0.0563	
< 16 MUT/MB	126	30 (23.8)	N.A. (N.A., N.A.)	106	5 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	4.83 (1.87, 12.46) 0.0003	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.3760
NOT EVALUABLE	57	15 (26.3)	N.A. (13.40, N.A.)	70	2 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	8.77 (2.00, 38.44) 0.0005	
EVALUABLE	203	48 (23.6)	N.A. (N.A., N.A.)	157	8 (5.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.23 (2.00, 8.97) <0.0001	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.3428
>= 20 MUT/MB	58	15 (25.9)	N.A. (12.62, N.A.)	37	3 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.33 (0.66, 8.22) 0.1747	
< 20 MUT/MB	143	33 (23.1)	N.A. (N.A., N.A.)	120	5 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.37 (2.09, 13.78) <0.0001	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.4079
NOT EVALUABLE	59	15 (25.4)	N.A. (13.70, N.A.)	70	2 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	8.45 (1.93, 37.04) 0.0007	
EVALUABLE	201	48 (23.9)	N.A. (N.A., N.A.)	157	8 (5.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.28 (2.02, 9.07) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 123 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.2855
< 1%	134	39 (29.1)	N.A. (12.62, N.A.)	125	5 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	7.01 (2.76, 17.79) <0.0001	
>= 1%	126	24 (19.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	5 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.61 (1.37, 9.50) 0.0053	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.4043
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	22 (27.5)	N.A. (11.93, N.A.)	73	2 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	7.68 (1.77, 33.38) 0.0013	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	26 (21.1)	N.A. (N.A., N.A.)	103	8 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.62 (1.19, 5.79) 0.0132	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	15 (26.3)	N.A. (13.70, N.A.)	49	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	42 (16.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	7 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.79 (2.15, 10.68) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 1								0.1289
< 65	124	21 (16.9)	N.A. (N.A., N.A.)	120	6 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.06 (1.23, 7.58) 0.0112	
>= 65	136	21 (15.4)	N.A. (N.A., N.A.)	107	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	15.00 (2.01, >99.99) 0.0004	
AGE CATEGORIZATION 2								0.4534
< 65	124	21 (16.9)	N.A. (N.A., N.A.)	120	6 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.06 (1.23, 7.58) 0.0112	
>= 65 AND < 75	109	17 (15.6)	N.A. (N.A., N.A.)	86	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	11.36 (1.50, 85.76) 0.0030	
>= 75 AND < 85	27	4 (14.8)	N.A. (7.13, N.A.)	20	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0422	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.9866
< 75	233	38 (16.3)	N.A. (N.A., N.A.)	206	7 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.28 (1.91, 9.61) 0.0001	
>= 75	27	4 (14.8)	N.A. (7.13, N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0397	
SEX								0.2768
MALE	190	29 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	160	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	7.30 (2.22, 24.03) 0.0001	
FEMALE	70	13 (18.6)	N.A. (N.A., N.A.)	67	4 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.92 (0.95, 8.97) 0.0496	
RACE								0.9877
WHITE	232	40 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	195	7 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	4.38 (1.96, 9.80) <0.0001	
ASIAN	23	2 (8.7)	N.A. (N.A., N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1682	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.9646
EUROPE	157	25 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	130	4 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.49 (1.56, 12.95) 0.0023	
NORTH AMERICA	21	5 (23.8)	N.A. (5.03, N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0378	
REST OF THE WORLD	61	10 (16.4)	N.A. (N.A., N.A.)	54	3 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.03 (0.83, 11.02) 0.0773	
ASIA	21	2 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1451	
BASELINE ECOG PS								0.9837
0	89	19 (21.3)	N.A. (N.A., N.A.)	75	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0001	
>= 1	171	23 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	152	7 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.63 (1.12, 6.15) 0.0209	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 127 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.1908
SQUAMOUS	80	18 (22.5)	N.A. (N.A., N.A.)	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	14.42 (1.91, >99.99) 0.0006	
NON-SQUAMOUS	180	24 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	153	6 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.22 (1.31, 7.88) 0.0068	
SMOKING STATUS								0.6165
CURRENT/FORMER	227	39 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	199	6 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	5.04 (2.13, 11.94) <0.0001	
NEVER SMOKED	33	3 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.66 (0.28, 25.59) 0.3793	
DISEASE STAGE								0.9860
STAGE IV	241	40 (16.6)	N.A. (N.A., N.A.)	214	7 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.72 (2.11, 10.54) <0.0001	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	2 (10.5)	N.A. (12.62, N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.4070	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 128 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.0060**
YES	44	3 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	34	3 (8.8)	N.A. (9.46, N.A.)	0.56 (0.11, 2.85) 0.4781	
NO	216	39 (18.1)	N.A. (N.A., N.A.)	193	4 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	8.30 (2.96, 23.27) <0.0001	
LIVER METASTASIS								0.8509
YES	44	3 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.29 (0.34, 31.76) 0.2764	
NO	216	39 (18.1)	N.A. (N.A., N.A.)	170	6 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	4.79 (2.02, 11.33) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.5622
YES	72	7 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	70	2 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.09 (0.64, 14.97) 0.1407	
NO	188	35 (18.6)	N.A. (N.A., N.A.)	157	5 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.38 (2.10, 13.75) <0.0001	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.0822
>= 10 MUT/MB	72	9 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	53	3 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.69 (0.45, 6.32) 0.4290	
< 10 MUT/MB	107	22 (20.6)	N.A. (N.A., N.A.)	93	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	9.41 (2.21, 40.06) 0.0002	
TUMOR TISSUE TMB								0.9052
NOT EVALUABLE	81	11 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	81	2 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.18 (1.14, 23.49) 0.0176	
EVALUABLE	179	31 (17.3)	N.A. (N.A., N.A.)	146	5 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.54 (1.76, 11.71) 0.0006	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.8746
>= 16 MUT/MB	77	14 (18.2)	N.A. (N.A., N.A.)	51	2 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.86 (0.87, 17.12) 0.0563	
< 16 MUT/MB	126	18 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	106	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.80 (1.41, 16.31) 0.0055	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.7799
NOT EVALUABLE	57	10 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	2 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	5.39 (1.18, 24.71) 0.0152	
EVALUABLE	203	32 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	157	5 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	4.53 (1.76, 11.66) 0.0006	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.4870
>= 20 MUT/MB	58	11 (19.0)	N.A. (N.A., N.A.)	37	2 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.78 (0.61, 12.66) 0.1687	
< 20 MUT/MB	143	21 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	120	3 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.61 (1.67, 18.84) 0.0017	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.8210
NOT EVALUABLE	59	10 (16.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	2 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	5.21 (1.14, 23.86) 0.0178	
EVALUABLE	201	32 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	157	5 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	4.59 (1.78, 11.80) 0.0005	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.3867
< 1%	134	29 (21.6)	N.A. (N.A., N.A.)	125	4 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	6.35 (2.23, 18.10) <0.0001	
>= 1%	126	13 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	102	3 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.12 (0.88, 11.01) 0.0625	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.2457
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	18 (22.5)	N.A. (N.A., N.A.)	73	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	14.16 (1.87, >99.99) 0.0007	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	16 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	103	6 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.06 (0.80, 5.26) 0.1238	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	8 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	49	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0094	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hyperthyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hyperthyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	23 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	2 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	9.95 (2.34, 42.25) 0.0001	
AGE CATEGORIZATION 1								0.9875
< 65	124	12 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	120	2 (1.7)	N.A. (N.A., N.A.)	5.54 (1.24, 24.81) 0.0118	
>= 65	136	11 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	107	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0029	
AGE CATEGORIZATION 2								0.9999
< 65	124	12 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	120	2 (1.7)	N.A. (N.A., N.A.)	5.54 (1.24, 24.81) 0.0118	
>= 65 AND < 75	109	9 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	86	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0070	
>= 75 AND < 85	27	2 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	20	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2056	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 133 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hyperthyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hyperthyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.9917
< 75	233	21 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	206	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	9.17 (2.15, 39.14) 0.0003	
>= 75	27	2 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2002	
SEX								0.6599
MALE	190	16 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	160	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	13.00 (1.72, 98.12) 0.0013	
FEMALE	70	7 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	67	1 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	6.87 (0.85, 55.87) 0.0361	
RACE								0.9912
WHITE	232	20 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	195	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	8.48 (1.98, 36.31) 0.0005	
ASIAN	23	3 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1134	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hyperthyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hyperthyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.4638
EUROPE	157	18 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	130	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	14.86 (1.98, >99.99) 0.0005	
NORTH AMERICA	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3049	
REST OF THE WORLD	61	1 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	54	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.94 (0.06, 15.00) 0.9639	
ASIA	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0935	
BASELINE ECOG PS								0.8911
0	89	11 (12.4)	N.A. (N.A., N.A.)	75	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	8.84 (1.14, 68.53) 0.0117	
>= 1	171	12 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	10.89 (1.41, 83.88) 0.0041	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 135 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hyperthyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hyperthyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.9901
SQUAMOUS	80	8 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0164	
NON-SQUAMOUS	180	15 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	153	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	6.55 (1.50, 28.63) 0.0040	
SMOKING STATUS								0.9899
CURRENT/FORMER	227	19 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	199	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	8.13 (1.89, 34.93) 0.0008	
NEVER SMOKED	33	4 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0592	
DISEASE STAGE								0.9909
STAGE IV	241	22 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	214	2 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	9.72 (2.28, 41.38) 0.0002	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	1 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.4008	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hyperthyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hyperthyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.0501
YES	44	1 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	34	1 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.71 (0.04, 11.39) 0.8098	
NO	216	22 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	193	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	20.02 (2.70, >99.99) <0.0001	
LIVER METASTASIS								0.9991
YES	44	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
NO	216	23 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	170	2 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	9.15 (2.15, 38.83) 0.0003	
BONE METASTASIS								0.4435
YES	72	5 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.86 (0.57, 41.60) 0.1099	
NO	188	18 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	157	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	14.92 (1.99, >99.99) 0.0005	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hyperthyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hyperthyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.4709
>= 10 MUT/MB	72	5 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.64 (0.43, 31.14) 0.2070	
< 10 MUT/MB	107	12 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	93	1 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	10.91 (1.42, 83.91) 0.0039	
TUMOR TISSUE TMB								0.9894
NOT EVALUABLE	81	6 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	81	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0257	
EVALUABLE	179	17 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	146	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.09 (1.64, 30.69) 0.0022	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.9918
>= 16 MUT/MB	77	6 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0400	
< 16 MUT/MB	126	10 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	8.22 (1.05, 64.30) 0.0164	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 138 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hyperthyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hyperthyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.8007
NOT EVALUABLE	57	7 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	8.24 (1.01, 67.10) 0.0185	
EVALUABLE	203	16 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	157	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	12.48 (1.66, 94.10) 0.0016	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.9932
>= 20 MUT/MB	58	6 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	37	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0452	
< 20 MUT/MB	143	10 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	120	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	8.35 (1.07, 65.26) 0.0154	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.7759
NOT EVALUABLE	59	7 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.94 (0.98, 64.64) 0.0215	
EVALUABLE	201	16 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	157	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	12.62 (1.67, 95.13) 0.0015	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 139 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hyperthyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hyperthyroidism Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.7597
< 1%	134	13 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	125	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	11.98 (1.57, 91.72) 0.0023	
>= 1%	126	10 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	8.19 (1.05, 63.98) 0.0166	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.9999
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	8 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	73	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0172	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	9 (7.3)	N.A. (N.A., N.A.)	103	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.83 (0.83, 17.71) 0.0644	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	49	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0199	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Adrenal Insufficiency

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Adrenal Insufficiency Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	11 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	1 (0.4)	N.A. (N.A., N.A.)	6.86 (0.88, 53.67) 0.0339	
AGE CATEGORIZATION 3								0.9996
< 75	233	11 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	206	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	6.63 (0.85, 51.96) 0.0385	
>= 75	27	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
RACE								0.9941
WHITE	232	10 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	195	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.74 (0.73, 45.35) 0.0618	
ASIAN	23	1 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3281	
SMOKING STATUS								0.9928
CURRENT/FORMER	227	9 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	199	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.40 (0.67, 43.22) 0.0759	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Adrenal Insufficiency

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Adrenal Insufficiency Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy			Platinum Doublet Chemotherapy			Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
NEVER SMOKED	33	2 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2281	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Adrenal Insufficiency

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Adrenal Insufficiency Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
DISEASE STAGE								0.9939
STAGE IV	241	10 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	214	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	6.71 (0.85, 52.80) 0.0371	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	1 (5.3)	N.A. (11.93, N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
LIVER METASTASIS								0.9927
YES	44	1 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.06 (0.07, 17.18) 0.9675	
NO	216	10 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	170	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0189	
TUMOR TISSUE TMB								0.9943
NOT EVALUABLE	81	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	81	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3249	
EVALUABLE	179	10 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	146	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	5.97 (0.76, 46.99) 0.0543	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders. PT: Adrenal Insufficiency

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Adrenal Insufficiency Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.9997
NOT EVALUABLE	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
EVALUABLE	203	11 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	5.81 (0.74, 45.58) 0.0587	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.9997
NOT EVALUABLE	59	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
EVALUABLE	201	11 (5.5)	N.A. (N.A., N.A.)	157	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	5.87 (0.75, 46.03) 0.0570	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	33 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	227	4 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	6.47 (2.28, 18.32) <0.0001	
AGE CATEGORIZATION 1								0.1930
< 65	124	19 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	120	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	15.05 (2.00, >99.99) 0.0005	
>= 65	136	14 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	107	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.47 (0.99, 12.14) 0.0382	
AGE CATEGORIZATION 2								0.3439
< 65	124	19 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	120	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	15.05 (2.00, >99.99) 0.0005	
>= 65 AND < 75	109	12 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	86	2 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.27 (0.95, 19.22) 0.0393	
>= 75 AND < 85	27	2 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	20	1 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.77 (0.16, 19.55) 0.6362	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.2750
< 75	233	31 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	206	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	7.91 (2.41, 25.97) <0.0001	
>= 75	27	2 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.87 (0.17, 20.66) 0.6030	
SEX								0.9874
MALE	190	25 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	160	4 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	4.58 (1.58, 13.24) 0.0021	
FEMALE	70	8 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	67	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0070	
RACE								0.6503
WHITE	232	27 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	195	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	10.30 (2.44, 43.43) <0.0001	
ASIAN	23	6 (26.1)	N.A. (9.10, N.A.)	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.09 (0.61, 42.55) 0.0951	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.9936
EUROPE	157	21 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	130	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	7.60 (1.77, 32.58) 0.0013	
NORTH AMERICA	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3042	
REST OF THE WORLD	61	7 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	54	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0176	
ASIA	21	5 (23.8)	N.A. (12.25, N.A.)	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	4.84 (0.56, 41.78) 0.1133	
BASELINE ECOG PS								0.2796
0	89	19 (21.3)	N.A. (N.A., N.A.)	75	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	14.37 (1.92, >99.99) 0.0006	
>= 1	171	14 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	152	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.63 (1.03, 12.75) 0.0319	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.0361**
SQUAMOUS	80	7 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	74	3 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.53 (0.36, 6.39) 0.5607	
NON-SQUAMOUS	180	26 (14.4)	N.A. (N.A., N.A.)	153	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	21.55 (2.92, >99.99) <0.0001	
SMOKING STATUS								0.9872
CURRENT/FORMER	227	27 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	199	4 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	5.29 (1.84, 15.20) 0.0005	
NEVER SMOKED	33	6 (18.2)	N.A. (9.20, N.A.)	28	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0229	
DISEASE STAGE								0.0590
STAGE IV	241	32 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	214	3 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	8.58 (2.62, 28.09) <0.0001	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	1 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	13	1 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.64 (0.04, 10.22) 0.7497	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.9872
YES	44	6 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	34	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0927	
NO	216	27 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	193	4 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	5.73 (2.00, 16.44) 0.0002	
LIVER METASTASIS								0.6540
YES	44	3 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.87 (0.40, 37.32) 0.2068	
NO	216	30 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	170	3 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	7.10 (2.16, 23.39) 0.0002	
BONE METASTASIS								0.6008
YES	72	10 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	2 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	5.16 (1.13, 23.56) 0.0179	
NO	188	23 (12.2)	N.A. (N.A., N.A.)	157	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	8.02 (1.88, 34.18) 0.0009	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.6820
>= 10 MUT/MB	72	12 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	8.32 (1.08, 64.20) 0.0151	
< 10 MUT/MB	107	11 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	93	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	4.93 (1.09, 22.25) 0.0214	
TUMOR TISSUE TMB								0.7516
NOT EVALUABLE	81	10 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	81	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	6.53 (0.82, 52.04) 0.0433	
EVALUABLE	179	23 (12.8)	N.A. (N.A., N.A.)	146	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	6.21 (1.86, 20.72) 0.0007	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.8932
>= 16 MUT/MB	77	10 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	51	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.84 (0.88, 53.46) 0.0331	
< 16 MUT/MB	126	18 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	106	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.19 (1.42, 26.88) 0.0057	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.8977
NOT EVALUABLE	57	5 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.59 (0.65, 48.03) 0.0771	
EVALUABLE	203	28 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.34 (1.92, 20.98) 0.0005	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.4475
>= 20 MUT/MB	58	6 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	37	1 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.67 (0.44, 30.52) 0.1962	
< 20 MUT/MB	143	21 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	120	2 (1.7)	N.A. (N.A., N.A.)	7.64 (1.78, 32.78) 0.0013	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.9894
NOT EVALUABLE	59	6 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	6.60 (0.79, 54.97) 0.0440	
EVALUABLE	201	27 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.14 (1.85, 20.35) 0.0007	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.4931
< 1%	134	17 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	125	3 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.95 (1.45, 16.97) 0.0047	
>= 1%	126	16 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	102	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	11.27 (1.49, 85.53) 0.0032	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.2035
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	7 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	73	3 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.50 (0.36, 6.29) 0.5760	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	18 (14.6)	N.A. (N.A., N.A.)	103	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	15.10 (2.01, >99.99) 0.0004	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	8 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	49	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0116	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders. PT: Hepatotoxicity

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders and PT: Hepatotoxicity Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	10 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	1 (0.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.71 (0.98, 60.59) 0.0220	
AGE CATEGORIZATION 3								0.9943
< 75	233	9 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	206	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	6.76 (0.85, 53.81) 0.0370	
>= 75	27	1 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3527	
RACE								0.9996
WHITE	232	10 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	195	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	7.49 (0.95, 58.85) 0.0246	
ASIAN	23	0	N.A. (N.A., N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
DISEASE STAGE								0.9995
STAGE IV	241	10 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	214	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	7.90 (1.01, 62.06) 0.0199	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders. PT: Hepatotoxicity

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders and PT: Hepatotoxicity Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy			Platinum Doublet Chemotherapy			Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	0	N.A. (N.A., N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Protocol: CA2099LA Page 154 of 154

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders. PT: Hepatotoxicity

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders and PT: Hepatotoxicity Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.9995
YES	44	0	N.A. (N.A., N.A.)	34	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
NO	216	10 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	193	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	8.08 (1.03, 63.52) 0.0182	
LIVER METASTASIS								0.9995
YES	44	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
NO	216	10 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	170	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	7.03 (0.89, 55.32) 0.0312	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-tsubsocaehr-9la-ebr2122.sas 06OCT2020:14:47:35

Anhang 4-G 3.2.3.2: Subgruppenanalysen für Endpunkt UE Grad ≥ 3 auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	54 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	63 (27.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.68 (0.47, 0.98) 0.0385	
AGE CATEGORIZATION 1								0.2540
< 65	124	27 (21.8)	N.A. (N.A., N.A.)	120	28 (23.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.83 (0.48, 1.41) 0.4822	
>= 65	136	27 (19.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	35 (32.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.34, 0.93) 0.0229	
AGE CATEGORIZATION 2								0.0187**
< 65	124	27 (21.8)	N.A. (N.A., N.A.)	120	28 (23.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.83 (0.48, 1.41) 0.4822	
>= 65 AND < 75	109	18 (16.5)	N.A. (N.A., N.A.)	86	30 (34.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.23, 0.73) 0.0020	
>= 75 AND < 85	27	9 (33.3)	17.74 (1.61, 17.74)	20	4 (20.0)	N.A. (9.46, N.A.)	2.18 (0.67, 7.17) 0.1890	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 2 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.0548
< 75	233	45 (19.3)	N.A. (N.A., N.A.)	206	58 (28.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.60 (0.41, 0.89) 0.0107	
>= 75	27	9 (33.3)	17.74 (1.61, 17.74)	21	5 (23.8)	N.A. (9.46, N.A.)	1.82 (0.60, 5.47) 0.2852	
SEX								0.3787
MALE	190	36 (18.9)	N.A. (N.A., N.A.)	160	44 (27.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.62 (0.40, 0.97) 0.0341	
FEMALE	70	18 (25.7)	N.A. (N.A., N.A.)	67	19 (28.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.85 (0.45, 1.63) 0.6272	
RACE								0.2130
WHITE	232	51 (22.0)	N.A. (N.A., N.A.)	195	51 (26.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.79 (0.53, 1.16) 0.2284	
ASIAN	23	2 (8.7)	17.74 (N.A., N.A.)	22	6 (27.3)	N.A. (3.48, N.A.)	0.14 (0.02, 1.13) 0.0306	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.4449
EUROPE	157	39 (24.8)	N.A. (N.A., N.A.)	130	36 (27.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.81 (0.51, 1.28) 0.3626	
NORTH AMERICA	21	2 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	21	6 (28.6)	N.A. (2.00, N.A.)	0.33 (0.07, 1.61) 0.1465	
REST OF THE WORLD	61	11 (18.0)	N.A. (N.A., N.A.)	54	15 (27.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.62 (0.28, 1.36) 0.2259	
ASIA	21	2 (9.5)	17.74 (N.A., N.A.)	22	6 (27.3)	N.A. (3.48, N.A.)	0.15 (0.02, 1.25) 0.0424	
BASELINE ECOG PS								0.9660
0	89	16 (18.0)	N.A. (17.74, N.A.)	75	17 (22.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.33, 1.32) 0.2402	
>= 1	171	38 (22.2)	N.A. (N.A., N.A.)	152	46 (30.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.70 (0.46, 1.08) 0.1053	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 4 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.6135
SQUAMOUS	80	16 (20.0)	N.A. (17.74, N.A.)	74	16 (21.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.80 (0.39, 1.64) 0.5474	
NON-SQUAMOUS	180	38 (21.1)	N.A. (N.A., N.A.)	153	47 (30.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.64 (0.42, 0.98) 0.0391	
SMOKING STATUS								0.9930
CURRENT/FORMER	227	48 (21.1)	N.A. (N.A., N.A.)	199	56 (28.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.69 (0.47, 1.01) 0.0561	
NEVER SMOKED	33	6 (18.2)	N.A. (N.A., N.A.)	28	7 (25.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.22, 1.99) 0.4618	
DISEASE STAGE								0.0210**
STAGE IV	241	51 (21.2)	N.A. (N.A., N.A.)	214	55 (25.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.76 (0.52, 1.12) 0.1625	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	3 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	13	8 (61.5)	1.41 (0.36, N.A.)	0.18 (0.05, 0.67) 0.0040	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 5 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.6807
YES	44	7 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	34	8 (23.5)	N.A. (6.47, N.A.)	0.57 (0.21, 1.59) 0.2805	
NO	216	47 (21.8)	N.A. (N.A., N.A.)	193	55 (28.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.70 (0.48, 1.04) 0.0774	
LIVER METASTASIS								0.1714
YES	44	12 (27.3)	N.A. (9.00, N.A.)	57	14 (24.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.09 (0.50, 2.35) 0.8322	
NO	216	42 (19.4)	N.A. (N.A., N.A.)	170	49 (28.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.61 (0.40, 0.93) 0.0188	
BONE METASTASIS								0.7169
YES	72	17 (23.6)	N.A. (N.A., N.A.)	70	25 (35.7)	N.A. (3.48, N.A.)	0.63 (0.34, 1.17) 0.1434	
NO	188	37 (19.7)	N.A. (N.A., N.A.)	157	38 (24.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.73 (0.46, 1.15) 0.1665	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 6 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.5283
>= 10 MUT/MB	72	19 (26.4)	N.A. (N.A., N.A.)	53	18 (34.0)	N.A. (3.38, N.A.)	0.66 (0.35, 1.27) 0.2115	
< 10 MUT/MB	107	21 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	93	20 (21.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.91 (0.49, 1.68) 0.7667	
TUMOR TISSUE TMB								0.2088
NOT EVALUABLE	81	14 (17.3)	N.A. (N.A., N.A.)	81	25 (30.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.22, 0.85) 0.0131	
EVALUABLE	179	40 (22.3)	N.A. (N.A., N.A.)	146	38 (26.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.82 (0.52, 1.27) 0.3686	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.8479
>= 16 MUT/MB	77	18 (23.4)	N.A. (N.A., N.A.)	51	17 (33.3)	N.A. (4.11, N.A.)	0.63 (0.32, 1.23) 0.1694	
< 16 MUT/MB	126	25 (19.8)	N.A. (N.A., N.A.)	106	29 (27.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.65 (0.38, 1.12) 0.1153	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 7 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.7762
NOT EVALUABLE	57	11 (19.3)	N.A. (N.A., N.A.)	70	17 (24.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.75 (0.35, 1.60) 0.4580	
EVALUABLE	203	43 (21.2)	N.A. (N.A., N.A.)	157	46 (29.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.65 (0.43, 0.99) 0.0413	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.2753
>= 20 MUT/MB	58	11 (19.0)	N.A. (N.A., N.A.)	37	13 (35.1)	N.A. (2.76, N.A.)	0.44 (0.19, 0.99) 0.0415	
< 20 MUT/MB	143	31 (21.7)	N.A. (N.A., N.A.)	120	33 (27.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.73 (0.45, 1.20) 0.2115	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.6596
NOT EVALUABLE	59	12 (20.3)	N.A. (N.A., N.A.)	70	17 (24.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.79 (0.38, 1.65) 0.5300	
EVALUABLE	201	42 (20.9)	N.A. (N.A., N.A.)	157	46 (29.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.64 (0.42, 0.98) 0.0364	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 8 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.1600
< 1%	134	25 (18.7)	N.A. (N.A., N.A.)	125	39 (31.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.53 (0.32, 0.87) 0.0112	
>= 1%	126	29 (23.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	24 (23.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.92 (0.54, 1.59) 0.7720	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.7796
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	16 (20.0)	N.A. (17.74, N.A.)	73	16 (21.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.79 (0.39, 1.62) 0.5185	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	25 (20.3)	N.A. (N.A., N.A.)	103	33 (32.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.59 (0.35, 1.00) 0.0459	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	13 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	49	14 (28.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.72 (0.34, 1.55) 0.4033	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 9 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	22 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	39 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.46 (0.27, 0.78) 0.0030	
AGE CATEGORIZATION 1								0.8561
< 65	124	11 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	120	22 (18.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.20, 0.87) 0.0166	
>= 65	136	11 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	107	17 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.24, 1.07) 0.0701	
AGE CATEGORIZATION 2								0.1423
< 65	124	11 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	120	22 (18.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.20, 0.87) 0.0166	
>= 65 AND < 75	109	7 (6.4)	N.A. (N.A., N.A.)	86	15 (17.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.14, 0.86) 0.0160	
>= 75 AND < 85	27	4 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	20	1 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.16 (0.35, 28.24) 0.2779	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.0883
< 75	233	18 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	206	37 (18.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.22, 0.68) 0.0007	
>= 75	27	4 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	21	2 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.68 (0.31, 9.19) 0.5437	
SEX								0.4268
MALE	190	14 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	160	27 (16.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.40 (0.21, 0.77) 0.0041	
FEMALE	70	8 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	67	12 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.63 (0.26, 1.53) 0.2996	
RACE								0.9828
WHITE	232	22 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	195	31 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.57 (0.33, 0.98) 0.0406	
ASIAN	23	0	N.A. (N.A., N.A.)	22	4 (18.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0253	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 11 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.6133
EUROPE	157	16 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	130	19 (14.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.64 (0.33, 1.25) 0.1903	
NORTH AMERICA	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	21	5 (23.8)	N.A. (3.91, N.A.)	0.19 (0.02, 1.61) 0.0862	
REST OF THE WORLD	61	5 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	54	11 (20.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.14, 1.17) 0.0829	
ASIA	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	22	4 (18.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0326	
BASELINE ECOG PS								0.0410**
0	89	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	75	12 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.03, 0.51) 0.0006	
>= 1	171	20 (11.7)	N.A. (N.A., N.A.)	152	27 (17.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.37, 1.17) 0.1515	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 12 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.0086**
SQUAMOUS	80	10 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	74	6 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.42 (0.51, 3.97) 0.5055	
NON-SQUAMOUS	180	12 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	153	33 (21.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.15, 0.56) <0.0001	
SMOKING STATUS								0.9421
CURRENT/FORMER	227	19 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	199	34 (17.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.46 (0.26, 0.81) 0.0057	
NEVER SMOKED	33	3 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	5 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.11, 1.95) 0.2845	
DISEASE STAGE								0.3482
STAGE IV	241	20 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	214	34 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.28, 0.85) 0.0101	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	2 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	13	5 (38.5)	N.A. (1.41, N.A.)	0.24 (0.05, 1.22) 0.0613	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 13 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.1225
YES	44	2 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	34	8 (23.5)	N.A. (6.47, N.A.)	0.15 (0.03, 0.69) 0.0050	
NO	216	20 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	193	31 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.32, 0.99) 0.0413	
LIVER METASTASIS								0.0266**
YES	44	9 (20.5)	N.A. (9.00, N.A.)	57	10 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.14 (0.46, 2.82) 0.7737	
NO	216	13 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	170	29 (17.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.18, 0.65) 0.0007	
BONE METASTASIS								0.5768
YES	72	6 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	70	15 (21.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.15, 0.97) 0.0341	
NO	188	16 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	157	24 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.27, 0.97) 0.0352	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.3289
>= 10 MUT/MB	72	10 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	53	10 (18.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.68 (0.28, 1.63) 0.3841	
< 10 MUT/MB	107	6 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	93	14 (15.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.14, 0.92) 0.0256	
TUMOR TISSUE TMB								0.5852
NOT EVALUABLE	81	6 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	81	15 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.14, 0.97) 0.0347	
EVALUABLE	179	16 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	146	24 (16.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.27, 0.96) 0.0337	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.2301
>= 16 MUT/MB	77	10 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	51	10 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.67 (0.28, 1.62) 0.3696	
< 16 MUT/MB	126	7 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	106	18 (17.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.12, 0.68) 0.0027	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.7813
NOT EVALUABLE	57	5 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	11 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.54 (0.19, 1.56) 0.2489	
EVALUABLE	203	17 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	28 (17.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.24, 0.79) 0.0051	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.4886
>= 20 MUT/MB	58	7 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	37	7 (18.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.63 (0.22, 1.80) 0.3826	
< 20 MUT/MB	143	10 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	120	21 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.36 (0.17, 0.77) 0.0060	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.8422
NOT EVALUABLE	59	5 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	11 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.52 (0.18, 1.50) 0.2201	
EVALUABLE	201	17 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	157	28 (17.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.44 (0.24, 0.80) 0.0058	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 16 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.0147**
< 1%	134	5 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	125	23 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.18 (0.07, 0.49) 0.0001	
>= 1%	126	17 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	102	16 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.82 (0.41, 1.62) 0.5639	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.0167**
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	10 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	73	6 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.40 (0.50, 3.92) 0.5241	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	6 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	103	23 (22.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.08, 0.49) <0.0001	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	49	10 (20.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.18, 1.35) 0.1569	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	53 (20.4)	N.A. (N.A., N.A.)	227	18 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.35 (1.37, 4.03) 0.0013	
AGE CATEGORIZATION 1								0.1192
< 65	124	29 (23.4)	N.A. (N.A., N.A.)	120	7 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.77 (1.65, 8.64) 0.0008	
>= 65	136	24 (17.6)	N.A. (18.00, N.A.)	107	11 (10.3)	N.A. (14.98, N.A.)	1.51 (0.74, 3.11) 0.2564	
AGE CATEGORIZATION 2								0.2939
< 65	124	29 (23.4)	N.A. (N.A., N.A.)	120	7 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.77 (1.65, 8.64) 0.0008	
>= 65 AND < 75	109	22 (20.2)	N.A. (18.00, N.A.)	86	8 (9.3)	N.A. (14.98, N.A.)	1.77 (0.78, 4.02) 0.1673	
>= 75 AND < 85	27	2 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	20	2 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.86 (0.12, 6.09) 0.8767	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 18 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.1201
< 75	233	51 (21.9)	N.A. (N.A., N.A.)	206	15 (7.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.67 (1.49, 4.76) 0.0006	
>= 75	27	2 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.60 (0.10, 3.60) 0.5725	
SEX								0.4147
MALE	190	38 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	160	10 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.74 (1.36, 5.54) 0.0034	
FEMALE	70	15 (21.4)	N.A. (16.36, N.A.)	67	8 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.86 (0.79, 4.40) 0.1508	
RACE								0.0933
WHITE	232	44 (19.0)	N.A. (N.A., N.A.)	195	10 (5.1)	N.A. (N.A., N.A.)	3.36 (1.69, 6.71) 0.0003	
ASIAN	23	9 (39.1)	N.A. (1.64, N.A.)	22	7 (31.8)	14.98 (7.79, 14.98)	1.27 (0.47, 3.41) 0.6406	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 19 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.3747
EUROPE	157	30 (19.1)	N.A. (N.A., N.A.)	130	6 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.65 (1.51, 8.82) 0.0021	
NORTH AMERICA	21	6 (28.6)	N.A. (3.84, N.A.)	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.15 (0.53, 8.69) 0.2694	
REST OF THE WORLD	61	9 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	54	2 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.48 (0.74, 16.36) 0.0935	
ASIA	21	8 (38.1)	N.A. (1.38, N.A.)	22	7 (31.8)	14.98 (7.79, 14.98)	1.27 (0.46, 3.49) 0.6535	
BASELINE ECOG PS								0.1996
0	89	17 (19.1)	N.A. (N.A., N.A.)	75	8 (10.7)	N.A. (14.98, N.A.)	1.61 (0.69, 3.75) 0.2629	
>= 1	171	36 (21.1)	N.A. (18.00, N.A.)	152	10 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.96 (1.46, 6.00) 0.0016	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 20 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.4594
SQUAMOUS	80	18 (22.5)	18.00 (16.36, N.A.)	74	4 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	3.28 (1.08, 9.98) 0.0262	
NON-SQUAMOUS	180	35 (19.4)	N.A. (N.A., N.A.)	153	14 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.08 (1.11, 3.86) 0.0186	
SMOKING STATUS								0.0679
CURRENT/FORMER	227	46 (20.3)	N.A. (N.A., N.A.)	199	12 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.04 (1.60, 5.76) 0.0003	
NEVER SMOKED	33	7 (21.2)	N.A. (12.02, N.A.)	28	6 (21.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.99 (0.33, 2.95) 0.9822	
DISEASE STAGE								0.1944
STAGE IV	241	50 (20.7)	N.A. (N.A., N.A.)	214	16 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.58 (1.46, 4.54) 0.0007	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	3 (15.8)	N.A. (16.36, N.A.)	13	2 (15.4)	N.A. (1.84, N.A.)	0.66 (0.09, 4.70) 0.6782	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 21 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.1403
YES	44	11 (25.0)	N.A. (N.A., N.A.)	34	6 (17.6)	N.A. (7.79, N.A.)	1.14 (0.42, 3.12) 0.7965	
NO	216	42 (19.4)	N.A. (N.A., N.A.)	193	12 (6.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.95 (1.55, 5.62) 0.0006	
LIVER METASTASIS								0.9974
YES	44	7 (15.9)	N.A. (12.62, N.A.)	57	4 (7.0)	N.A. (14.98, N.A.)	2.52 (0.73, 8.73) 0.1310	
NO	216	46 (21.3)	N.A. (N.A., N.A.)	170	14 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.39 (1.31, 4.37) 0.0035	
BONE METASTASIS								0.3878
YES	72	15 (20.8)	N.A. (12.62, N.A.)	70	4 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.36 (1.11, 10.19) 0.0233	
NO	188	38 (20.2)	N.A. (N.A., N.A.)	157	14 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.08 (1.12, 3.85) 0.0177	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.4215
>= 10 MUT/MB	72	15 (20.8)	N.A. (16.36, N.A.)	53	2 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.82 (1.09, 21.23) 0.0220	
< 10 MUT/MB	107	21 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	93	7 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.57 (1.09, 6.06) 0.0251	
TUMOR TISSUE TMB								0.2960
NOT EVALUABLE	81	17 (21.0)	N.A. (18.00, N.A.)	81	9 (11.1)	N.A. (14.98, N.A.)	1.63 (0.72, 3.69) 0.2395	
EVALUABLE	179	36 (20.1)	N.A. (N.A., N.A.)	146	9 (6.2)	N.A. (N.A., N.A.)	3.05 (1.46, 6.36) 0.0017	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.4762
>= 16 MUT/MB	77	17 (22.1)	18.00 (16.36, N.A.)	51	3 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.96 (0.85, 10.26) 0.0741	
< 16 MUT/MB	126	23 (18.3)	N.A. (N.A., N.A.)	106	9 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.93 (0.89, 4.19) 0.0924	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 23 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.8384
NOT EVALUABLE	57	13 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	6 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.72 (1.03, 7.16) 0.0354	
EVALUABLE	203	40 (19.7)	N.A. (N.A., N.A.)	157	12 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.24 (1.17, 4.29) 0.0129	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.5183
>= 20 MUT/MB	58	13 (22.4)	18.00 (16.36, N.A.)	37	2 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	3.19 (0.70, 14.42) 0.1128	
< 20 MUT/MB	143	27 (18.9)	N.A. (N.A., N.A.)	120	10 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.04 (0.98, 4.25) 0.0505	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.8998
NOT EVALUABLE	59	13 (22.0)	N.A. (N.A., N.A.)	70	6 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.60 (0.99, 6.86) 0.0446	
EVALUABLE	201	40 (19.9)	N.A. (N.A., N.A.)	157	12 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.26 (1.18, 4.34) 0.0118	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 24 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.2096
< 1%	134	27 (20.1)	N.A. (18.00, N.A.)	125	7 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.35 (1.46, 7.72) 0.0026	
>= 1%	126	26 (20.6)	N.A. (N.A., N.A.)	102	11 (10.8)	N.A. (14.98, N.A.)	1.70 (0.83, 3.48) 0.1400	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.7481
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	18 (22.5)	18.00 (16.36, N.A.)	73	4 (5.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.23 (1.06, 9.82) 0.0286	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	24 (19.5)	N.A. (N.A., N.A.)	103	10 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.98 (0.95, 4.15) 0.0648	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	11 (19.3)	N.A. (N.A., N.A.)	49	4 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.24 (0.71, 7.07) 0.1564	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	21 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.75 (1.40, 16.05) 0.0059	
AGE CATEGORIZATION 1								0.2902
< 65	124	13 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	120	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	10.12 (1.32, 77.88) 0.0062	
>= 65	136	8 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	2 (1.9)	N.A. (14.98, N.A.)	2.18 (0.45, 10.50) 0.3200	
AGE CATEGORIZATION 2								0.8750
< 65	124	13 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	120	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	10.12 (1.32, 77.88) 0.0062	
>= 65 AND < 75	109	8 (7.3)	N.A. (N.A., N.A.)	86	1 (1.2)	N.A. (14.98, N.A.)	3.88 (0.47, 31.77) 0.1751	
>= 75 AND < 85	27	0	N.A. (N.A., N.A.)	20	1 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2712	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 26 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.9889
< 75	233	21 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	206	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.91 (1.61, 29.70) 0.0027	
>= 75	27	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2835	
SEX								0.2994
MALE	190	15 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	160	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	8.94 (1.17, 68.45) 0.0112	
FEMALE	70	6 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	67	2 (3.0)	N.A. (14.98, N.A.)	2.61 (0.52, 13.01) 0.2242	
RACE								0.2833
WHITE	232	18 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	195	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	11.56 (1.53, 87.10) 0.0027	
ASIAN	23	3 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	22	1 (4.5)	14.98 (N.A., N.A.)	2.50 (0.26, 24.37) 0.4157	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 27 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								0.9225
EUROPE	157	12 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	130	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0070	
NORTH AMERICA	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3297	
REST OF THE WORLD	61	7 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	54	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.94 (0.60, 40.92) 0.1027	
ASIA	21	2 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	22	1 (4.5)	14.98 (N.A., N.A.)	1.62 (0.14, 18.31) 0.6949	
BASELINE ECOG PS								0.1777
0	89	6 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	75	2 (2.7)	N.A. (14.98, N.A.)	2.02 (0.40, 10.13) 0.3837	
>= 1	171	15 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	10.26 (1.34, 78.37) 0.0057	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 28 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.9451
SQUAMOUS	80	8 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.59 (0.54, 39.31) 0.1259	
NON-SQUAMOUS	180	13 (7.2)	N.A. (N.A., N.A.)	153	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.74 (1.07, 21.06) 0.0242	
SMOKING STATUS								0.1598
CURRENT/FORMER	227	20 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	199	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.85 (1.59, 29.51) 0.0029	
NEVER SMOKED	33	1 (3.0)	N.A. (12.02, N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.65 (0.04, 10.67) 0.7621	
DISEASE STAGE								0.9915
STAGE IV	241	20 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	214	3 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.77 (1.41, 16.15) 0.0058	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	1 (5.3)	N.A. (16.36, N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.4398
YES	44	4 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	34	1 (2.9)	N.A. (14.98, N.A.)	2.19 (0.24, 19.86) 0.4769	
NO	216	17 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	193	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.06 (1.39, 26.44) 0.0066	
LIVER METASTASIS								0.5993
YES	44	2 (4.5)	N.A. (12.62, N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (14.98, N.A.)	3.62 (0.31, 42.82) 0.2805	
NO	216	19 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	170	2 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.93 (1.37, 25.70) 0.0071	
BONE METASTASIS								0.9908
YES	72	6 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0330	
NO	188	15 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.21 (0.92, 11.21) 0.0537	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 30 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB								0.5126
NOT EVALUABLE	81	9 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	81	2 (2.5)	N.A. (14.98, N.A.)	3.10 (0.65, 14.71) 0.1350	
EVALUABLE	179	12 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	146	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	8.11 (1.05, 62.76) 0.0172	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 16								0.7004
>= 16 MUT/MB	77	7 (9.1)	N.A. (16.36, N.A.)	51	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.83 (0.33, 23.98) 0.3207	
< 16 MUT/MB	126	9 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	106	1 (0.9)	N.A. (14.98, N.A.)	5.51 (0.69, 44.15) 0.0722	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.9075
NOT EVALUABLE	57	5 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.75 (0.67, 49.31) 0.0714	
EVALUABLE	203	16 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	157	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.28 (0.97, 18.91) 0.0372	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								0.5183
>= 20 MUT/MB	58	6 (10.3)	N.A. (16.36, N.A.)	37	1 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.39 (0.27, 20.73) 0.4172	
< 20 MUT/MB	143	10 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	120	1 (0.8)	N.A. (14.98, N.A.)	5.94 (0.75, 47.14) 0.0568	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.9299
NOT EVALUABLE	59	5 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.53 (0.64, 47.47) 0.0794	
EVALUABLE	201	16 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	157	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.32 (0.98, 19.08) 0.0359	
PD-L1 SUBGROUPS								0.3410
< 1%	134	12 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	125	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	8.92 (1.15, 68.94) 0.0114	
>= 1%	126	9 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	102	2 (2.0)	N.A. (14.98, N.A.)	2.68 (0.57, 12.71) 0.1976	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Lipase Increased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lipase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.7424
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	8 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	73	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.52 (0.53, 38.68) 0.1307	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	10 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	103	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	7.10 (0.91, 55.64) 0.0295	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	49	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.32 (0.24, 22.49) 0.4550	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Investigations. PT: Amylase Increased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Amylase Increased Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	10 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0058	
AGE CATEGORIZATION 3								0.9983
< 75	233	10 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	206	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0060	
>= 75	27	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
LIVER METASTASIS								0.9978
YES	44	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
NO	216	10 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	170	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0087	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 34 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	18 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	
AGE CATEGORIZATION 1								>0.9999
< 65	124	8 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	120	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0122	
>= 65	136	10 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	107	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0069	
AGE CATEGORIZATION 3								>0.9999
< 75	233	16 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	206	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0006	
>= 75	27	2 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1725	
SEX								>0.9999
MALE	190	14 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	160	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0020	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
FEMALE	70	4 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	67	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0472	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 36 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
RACE								0.9999
WHITE	232	15 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	195	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0006	
ASIAN	23	3 (13.0)	N.A. (9.10, N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1414	
REGION								>0.9999
EUROPE	157	12 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	130	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0029	
NORTH AMERICA	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
REST OF THE WORLD	61	4 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	54	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0737	
ASIA	21	2 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1735	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 37 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BASELINE ECOG PS								0.9998
0	89	10 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	75	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0069	
>= 1	171	8 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0141	
HISTOLOGY - PER IRT								0.9997
SQUAMOUS	80	2 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3362	
NON-SQUAMOUS	180	16 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	153	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	
SMOKING STATUS								0.9998
CURRENT/FORMER	227	17 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	199	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	
NEVER SMOKED	33	1 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	28	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3570	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 38 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
DISEASE STAGE								>0.9999
STAGE IV	241	17 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	214	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	1 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.4008	
CNS METASTASIS								>0.9999
YES	44	3 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	34	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1626	
NO	216	15 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	193	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0006	
LIVER METASTASIS								0.9997
YES	44	1 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2550	
NO	216	17 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	170	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0006	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 39 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BONE METASTASIS								0.9999
YES	72	6 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0141	
NO	188	12 (6.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0045	
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.9998
>= 10 MUT/MB	72	10 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	53	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0121	
< 10 MUT/MB	107	5 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	93	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0354	
TUMOR TISSUE TMB								0.9998
NOT EVALUABLE	81	3 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	81	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1981	
EVALUABLE	179	15 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	146	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0007	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 40 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.9999
NOT EVALUABLE	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0588	
EVALUABLE	203	15 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0019	
BLOOD TMB EVALUABLE FOR CUTOFF 20								>0.9999
>= 20 MUT/MB	58	4 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	37	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1235	
< 20 MUT/MB	143	10 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	120	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0104	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								>0.9999
NOT EVALUABLE	59	4 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0306	
EVALUABLE	201	14 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	157	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0027	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 41 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								>0.9999
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	2 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	73	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3395	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	11 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	103	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0032	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	5 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	49	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0392	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	17 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	227	3 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.80 (1.40, 16.40) 0.0057	
AGE CATEGORIZATION 1								0.9877
< 65	124	7 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	120	3 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.11 (0.54, 8.23) 0.2719	
>= 65	136	10 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	107	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0047	
AGE CATEGORIZATION 2								0.9999
< 65	124	7 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	120	3 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.11 (0.54, 8.23) 0.2719	
>= 65 AND < 75	109	9 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	86	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0083	
>= 75 AND < 85	27	1 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	20	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3428	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 43 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
AGE CATEGORIZATION 3								0.9921
< 75	233	16 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	206	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	4.49 (1.31, 15.45) 0.0090	
>= 75	27	1 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3297	
SEX								0.6135
MALE	190	14 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	160	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	5.81 (1.32, 25.58) 0.0083	
FEMALE	70	3 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	67	1 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.65 (0.27, 25.64) 0.3817	
RACE								0.9904
WHITE	232	11 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	195	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.91 (0.81, 10.47) 0.0865	
ASIAN	23	6 (26.1)	N.A. (4.40, N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0121	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								>0.9999
EUROPE	157	8 (5.1)	N.A. (N.A., N.A.)	130	3 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.08 (0.55, 7.89) 0.2700	
NORTH AMERICA	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3442	
REST OF THE WORLD	61	2 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	54	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2062	
ASIA	21	6 (28.6)	N.A. (4.40, N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0081	
BASELINE ECOG PS								0.7109
0	89	8 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	75	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	6.13 (0.76, 49.23) 0.0518	
>= 1	171	9 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	152	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.11 (0.89, 19.00) 0.0499	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.5594
SQUAMOUS	80	8 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	74	2 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.86 (0.82, 18.17) 0.0655	
NON-SQUAMOUS	180	9 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	153	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	7.36 (0.93, 58.11) 0.0263	
SMOKING STATUS								0.9905
CURRENT/FORMER	227	15 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	199	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	4.35 (1.26, 15.03) 0.0112	
NEVER SMOKED	33	2 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2274	
DISEASE STAGE								0.9917
STAGE IV	241	14 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	214	3 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	3.97 (1.14, 13.83) 0.0195	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	3 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1461	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								0.9904
YES	44	2 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	34	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3003	
NO	216	15 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	193	3 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	4.48 (1.30, 15.51) 0.0094	
LIVER METASTASIS								0.9924
YES	44	1 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2601	
NO	216	16 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	170	3 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.10 (1.19, 14.11) 0.0151	
BONE METASTASIS								0.9790
YES	72	5 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.06 (0.59, 43.33) 0.0993	
NO	188	12 (6.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.69 (1.05, 21.01) 0.0261	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB								0.8271
NOT EVALUABLE	81	6 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	81	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.62 (0.67, 47.05) 0.0730	
EVALUABLE	179	11 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	146	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.40 (0.97, 19.86) 0.0350	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.9904
NOT EVALUABLE	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0083	
EVALUABLE	203	11 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.81 (0.78, 10.08) 0.0979	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.9903
NOT EVALUABLE	59	6 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0095	
EVALUABLE	201	11 (5.5)	N.A. (N.A., N.A.)	157	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.84 (0.79, 10.18) 0.0943	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PD-L1 SUBGROUPS								0.4654
< 1%	134	9 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	125	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	8.17 (1.03, 64.56) 0.0174	
>= 1%	126	8 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	102	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.07 (0.65, 14.52) 0.1371	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								0.9775
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	8 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	73	2 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.80 (0.81, 17.92) 0.0687	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	6 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	103	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0299	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	49	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.56 (0.27, 24.59) 0.3994	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	11 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0063	
AGE CATEGORIZATION 3								0.9982
< 75	233	11 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	206	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0072	
>= 75	27	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
RACE								>0.9999
WHITE	232	10 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	195	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0115	
ASIAN	23	1 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3281	
HISTOLOGY - PER IRT								0.9998
SQUAMOUS	80	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3415	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy			Platinum Doublet Chemotherapy			Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
NON-SQUAMOUS	180	10 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	153	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0066	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
DISEASE STAGE								0.9986
STAGE IV	241	11 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	214	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0057	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	0	N.A. (N.A., N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
LIVER METASTASIS								0.9977
YES	44	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
NO	216	11 (5.1)	N.A. (N.A., N.A.)	170	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0096	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								0.9998
NOT EVALUABLE	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3961	
EVALUABLE	203	10 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	157	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0136	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Protocol: CA2099LA Page 52 of 52

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								0.9998
NOT EVALUABLE	59	1 (1.7)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.4054	
EVALUABLE	201	10 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	157	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0131	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:51:24

Anhang 4-G 3.2.3.3: Subgruppenanalysen für Endpunkt schwerwiegende UE auf SOC/PT-Ebene aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Protocol: CA2099LA Page 1 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	16 (6.2)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0004	
AGE CATEGORIZATION 3								>0.9999
< 75	233	14 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	206	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0012	
>= 75	27	2 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1725	
SEX								0.9999
MALE	190	13 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	160	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0023	
FEMALE	70	3 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	67	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0913	
RACE								0.9999
WHITE	232	13 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	195	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0013	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:52:50

Protocol: CA2099LA Page 2 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
ASIAN	23	3 (13.0)	N.A. (9.10, N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1414	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:52:50

Protocol: CA2099LA Page 3 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
REGION								>0.9999
EUROPE	157	11 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	130	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0038	
NORTH AMERICA	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
REST OF THE WORLD	61	3 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	54	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1346	
ASIA	21	2 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1735	
BASELINE ECOG PS								0.9998
0	89	10 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	75	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0071	
>= 1	171	6 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0295	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:52:50

Protocol: CA2099LA Page 4 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTOLOGY - PER IRT								0.9996
SQUAMOUS	80	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3362	
NON-SQUAMOUS	180	15 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	153	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0005	
SMOKING STATUS								0.9998
CURRENT/FORMER	227	15 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	199	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0007	
NEVER SMOKED	33	1 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	28	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3570	
DISEASE STAGE								>0.9999
STAGE IV	241	15 (6.2)	N.A. (N.A., N.A.)	214	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0006	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	1 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.4008	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:52:50

Protocol: CA2099LA Page 5 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
CNS METASTASIS								>0.9999
YES	44	3 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	34	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1626	
NO	216	13 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	193	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0014	
LIVER METASTASIS								0.9998
YES	44	1 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2550	
NO	216	15 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	170	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0012	
BONE METASTASIS								>0.9999
YES	72	5 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0267	
NO	188	11 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	157	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0055	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:52:50

Protocol: CA2099LA Page 6 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TUMOR TISSUE TMB EVALUABLE								0.9998
>= 10 MUT/MB	72	10 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	53	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0125	
< 10 MUT/MB	107	5 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	93	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0360	
TUMOR TISSUE TMB								0.9995
NOT EVALUABLE	81	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	81	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.5322	
EVALUABLE	179	15 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	146	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0007	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								>0.9999
NOT EVALUABLE	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0588	
EVALUABLE	203	13 (6.4)	N.A. (N.A., N.A.)	157	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0035	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:52:50

Protocol: CA2099LA Page 7 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Hepatobiliary Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								>0.9999
NOT EVALUABLE	59	4 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0306	
EVALUABLE	201	12 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	157	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0052	
ACTUAL INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY								>0.9999
CARBOPLATIN/PACLITAXEL	80	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	73	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3395	
CARBOPLATIN/PEMETREXED	123	10 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	103	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0053	
CISPLATIN/PEMETREXED	57	5 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	49	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0431	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:52:50

Protocol: CA2099LA Page 8 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	260	12 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	227	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0055	
AGE CATEGORIZATION 3								0.9981
< 75	233	12 (5.2)	N.A. (N.A., N.A.)	206	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0064	
>= 75	27	0	N.A. (N.A., N.A.)	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
RACE								0.9999
WHITE	232	10 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	195	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0155	
ASIAN	23	2 (8.7)	N.A. (N.A., N.A.)	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1555	
HISTOLOGY - PER IRT								0.9997
SQUAMOUS	80	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3580	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:52:50

Protocol: CA2099LA Page 9 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
NON-SQUAMOUS	180	11 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	153	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0050	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:52:50

Protocol: CA2099LA Page 10 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
DISEASE STAGE								0.9985
STAGE IV	241	12 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	214	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0048	
RECURRENT TO METASTATIC DISEASE	19	0	N.A. (N.A., N.A.)	13	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
LIVER METASTASIS								0.9976
YES	44	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
NO	216	12 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	170	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0087	
BLOOD TMB FOR CUTOFF 16								>0.9999
NOT EVALUABLE	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1579	
EVALUABLE	203	10 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	157	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0186	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:52:50

Protocol: CA2099LA Page 11 of 11

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population
SOC: Endocrine Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Platinum Doublet Chemotherapy N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Doublet Chemotherapy vs Platinum Doublet Chemotherapy HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BLOOD TMB FOR CUTOFF 20								>0.9999
NOT EVALUABLE	59	2 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1668	
EVALUABLE	201	10 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	157	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0180	

12 month follow-up March 2020 DBL. MedDRA Version: 22.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in Nivo+Ipi+Chemo or Chemo in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi+Chemo over Chemotherapy (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between treatment and the subgroup.
(5) A p-value of <0.05 needs to be indicated by 2 asterisks (proof of different effects).
Program Source: The Program was run in interactive mode 06OCT2020:14:52:50

Anhang 4-G 4: Kaplan-Meier-Kurven aus CA209-9LA

Anhang 4-G 4.1: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkte aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Anhang 4-G 4.1.1: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkte Morbidität und Lebensqualität aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Für die Endpunkte Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, blutiger Auswurf, Schmerz, Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität, Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome (MID 15 mm) und den Index-Wert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS (MID 45 mm) sowie den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MID 7 mm) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung

Figure 2.2.2.2 Time to Definitive Deterioration for LCSS: Anorexia (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	220	185	143	114	91	70	54	35	14	9	4	1	0
[2] Chemotherapy													
235	169	125	71	44	31	24	20	10	3	2	1	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:21
by alejandro.moreno-koe

Figure 2.2.2.4 Time to Definitive Deterioration for LCSS: Fatigue (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	211	176	138	113	92	73	57	33	15	8	4	1	0
[2] Chemotherapy													
235	164	125	74	46	34	28	20	10	3	2	1	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:22 by alejandro.moreno-koe

Figure 2.2.2.6 Time to Definitive Deterioration for LCSS: Cough (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	224	194	151	121	99	79	62	37	17	9	4	1	0
[2] Chemotherapy													
235	171	134	86	53	36	28	21	11	3	2	1	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:24 by alejandro.moreno-koe

Figure 2.2.2.8 Time to Definitive Deterioration for LCSS: Dyspnea (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	218	189	140	115	95	75	60	38	16	8	4	1	0
[2] Chemotherapy													
235	166	127	80	52	34	29	22	11	3	2	1	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:25 by alejandro.moreno-koe

Figure 2.2.2.10 Time to Definitive Deterioration for LCSS: Hemoptysis (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	227	200	154	124	101	79	61	38	17	9	4	1	0
[2] Chemotherapy													
235	177	138	87	53	38	29	21	11	3	2	1	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:27 by alejandro.moreno-koe

Figure 2.2.2.12 Time to Definitive Deterioration for LCSS: Pain (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	221	191	142	118	93	75	59	36	16	8	4	1	0
[2] Chemotherapy													
235	169	132	82	51	36	30	21	10	3	2	1	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:28 by alejandro.moreno-koe

Figure 2.2.2.14 Time to Definitive Deterioration for LCSS: Symptom Distress (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	224	189	146	120	96	72	55	35	16	9	4	1	0
[2] Chemotherapy													
235	167	129	78	46	33	27	20	10	3	2	1	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:30 by alejandro.moreno-koe

Figure 2.2.2.16 Time to Definitive Deterioration for LCSS: Interference with Activity (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	212	177	138	110	91	71	56	37	14	8	4	1	0
[2] Chemotherapy													
235	162	125	78	44	33	27	21	11	3	2	1	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:32 by alejandro.moreno-koe

Figure 2.2.2.18 Time to Definitive Deterioration for LCSS: Global HRQOL (reversed) (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	220	184	139	114	95	74	57	35	15	8	4	1	0
[2] Chemotherapy													
235	166	128	81	50	37	29	21	11	3	2	1	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:33
by alejandro.moreno-koe

Figure 2.2.2.20 Time to Definitive Deterioration for LCSS: ASBI (MID=15) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	220	188	148	119	97	76	60	38	17	9	4	1	0
[2] Chemotherapy													
235	175	136	84	50	35	29	21	11	3	2	1	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:34 by alejandro.moreno-koe

Figure 2.2.2.22 Time to Definitive Deterioration for LCSS: Three-Item-Index (MID=45) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	219	183	139	115	96	74	57	35	15	8	4	1	0
[2] Chemotherapy													
235	171	130	80	48	33	28	21	11	3	2	1	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:35 by alejandro.moreno-koe

Figure 2.2.2.23 Time to Definitive Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=7) [PD-L1% Expression Level <50% Population] (N=497)

[1] Nivolumab+Ipilimumab+Chemotherapy													
262	212	178	143	130	109	92	75	53	25	14	8	2	0
[2] Chemotherapy													
235	164	124	90	72	56	46	41	21	8	5	2	0	0

The time to definitive deterioration event was calculated using on-treatment and follow-up timepoints. PRO event was defined as the time from randomization until the first deterioration in PRO score meeting or exceeding the MID/responder definition threshold corresponding to that score without any further improvement afterwards or only missing data after deterioriation. Patients without deterioration are censored at their last PRO assessment time point. Patients without any PRO measurement are censored at baseline.
PROGRAM: I:\SHARED\Projs\US\BS8698A (9LA)\Datasets\V002 Mar 2020\Analysis\Programs\AMNOG\BS8698A 9LA 1L NSCLC -05.00- AMNOG KM Plots_v0_4.sas EXECUTED: August 31, 2020 at 10:06:36 by alejandro.moreno-koe

Anhang 4-G 4.1.2: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkte Verträglichkeit aus CA209-9LA (Teilpopulation PD-L1 < 50 %)

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE: jegliches UE, UE Grad ≥ 3, schwerwiegende UE und Therapieabbruch wegen UE

Protocol: CA2099LA Page 1 of 1

Figure 110.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any - Adverse Events - Excluding Progression Terms - All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Number of Subjects at Risk

Nivo + Ipi + Chemo	260	8	3	1	0
Chemotherapy	227	8	0	0	0

Nivo + Ipi + Chemo (events : 259/260), median and 95% CI : 0.13 (0.13, 0.23)
Chemotherapy (events : 222/227), median and 95% CI : 0.20 (0.13, 0.30)
Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemotherapy - hazard ratio (95%CI) : 1.19 (0.99, 1.42)

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttaekm-x-ebr2122.sas 17JUL2020:15:58:23

Protocol: CA2099LA Page 1 of 1

Figure 110.5:
Kaplan-Meier Plot of Time to any - Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - Excluding Progression Terms - All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Number of Subjects at Risk

Nivo + Ipi + Chemo	260	126	82	49	30	14	4	0	0	0
Chemotherapy	227	123	48	27	16	9	5	2	1	0

Nivo + Ipi + Chemo (events : 201/260), median and 95% CI : 2.83 (1.94, 3.45)
Chemotherapy (events : 140/227), median and 95% CI : 3.71 (2.76, 5.59)
Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemotherapy - hazard ratio (95%CI) : 1.27 (1.02, 1.58)

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttaekm-x-ebr2122.sas 17JUL2020:15:58:34

Protocol: CA2099LA Page 1 of 1

Figure 110.6:
Kaplan-Meier Plot of Time to any - Serious Adverse Events - Excluding Progression Terms - All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

Number of Subjects at Risk

Nivo + Ipi + Chemo	260	157	104	67	50	30	12	2	1	0
Chemotherapy	227	156	70	41	26	17	8	3	1	0

Nivo + Ipi + Chemo (events : 169/260), median and 95% CI : 5.09 (3.55, 7.26)
Chemotherapy (events : 98/227), median and 95% CI : 11.17 (6.80, N.A.)
Nivo + Ipi + Chemo vs. Chemotherapy - hazard ratio (95%CI) : 1.52 (1.18, 1.95)

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttaekm-x-ebr2122.sas 17JUL2020:15:58:50

Protocol: CA2099LA Page 1 of 1

Figure 110.2:
Kaplan-Meier Plot of Time to any - AEs Leading to Discontinuation of Therapy of All Nivo+Ipi+Chemo - Excluding Progression Terms - All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

12 month follow-up March 2020 DBL.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-ttaekm-x-ebr2122.sas 17JUL2020:15:58:44