Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4L

Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **5**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **9**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **13**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 14
4.2 Methodik 23
4.2.1 Fragestellung 23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 26
4.2.3 Informationsbeschaffung 29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 35
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 38
4.2.5.3 Meta-Analysen 44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 57
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 58
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 76
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 77
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – RCT 80

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – RCT ... 89
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Verträglichkeit – RCT ... 97
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 108
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 120
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 123
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 123
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 123
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 123
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 124
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 124
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 126
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 127
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 128
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 128
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 128
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 129
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 130
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 131
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 131
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 131
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 131
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 132
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 132
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 132
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 133
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 133
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 134
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 134
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 135
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 143
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 144
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 144
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 144
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 144
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 144
4.6 Referenzliste ... 146
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 151
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 157

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 164
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 165
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 179
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 203
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen ... 218
1 Wirksamkeit ... 220
1.1 Mortalität ... 220
1.1.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ... 220
1.1.1.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben ... 221
1.1.1.2 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS) – Signifikante Subgruppen ... 231
1.2 Morbidität ... 233
1.2.1 EQ-5D-VAS ... 233
1.2.1.1 Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS: MMRM ... 234
1.2.1.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MID = 7) ... 235
2 Verträglichkeit ... 244
2.1 Generelle Verträglichkeit ... 244
2.1.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt jegliches UE ... 245
2.1.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt UE ≥ Grad 3 ... 253
2.1.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt SUE ... 261
2.1.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ... 269
2.1.5 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Grades – Signifikante Subgruppen ... 277
2.1.6 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE ≥ Grad 3 – Signifikante Subgruppen ... 281
2.1.7 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE – Signifikante Subgruppen ... 290
2.2 Verträglichkeit nach SOC/PT ... 292
2.2.1 Zeitadjustierte Auswertung zu UE auf SOC/PT-Ebene ... 292
2.2.2 Zeitadjustierte Auswertung zu UE ≥ Grad 3 auf SOC/PT-Ebene ... 303
2.2.3 Zeitadjustierte Auswertung zu SUE auf SOC/PT-Ebene ... 306
2.2.4 Therapieabbruch wegen UE auf SOC/PT-Ebene ... 308
2.2.5 Subgruppenanalysen zu UE auf SOC/PT-Ebene ... 312
2.2.6 Subgruppenanalysen zu UE ≥ Grad 3 auf SOC/PT-Ebene ... 554
2.2.7 Subgruppenanalysen zu SUE auf SOC/PT-Ebene ... 619
2.2.8 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Grades – Signifikante SOC/PT ... 635
2.2.9 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE ≥ Grad 3 – Signifikante SOC/PT ... 667
2.2.10 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE – Signifikante SOC/PT ... 677
2.2.11 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Grades – Signifikante SOC/PT – Signifikante Subgruppen ... 679

2.2.12 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE ≥ Grad 3 – Signifikante SOC/PT – Signifikante Subgruppen ... 733
2.3 Spezifische Verträglichkeit ... 750
2.3.1 Spezifische UE ... 750
2.3.1.1 Zeitadjustierte Auswertung zu spezifischen UE ... 751
2.3.1.2 Subgruppenanalysen zu spezifischen UE ... 757
2.3.1.3 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE ... 810
2.3.1.4 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE ≥ Grad 3 ... 818
2.3.1.5 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen SUE ... 826
2.3.1.6 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE – Signifikante Subgruppen ... 834
2.3.2 Spezifische immunvermittelte UE ... 836
2.3.2.1 Zeitadjustierte Auswertung zu spezifischen imUE ... 837
2.3.2.2 Subgruppenanalysen zu spezifischen imUE ... 846
2.3.2.3 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen imUE jeglichen Grades ... 893
2.3.2.4 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen imUE ≥ Grad 3 ... 905
2.3.2.5 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen imSUE ... 917
2.3.3 Weitere UE von besonderem Interesse (OESI) ... 929
2.3.3.1 Zeitadjustierte Auswertung zu OESI ... 930

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie für die Gesamtpopulation der Studie ATTRACTION-3 (i.e. Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist) 18

Tabelle 4-2: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab.. 25

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab 27

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 55

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 58

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 59

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 64

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 65

Tabelle 4-12: Übersicht über Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie ATTRACTION-3 72

Tabelle 4-13: Übersicht über die geplante Nachbeobachtungsdauer in der Studie ATTRACTION-3 72

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 76

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76

Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Gesamtüberleben (OS)“ 80

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-18: Folgetherapien nach Studienarm in ATTRACTION-3 (Gesamtpopulation) 81

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus ATTRACTION-3 83

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus ATTRACTION-3 84

Tabelle 4-21: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ - Ergebnisse zum Progressionsfreies Überleben (PFS, sekundäre Definition) aus ATTRACTION-3 85

Tabelle 4-22: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ - Ergebnisse zur Objektiven Ansprechrate (ORR) gemäß Prüfarzt aus ATTRACTION-3 87

Tabelle 4-23: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ - Ergebnisse zum besten Ansprechen (BOR) gemäß Prüfarzt aus ATTRACTION-3 87

Tabelle 4-24: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ - Ergebnisse zur Dauer des objektiven Ansprechens gemäß Prüfarzt aus ATTRACTION-3 88

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ 89

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Tabelle 4-27: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in ATTRACTION-3 90

Tabelle 4-28: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus ATTRACTION-3: Zeit bis zur ersten Verschlechterung 92

Tabelle 4-29: Zusatzanalyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ – Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ aus ATTRACTION-3: Zeit bis zur ersten Verschlechterung 95

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ 97

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkte „Verträglichkeit“ aus ATTRACTION-3 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) 101

Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte „Verträglichkeit“ aus ATTRACTION-3 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)) 106

Tabelle 4-34: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (Studie ATTRACTION-3) 109

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus ATTRACTION-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus ATTRACTION-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zur Verträglichkeit (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) aus ATTRACTION-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus ATTRACTION-3 115

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „UE ≥ Grad 3“ aus ATTRACTION-3 116

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ aus ATTRACTION-3 ... 118

Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 124

Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 124

Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 125

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 125

Tabelle 4-45: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 126

Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 129

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 129

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 130

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 130

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 132

Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 133

Tabelle 4-52: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie für die Gesamtpopulation der Studie ATTRACTION-3 (i.e. Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist) ... 136

Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 143

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <ATTRACTION-3> ... 180

Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <ATTRACTION-3> ... 204

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS) aus ATTRACTION-3 84

Abbildung 3: Zusatzanalyse 1 – Kaplan-Meier-Kurven des PFS aus ATTRACTION-3 86

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS (**MID = 7**) aus ATTRACTION-3 93

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS (**Sensitivitätsanalyse 1 MID = 10**) aus ATTRACTION-3 93

Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus ATTRACTION-3: Zeitlicher Verlauf für die Änderung der EQ-5D-VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt 94

Abbildung 7: Zusatzanalyse – Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (MID = 0,08) aus ATTRACTION-3 96

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Grades aus ATTRACTION-3 103

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE ≥ Grad 3 aus ATTRACTION-3 104

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE aus ATTRACTION-3 104

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Therapieabbruch wegen UE aus ATTRACTION-3 105

Abbildung 12: Patientenfluss der Studie ATTRACTION-3, Datenschnitt 12.11.2018 202

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
ADA	*Anti-Drug-Antibody*
ALT	Alanin¬amino¬transferase
AMIS	Arzneimittel Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
BOR	Bestes Ansprechen (*Best Overall Response*)
BSC	*Best-Supportive Care*
CENTRAL	*Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CI	*Confidence Interval*
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use)*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CR	Komplettes Ansprechen (*Complete Response*)
CSP	Studienprotokoll (*Clinical Study Protocol*)
CSR	Klinischer Studienbericht (*Clinical Study Report*)
CT	Computertomographie
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DCR	Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate)*
DFS	Krankheitsfreies Überleben (*Disease-Free Survival*)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Datenkontrollkomitee (*Data Monitoring Committee*)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*)
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (*Duration of Objective Response*)
DTX	Docetaxel
E	Einschlusskriterium
ECOG-PS	*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*
eCRF	Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	**Bedeutung**
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	*Excerpta Medica Database*
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
EQ-5D	*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*
EQ-5D-3L	*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version*
EQ-5D-VAS	*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala
ESD	Endoskopische Submukosadissektion
EU	Europäische Union
EU-CTR	*European Union Clinical Trials Register*
EudraCT	*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*
FU	*Follow-Up*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBc	Hepatitis-B-Core-Antigen
HBs	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	*Hazard Ratio*
HTLV	Humanes T-Lymphotropes Virus
i.v.	Intravenös
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IEC	Ethikkommission (*Independent Ethics Committee*)
imUE	Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	*Institutional Review Board*
ITT	*Intention to treat*

Abkürzung	**Bedeutung**
IWRS	*Interactive Web Response System*
KI	Konfidenzintervall
KL-6	Krebs von den Lungen-6
LS-Means	*Least Square Means*
Max	Maximum
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MID	*Minimal Important Difference*
Min	*Minimum*
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
n	Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis)
N	Gesamtzahl an Patienten
N.A.	Nicht Anwendbar *(Not Applicable)*
N.E.	Nicht Erreicht
NCI	*National Cancer Institute*
NYHA	*New York Heart Association*
OP	Operation
OR	*Odds Ratio*
ORR	Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*)
OS	Gesamtüberleben (*Overall Survival*)
PD	Krankheitsprogression (*Progressive Disease*)
PD-L1	*Programmed Death-Ligand 1*
PFS	Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*)
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (*Partial Response*)
PRO	Patientenberichtete Ergebnisse (*Patient Reported Outcome*)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTX	Paclitaxel
q2w	Alle zwei Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)
RECIST	*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

Abkürzung	**Bedeutung**
SAG-O	*Scientific Advisory Group Oncology*
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (*Standard Error*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
SP-D	*Surfactant¬protein D*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes UE
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (*Time To Response*)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (*Union Internationale Contre le Cancer*)
ULN	Obere Grenze des Normbereichs (*Upper Limit of Normal*)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)
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

Das vorliegende Modul 4L bezieht sich auf die Untersuchung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. Bei dieser Population sind kurative Therapieansätze keine Option mehr, die Behandlung erfolgt palliativ und patientenindividuell.

Aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist die **zweckmäßige Vergleichstherapie** (zVT) für das oben genannte Anwendungsgebiet Best-Supportive Care (BSC).

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA folgt teilweise der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zVT. Abweichend von der Auffassung des G-BA sollte nach Ansicht von BMS eine Aufteilung der Patientenpopulation und zVT hinsichtlich der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie erfolgen.

So existiert für das angestrebte Anwendungsgebiet in Deutschland kein zugelassenes und bevorzugtes Mittel der Wahl, eher erfolgt eine patientenindividuelle Auswahl der Therapie. Gleichzeitig gibt es gemäß Leitlinienaussagen sowie basierend auf der sehr begrenzten Studienlage im zugelassenen Anwendungsgebiet keinen etablierten Standard. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation ergibt sich für das zugelassene Anwendungsgebiet daher aus Sicht von BMS folgende zVT:

a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist:

   - Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes.

b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:

   - Best-Supportive Care.

In der deutschen Versorgungspraxis erhält nur ein geringerer Anteil an Patienten in dieser Therapielinie BSC und die Mehrheit der Patienten ein Taxan, Paclitaxel oder Docetaxel (siehe dazu den Kantar Health Report Germany in Modul 3L Abschnitt 3.1). In der Zulassungsstudie ATTRACTION-3 hatten die Prüfärzte vor Randomisierung folgerichtig die Auswahlmöglichkeit zwischen diesen beiden Taxanen. Die Komparatoren der Zulassungsstudie, Docetaxel und Paclitaxel, decken somit die deutsche Versorgungspraxis hinreichend ab und stellen die antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist (Gesamtpopulation der Studie ATTRACTION-3), adäquat dar.

Zusammenfassend lautet die **Fragestellung** für Modul 4L wie folgt: Welchen Zusatznutzen hat Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zur gewählten zVT bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (RCT, *Randomized Controlled Trial*)?

Datenquellen

Zur Beurteilung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit untersucht. Es werden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die RCT mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt enthalten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion von Studien für einen direkten Vergleich von Nivolumab mit der zVT werden Einschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevanten Endpunkten, Studiendesign sowie Publikationstyp formuliert. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3. Studien, die ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllen, werden ausgeschlossen.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wird das Verzerrungspotential auf Studienebene (A) bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wird bereits das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) als „hoch“ eingestuft, wird das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Andernfalls erfolgt eine spezifische Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) nach den Vorgaben der Modulvorlage.

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

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu werden folgende Kategorien gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen:

Hohe qualitative Ergebnissicherheit
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.

Mäßige qualitative Ergebnissicherheit
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.

Geringe qualitative Ergebnissicherheit
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien werden nach den Anforderungen des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements in Anhang 4-E dokumentiert.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*)

Morbidität

- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L (*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version*)
  - EQ-5D Visueller Analogskalenwert (*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* – Visuelle Analogskala [EQ-5D-VAS])

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) ≥ Grad 3
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Therapieabbruch wegen UE

Zusätzlich werden im Dossier ergänzend Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS, *Progression-Free Survival*), zum Therapieansprechen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert, zu jeglichen UE sowie zu spezifischen immunvermittelten UE (imUE), spezifischen UE, weiteren UE von besonderem Interesse (OESI, Other Events of Special Interest), sowie UE nach SOC/PT (System organ class/preferred term) - siehe Anhang 4-G - dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht die Studie ATTRACTION-3 zur Verfügung. Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase-III-Zulassungsstudie. Die Studie ATTRACTION-3 entspricht der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie laut Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA; 5. Kapitel, §5 Abs. 6).

Aufgrund der niedrigeren Prävalenz des Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithelhistologie in westlichen Ländern wurde die Studie überwiegend an asiatischen Patienten durchgeführt und nur ein geringer Teil kaukasischer Patienten eingeschlossen. Die pharmakokinetischen Daten zeigen keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den ethnischen Gruppen. Auch wird aufgrund der biologischen Eigenschaften des Tumors ein vergleichbares Ansprechen zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten erwartet. Damit besteht eine adäquate Vergleichbarkeit als Voraussetzung für einen Evidenztransfer gemäß des im "Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development" der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) dargestellten Vorgehen.

Basierend auf allen eingereichten Daten und Analysen von BMS und der Stellungnahme des Scientific Advisory Group Oncology (SAG-O) kommt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) der EMA in seinem Bewertungsbericht vom 15. Oktober 2020 zum Schluss, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der asiatischen Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auf europäische Patienten gegeben ist. Auch die Subgruppenanalysen nach Ethnizität zeigen in keinem Endpunkt Hinweise auf Interaktionen, so dass die Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die interne Validität der Studie ist gewährleistet. Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression, Anzahl an Organen mit Metastasen und Region, sodass von einer grundsätzlichen Gleichheit der Behandlungsarme innerhalb der Studie ausgegangen werden kann. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*) wurde als

niedrig eingestuft. Für alle anderen Endpunkte ist von einem hohem Verzerrungspotential auszugehen.

Zusammenfassend kann für die vorliegenden Nachweise für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden. Für alle übrigen Endpunkte ist die qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials als mäßig einzustufen.

Im Folgenden leitet BMS den Zusatznutzen basierend auf der Gesamtpopulation der Studie – d. h. Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist – im Vergleich zur zVT „Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes“ (in der Studie als Chemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel operationalisiert) ab.

Für die Bewertung von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.

In der folgenden Tabelle 4-1 sind die Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 für die Gesamtpopulation sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie für die Gesamtpopulation der Studie ATTRACTION-3 (i.e. Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist)

Endpunkt RCT	**Nivolumab vs. Kontrollarm** **Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,77 [95 %-KI: 0,62; 0,96], p = 0,0189 mediane Überlebenszeit (Monate): 10,91 [95 %-KI: 9,23; 13,34] vs. 8,38 [7,20; 9,86] 18-Monats-Überlebensrate: 30,5 [95 %-KI: 24,4; 36,9] vs. 20,7 [15,4; 26,6]	Zusatznutzen: **Ausmaß gering** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Morbidität		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
EQ-5D-VAS	Zeit bis zur ersten Verschlechterung (MID = 7) HR = 0,70 [95 %-KI: 0,52; 0,93], p = 0,0127 mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): 4,34 [95 %-KI: 2,83; 8,21] vs. 2,73 [95 %-KI: 1,68; 2,92] Die Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 bestätigt den signifikanten Vorteil von Nivolumab	Zusatznutzen: **Ausmaß gering** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt RCT	**Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
UE ≥ Grad 3	HR = 0,36 [95 %-KI: 0,28; 0,47], p < 0,0001 mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): 7,62 [95 %-KI: 5,39; N.A] vs. 0,71 [95 %-KI: 0,49; 0,99]	Zusatznutzen: **Ausmaß erheblich** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SUE	HR = 0,79 [95 %-KI: 0,58; 1,07], p = 0,1225	Zusatznutzen: **nicht belegt**
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,84 [95 %-KI: 0,51; 1,38], p = 0,4848	Zusatznutzen: **nicht belegt**
EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; HR*: Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Endpunktkategorie Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab führt in der Studie ATTRACTION-3 im Vergleich zum Kontrollarm (antineoplastischen Therapie) zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die gegenüber einer fluoropyrimidin-und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär waren oder diese nicht toleriert haben, aber eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt war.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,77 [95 %-KI: 0,62; 0,96], p = 0,0189; siehe Tabelle 4-52). Das Sterberisiko wird durch Nivolumab um 23 % gegenüber dem Kontrollarm gesenkt.

Die mediane Überlebenszeit beträgt unter Nivolumab 10,91 Monate [95 %-KI: 9,23; 13,34] gegenüber 8,38 Monaten [95 %-KI: 7,20; 9,86] im Kontrollarm. Damit verlängert sich das mediane Überleben durch Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm um zweieinhalb Monate.

Auch bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten zeigt sich ein Vorteil von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm. Die Trennung der Überlebenskurven mit höheren Überlebensraten unter Nivolumab zeigt sich nach etwa 5 Monaten. Nach einem Jahr waren im Nivolumab-Arm noch knapp die Hälfte der Patienten am Leben, gegenüber einem Drittel der Patienten im Kontrollarm. In der Gesamtpopulation liegt die 18-Monats-Überlebensrate bei 30,5 % [95 %-KI: 24,4; 36,9] vs. 20,7 % [95 %-KI: 15,4; 26,6] zugunsten von Nivolumab (siehe Tabelle 4-52).

Diese Ergebnisse zeigen eine moderate, klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung im Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten in einer palliativen Therapiesituation. Die Senkung des Mortalitätsrisikos um 23 % führt gemäß § 5 Abs. 7 Arzneimittel-

Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der Endpunktkategorie Mortalität zu einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt war.

Endpunktkategorie Morbidität

Die Morbidität der Patienten in der Studie ATTRACTION-3 wurde über den Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des generischen Fragebogens *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version* (EQ-5D-3L) erhoben.

Bei der Auswertung zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß *EQ-5D*-Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS) zeigt sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (*Minimal Important Difference* [MID] 7 Punkte: HR = 0,70 [95 %-KI: 0,52; 0,93], p = 0,0127; siehe Tabelle 4-52). Die Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 Punkten bestätigt diesen Vorteil.

Dieser Endpunkt wird als schwerwiegend eingestuft, weil die Situation der Patienten durch schwere und für die Patienten bedeutsame Symptome geprägt ist: Für die Patienten spielt die Linderung von Dysphagie, Übelkeit, Dyspnoe und/oder Schmerzen eine wichtige Rolle. Diese Einstufung steht im Einklang mit der S3-Leitlinie. Dort werden Empfehlungen zu einzelnen Maßnahmen hervorgehoben.

Die ergänzenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D Index-Wert bestätigten den signifikanten Vorteil von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm: Die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-3L (Indexwert, MID = 0,08) ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,69 [95 %-KI: 0,52; 0,93], p = 0,0135).

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV für die Endpunktkategorie Morbidität ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt war.

Endpunktkategorie Verträglichkeit

Nebenwirkungen sind ein häufiger Grund für Dosisreduktionen, Therapieunterbrechungen oder -abbrüche. Der effektive Einsatz wirksamer Substanzen setzt, gerade bei vorbehandelten Patienten, bei denen nurmehr palliative Maßnahmen zur Verfügung stehen, eine gute Verträglichkeit voraus.

In der Studie ATTRACTION-3 zeigen sich für die Patienten im Anwendungsgebiet deutliche Vorteile unter der Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm mit antineoplastischen Therapien. Das Risiko für schwere UE ist unter Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm um nahezu zwei Drittel (64 %) reduziert (UE ≥ Grad 3: HR = 0,36 [95 %-KI: 0,28; 0,47], p < 0,0001, siehe Tabelle 4-52). Am häufigsten ist eine signifikante Vermeidung von schweren febrilen Neutropenien, Leukopenien und Neutropenien unter Nivolumab zu beobachten. Es besteht für Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Das Risiko des Auftretens von SUE zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Nivolumab mit einer Risikoreduktion um 21 % (p = 0,1225). Bei schwerwiegenden febrilen Neutropenien zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm. Das Risiko für einen Therapieabbruch wegen UE zeigt ebenfalls einen numerischen Vorteil zugunsten von Nivolumab mit einer Risikoreduktion um 16 % (p = 0,4848, siehe Tabelle 4-52).

Einordnung der Ergebnisse zu UE

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab wurde in vielen Studien ausgiebig untersucht. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit spezifischen UE unter Nivolumab sind in der Fachinformation zu finden. Auch die in der Studie ATTRACTION-3 aufgetretenen UE decken sich mit dem bekannten und zu erwartenden Verträglichkeitsprofil, sodass auch diese entsprechend den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen gut handhabbar sind.

In der Studie ATTRACTION-3 zeigen sich für UE ≥ Grad 3 statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Nivolumab. Somit ist trotz typischer, Nivolumab-spezifischer unerwünschter Ereignisse insgesamt ein deutlicher, in diesem Ausmaß bisher nicht erreichter Zusatznutzen im Endpunkt Verträglichkeit ableitbar. Untermauert wird dieser Vorteil durch die numerischen Vorteile in den SUE und Therapieabbrüchen wegen UE. In der Gesamtbetrachtung besteht damit in der Nutzendimension Verträglichkeit ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab hinsichtlich UE ≥ Grad 3.

Weitere Aspekte

Subgruppenanalysen

Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in den Subgruppen beobachtet wurden, erfolgte unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Interaktionstests und der Bewertung der biologischen Plausibilität von Subgruppeneffekten.

Vereinzelt zeigen die durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie ATTRACTION-3 Belege für eine Effektmodifikation. Insgesamt lässt sich jedoch kein Hinweis ableiten, ob bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm profitieren. Daher wird der Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation der Studie abgeleitet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und das Modul 2 des vorliegenden Dossiers).

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt war.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel sind folgende Ergebnisse maßgeblich (siehe Tabelle 4-52):

- M**ortalität:** Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.
- **Morbidität:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS.
- **Verträglichkeit:** Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab hinsichtlich UE ≥ Grad 3.

Die Therapie mit Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie bietet aufgrund der moderaten Verlängerung der Überlebensdauer, sowie der bedeutsamen Vermeidung schwerer Nebenwirkungen einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV im Vergleich zum Kontrollarm. Diese Einschätzung wird durch die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich des Gesundheitszustandes und ergänzend auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt. Dem konsistent über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit hinweg gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder größerer Schaden gegenüber. Ein Saldieren von positiven und negativen Effekten ist nicht erforderlich.

Nivolumab stellt die einzige zugelassene, wirksame und gut verträgliche Therapieoption für diese Therapielinie als Alternative zu einer Therapie mit Best-Supportive Care (BSC) dar. Der hohe Stellenwert von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet wird auch durch die Aufnahme in US-amerikanische Leitlinien-Empfehlungen bestätigt.

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.

Das vorliegende Modul bezieht sich auf die Untersuchung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. [1]

Bei dieser **Patientenpopulation** handelt es sich um Patienten, die nach einer vorangegangenen fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie ein Rezidiv oder einen Progress erlitten haben und bei denen eine erneute platinhaltige Therapie nicht sinnvoll ist. Für diese Patienten sind kurative Therapieansätze, wie die Operation oder die Bestrahlung des Tumors, keine Option mehr. Die Behandlung erfolgt palliativ und patientenindividuell.

Aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist die **zweckmäßige Vergleichstherapie** (zVT) Best-Supportive Care (BSC). [2]

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt teilweise der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zVT. Abweichend von der Auffassung des G-BA sollte nach Ansicht von BMS

eine Aufteilung der Patientenpopulation und zVT hinsichtlich der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie erfolgen:

a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist:

- Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes

b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive Care

Laut einer Auswertung von Patientenakten erhält in der deutschen Versorgungspraxis nur ein geringerer Anteil von Patienten BSC und die Mehrheit der Patienten eines der beiden Taxane Paclitaxel und Docetaxel. [3, 4] Das in den Leitlinien neben den beiden Taxanen aufgeführte Irinotecan als Monotherapie spielt im deutschen Versorgungsalltag, v. a. wegen seines ungünstigen Toxizitätsprofils (schwerwiegende Diarrhoe, Neutropenie und Asthenie), eine geringe bis keine Rolle. [5] In der Zulassungsstudie ATTRACTION-3 hatten die Prüfärzte vor der Randomisierung folgerichtig die Auswahlmöglichkeit zwischen diesen beiden Taxanen. Die Komparatoren der Zulassungsstudie Docetaxel und Paclitaxel decken somit die deutsche Versorgungspraxis adäquat ab und stellen die antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes für Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, adäquat dar.

Tabelle 4-2: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab

Teilanwendungsgebiete	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**
Zweckmäßige Vergleichstherapie aus BMS-Sicht	
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, • für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	• Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, • für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	• Best-Supportive Care
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA	
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	• Best-Supportive Care Als Best-Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BMS: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Zur Beurteilung des Zusatznutzens werden **patientenrelevante Endpunkte** der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit untersucht. Es werden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, *Randomized Controlled Trial*; Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die RCT müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt enthalten.

Zusammenfassend leitet sich folgende **Fragestellung** für Modul 4L ab:

Welchen Zusatznutzen hat Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität und Verträglichkeit im Rahmen von RCT?

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 werden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der oben dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Endpunkte, das Studiendesign sowie den Publikationstyp. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

		Einschlusskriterien (E)	**Ausschlusskriterien (A)**
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie[a]	Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
2	Intervention	Nivolumab gemäß deutschem Zulassungsstatus	Intervention (E2) nicht erfüllt
3	Vergleichstherapie	a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist: • Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist: • Best-Supportive Care	Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene oder generische Lebensqualität • Verträglichkeit	Endpunkte (E4) nicht erfüllt
5	Studiendesign	Randomisiert kontrollierte Studien (RCT)	Studientypen (E5) nicht erfüllt
6	Studiendauer	Keine Einschränkung (die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)	
7	Sprache	Keine Einschränkung	
8	Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten)[b]	Datenquelle (E8) nicht erfüllt

a. Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.

b. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)

Erläuterungen und Begründungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien

Patientenpopulation (Ein-/Ausschlusskriterium 1):

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet für Nivolumab werden Studien mit erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie eingeschlossen.

Intervention (Ein-/Ausschlusskriterium 2):

Gemäß Zulassung von Nivolumab in der Monotherapie werden Studien eingeschlossen, die als Intervention eine intravenöse Infusion von 240 mg Nivolumab alle zwei Wochen (q2w) bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität untersuchen.

Vergleichstherapie (Ein-/Ausschlusskriterium 3):

Gemäß den Festlegungen in Abschnitt 3.1 von Modul 3 werden als Einschlusskriterien für Studien folgende Vergleichstherapien definiert:

- Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (Docetaxel oder Paclitaxel) für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist

- Best-Supportive Care (BSC) für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist

Endpunkte (Ein-/Ausschlusskriterium 4):

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

Studiendesign (Ein-/Ausschlusskriterium 5):

Es werden ausschließlich RCT eingeschlossen (Evidenzstufe 1b).

Studiendauer (Ein-/Ausschlusskriterium 6):

Es wird keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen, da die Studiendauer in der vorliegenden Indikation in der Regel ereignisgetrieben ist.

Sprache (Ein-/Ausschlusskriterium 7):

Hinsichtlich der Sprache werden ebenfalls keine Einschränkungen vorgenommen.

Datenquelle (Ein-/Ausschlusskriterium 8):

Es werden lediglich Studien berücksichtigt, für die eine Vollpublikation, ein Studienbericht oder ein vergleichbarer ausführlicher Ergebnisbericht vorliegt, um die Kriterien des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements zu erfüllen und eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen.

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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 30. September 2020 in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE, (inklusive „in-process & other non-indexed citations), (http://search.proquest.com/professional/advanced)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) [CENTRAL] (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)
- *Excerpta Medica Database* (EMBASE) (http://search.proquest.com/professional/advanced)

Für die Suche kam jeweils ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche thematische Blöcke gegliedert.

Für die Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) und *Excerpta Medica Database* (EMBASE) waren dies die Blöcke Intervention, Indikation und Studientyp. Zur Identifikation von RCT wurden für MEDLINE und EMBASE aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Eine Einschränkung der Suche über das Kriterium „Sprache“ erfolgte nicht.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A (Abschnitt 4-A1).

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Die Auswahl erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C, Abschnitt 4-C1).

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, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 30. September 2020 in folgenden Datenbanken:

- clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov)
- *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP; http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx)
- EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Generelle Einschränkungen der Recherche (Zeitraum etc.) erfolgten nicht. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B, Abschnitt 4-B1 zu entnehmen.

Soweit sich in dieser Suche die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-D, Abschnitt 4-D1).

Das Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) wurde am 24.09.2020 zuerst mittels der Basissuche nach „Esophageal Cancer“ und der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie ATTRACTION-3 durchsucht. Danach erfolgte die erweiterte Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel.

Am 31.08.2020 wurde das bisherige Arzneimittel-Informationssystem AMIS durch AMIce abgelöst. AMIce wurde am 24.09.2020 mit jeweils allen bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels in den Feldern „Arzneimittelname“, „Stoffname“, „Indikation (ATC-Code)“ und „Zul. -Nr/Reg.-Nr“ durchsucht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite 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 Internetseite 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 Internetseite 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 Internetseite 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.

[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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus öffentlichen Nutzenbewertungsverfahren nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurde die Internetseite des G-BA am 24.09.2020 hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht.

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 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 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Duplikate manuell identifiziert und entfernt.

Die Bewertung und Selektion der Studien erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 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):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– 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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– 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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den obenstehenden Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wird der klinische Studienbericht (CSR, *Clinical Study Report*) der eingeschlossenen Studie herangezogen. [6]

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) werden zunächst 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.

Wird bereits das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) als „hoch“ eingestuft, wird das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Andernfalls werden 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“ werden die Daten nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu werden folgende Kategorien gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen [7]:

Hohe qualitative Ergebnissicherheit
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.

Mäßige qualitative Ergebnissicherheit
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.

Geringe qualitative 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.) erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG. [7] Wird keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt, erfolgt die Klassifizierung 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.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden ausführlich im Abschnitt 4.3.1.2.1 und dem zugehörigen Anhang 4-E dokumentiert. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab werden ausschließlich RCT herangezogen. Somit erfolgt die Darstellung der Studien nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 und CONSORT-Flow-Chart).

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

[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.

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.

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

Die in der relevanten Studie ATTRACTION-3 untersuchte Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie.

Verschiedene Patientencharakteristika können die Ergebnisse interventioneller Studien beeinflussen. Ob diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben könnten, 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:

- Geschlecht
- Alter
- Altersgruppe
- Ethnizität
- Geografische Region
- *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS) zu Baseline
- Zeit seit Erstdiagnose
- Lokalisation des Primärtumors (Tumor Nodus Metastasen [TNM]-Klassifikation)
- Rezidiv
- TNM-Klassifikation

- Krankheitsstadium gemäß internationaler Vereinigung gegen Krebs (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*)
- Vorhandensein multipler Läsionen
- Lokalisation der Metastasen
- Anzahl an Organen mit Metastasen (elektronisches Datenerhebungsformular [eCRF, *electronic Case Report Form*])
- Dauer von der OP der Primärläsion (eingeschlossen EMR oder ESD) bis zur Randomisierung
- Lokalisation des Rezidivs
- Vorherige Operation
- Vorherige Radiotherapie
- Alkoholkonsum
- Raucherstatus
- *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expressionstatus (*Interactive Web Response System* [IWRS] und Testergebnisse)
- Summe des längsten Durchmessers der Zielläsion (mm)

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kap. Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*)

Morbidität

- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L (*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version*)
    - EQ-5D Visueller Analogskalenwert (*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* – Visuelle Analogskala [EQ-5D-VAS])

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) ≥ Grad 3
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Therapieabbruch wegen UE

Zusätzlich werden im Dossier ergänzend Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS, *Progression-Free Survival*), zum Therapieansprechen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert, zu jeglichen UE sowie zu spezifischen immunvermittelten UE (imUE), spezifischen UE und weiteren UE von besonderem Interesse (OESI, Other Events of Special Interest) - siehe Anhang 4-G - dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des OS gilt in der Onkologie und insbesondere bei Patienten mit dem als nicht heilbar geltenden fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, bei dem die Patienten unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel.

Operationalisierung/Validität

Das Gesamtüberleben 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 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 (HR) werden Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bestimmte Zeitintervalle dargestellt. Einige Patienten sprechen langfristig auf immunonkologische Substanzen an und überleben einen längeren Zeitraum, wie anhand einer 5-Jahres Auswertung der CheckMate 067 beim Melanom beobachtet werden konnte (das OS betrug dabei in der Nivolumab +Ipilimumab-Gruppe mindestens 60 Monate, der Median wurde noch nicht erreicht). [8] In der Kaplan-Meier-Kurve für OS zeigt sich dies durch eine Plateaubildung. Dieser „Tail of the curve“ ist über den Endpunkt medianes OS nicht abbildbar, jedoch patientenrelevant. Daher beschreiben Überlebensraten als zusätzliche Maßzahl zum HR speziell für Immunonkologika sehr gut das mögliche Langzeitüberleben der Patienten. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegt der patientenrelevante Endpunkt Gesamtübeleben in der Kategorie Mortalität keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign als valide anzusehen.

Morbidität

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der allgemeine Gesundheitszustand ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wird dieser Endpunkt durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D. Hierbei 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. Das Instrument ist auch bei onkologischen Indikationen zuverlässig und valide. [9]

Als Verschlechterung wird gewertet, wenn sich Patienten um mindestens 7 bzw. 10 Punkte (validierte *Minimal Important Difference* [MID]) verschlechtern. [10] Dementsprechend wurde in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS um 7 bis 10 Punkte durch den G-BA als klinisch relevant anerkannt und für die Nutzenbewertung herangezogen. [11-13]

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Die Erhebung von UE, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Verträglichkeit eines Arzneimittels. 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 und bis zu 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichen UE, UE ≥ Grad 3, zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE.

Die Hauptanalyse im vorliegenden Dossier umfasst alle in der Studie erfassten UE mit einer Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen (Jegliches UE, UE ≥ Grad 3, SUE, Therapieabbruch wegen UE), wobei die Analyse um solche Ereignisse bereinigt wurde, die mit sehr hoher

Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Folgende *Preferred Terms* (PT) aus der Systemorganklasse (SOC, *System Organ Class*) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ wurden nach Sichtung aller in der Studie aufgetretenen UE ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt: Lymphknotenmetastasen, Progression einer bösartigen Neubildung, Lymphangiosis carcinomatosa. Die Hauptanalyse erfolgte auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigten.

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA Version 21.1) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Version 4.0) des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert.

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Ereigniszeitanalysen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit)

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein 2-seitiger log-rank-Test, stratifiziert nach den Randomisierungsstrata, verwendet. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle (KI) zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem nach Randomisierungsstrata stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung als alleinige Kovariate 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.

Kontinuierliche Endpunkte (Ergänzende Auswertungen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM, *Mixed effect Model for Repeat Measurement*) wurde für die Analyse der Werteänderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet. Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) sowie standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges’ g inklusive zugehöriger 95 %-KI wurden ermittelt.

Datenschnitt

Sowie die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte als auch die ergänzenden Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt vom 12. November 2018. Dies entspricht der finalen Analyse, welche gemäß Studienprotokoll bei einer Zahl von 331 OS-Ereignissen geplant war. Auf die ursprünglich vorgesehene Interimanalyse der Version 8 des Studienprotokolls wurde aufgrund der Ergebnisse im Studienverlauf verzichtet.

Analysierte Patientenpopulation

In der Studie wird zwischen folgenden Analysegruppen unterschieden:

- Randomisierte Patienten (ITT-Population): Alle randomisierten Patienten
- Behandelte Patienten: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten
- *Patient Reported Outcome* (PRO)-Analysepopulation: Alle randomisierten Patienten, für welche der Baseline-Wert und mind. ein weiterer Wert zu einem Nachfolgezeitpunkt vorliegt

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte und der Patientencharakteristika beruht auf der randomisierten Population (ITT-Population). Dabei werden die Patienten in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden – unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.

Die Endpunkte der Verträglichkeit beruhen auf der Population der behandelten Patienten. Dabei werden die Patienten in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in der sie tatsächlich behandelt wurden.

Die Auswertungen der Fragebögen zu Symptomen und Lebensqualität beruhen auf der PRO-Analysepopulation.

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

[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.

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.

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 $\geq 0{,}05$), 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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ATTRACTION-3) zugrunde, aus diesem Grund kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

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.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das OS ist, wie beschrieben, einer der wichtigsten Endpunkte in Studien zu fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, jedoch birgt dieser aufgrund des Einflusses von Crossover und von Folgetherapien immer auch ein Verzerrungspotential. Aus diesem Grund ist das progressionsfreie Überleben (PFS, *Progression-Free Survival*) ein weiterer relevanter und wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien. Die EMA benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (DFS, Disease-Free Survival). Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient”. [14, 15]

Das PFS wird von BMS als relevante zusätzliche Analyse zum OS angesehen. BMS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels bildgebender Verfahren innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des PFS bestehen.

Das PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* Version 1.1 (RECIST v1.1), 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 Tage 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.

Das PFS wird analog zur Hauptanalyse für das OS analysiert und dargestellt. Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein.

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (ORR)

Die objektive Ansprechrate (ORR, *Objective Response Rate*) 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. [15] In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird ORR von BMS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Neben der Analyse von ORR alleine werden zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens dargestellt (BOR, *Best Overall Response*).

Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit bestätigtem kompletten Ansprechen (CR, *Complete Response*) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR, *Partial Response*) pro Studienarm. Das 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 objektiv dokumentierten Progression oder dem Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder ohne Folgetherapie zur Krebsbehandlung werden alle verfügbaren Messpunkte mit bestätigtem Ansprechen zur Bestimmung der BOR herangezogen. Für Patienten, welche die Behandlung nach einer Progression fortführten, wurde BOR auf Basis aller Messpunkte, bis zum Zeitpunkt der initialen nach RECIST v1.1 definierten Progression, bestimmt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein. Die Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, *Duration of Objective Response*) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des ersten bestätigten Ansprechens (CR oder PR) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, wurde die DOR zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.

Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für die Hauptanalyse wird als Verschlechterung gewertet, wenn sich Patienten um mindestens 7 Punkte verschlechtern. Für die Sensitivitätsanalyse wird als Verschlechterung gewertet, wenn sich Patienten um mindestens 10 Punkte verschlechtern.

Zeitlicher Verlauf der Änderung

Es wird ein MMRM für die Analyse der Werteänderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet. Diese Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden grafisch in Form des zeitlichen

Verlaufs der jeweiligen mittleren Änderung inklusive Standardfehler für Nivolumab und dem Kontrollarm dargestellt, eine tabellarische Darstellung erfolgt ergänzend im Anhang 4-G. Zu Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Zusatzanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS:

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein grundsätzlich patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden der Patienten widerspiegelt.

Als generisches Instrument wurde der Fragebogen EQ-5D-3L verwendet. Der EQ-5D ist ein sehr häufig genutzter Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Index-Wert) 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 zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands (siehe oben).

Der für Deutschland validierte Patientenfragebogen [16] wurde bereits in onkologischen Nutzenbewertungen des IQWiG als ein für diese Erkrankung valides Instrument bewertet. [17, 18]

Als minimale klinisch relevante Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten wurde ein Abfall des EQ-5D um 0,08 für den EQ-5D-Index-Wert (UK Scores) definiert. [10] Diese MID gilt für die verschiedenen untersuchten Krebsarten und gleicht zudem den berechneten MIDs anderer in der Literatur publizierter Krankheitsbilder. [10] Als Verschlechterung wird daher gewertet, wenn sich Patienten um mindestens 0,08 Punkte (validierte MID) verschlechtern.

Der EQ-5D-Index-Wert wird im Rahmen der deutschen Nutzenbewertung regelhaft nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse zum EQ-5D-Index werden deshalb im vorliegenden Dossier lediglich ergänzend dargestellt.

Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Sensitivitätsanalysen zur Verträglichkeit

Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress):

Die Hauptanalyse im vorliegenden Dossier umfasst alle in der Studie erfassten UE mit einer Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen, wobei die Analyse um solche Ereignisse bereinigt wurde, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Bei der Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse nicht um solche Ereignisse bereinigt.

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.

Methodik der Subgruppenanalysen

Ereigniszeitanalysen

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal verwendet.

Darstellung der Ergebnisse

Für die Bewertung möglicher Effektmodifikatoren wird gemäß IQWiG-Methodik ein Interaktions-p-Wert < 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation durch ein Merkmal angenommen. [7] Werden nach dieser Methodik zwischen den Subgruppen signifikant unterschiedliche Effekte (p < 0,05) ermittelt, werden die Ergebnisse auf Subgruppenebene aufgeführt und bewertet. Gemäß IQWiG-Methodik werden Subgruppenanalysen nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. [7]

Interpretation der Ergebnisse der 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 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. Bei 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 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]

---

[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.
[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.

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.*
- *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.*

Mit der Studie ATTRACTION-3 steht direkt-vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Somit werden keine indirekten Vergleiche 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 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CA209-473 (ATTRACTION-3, NCT02569242)	ja	nein*	laufend	12/2015-Q4/2020	Nivolumab Docetaxel/Paclitaxel
CA209-648 (CheckMate 648, NCT03143153)	nein	ja	laufend	06/2017-08/2024	Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab + Cisplatin + Fluorouracil Cisplatin + Fluorouracil
*Die Studie CA209-473 wurde von Ono Pharmaceutical in Kooperation mit Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) durchgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 Tabelle 4-4 geben den Stand vom 30.09.2020 wieder.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CA209-648	A2: Die Intervention ist nicht im hier relevanten Anwendungsgebiet zugelassen.
A: Ausschlusskriterium	

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.

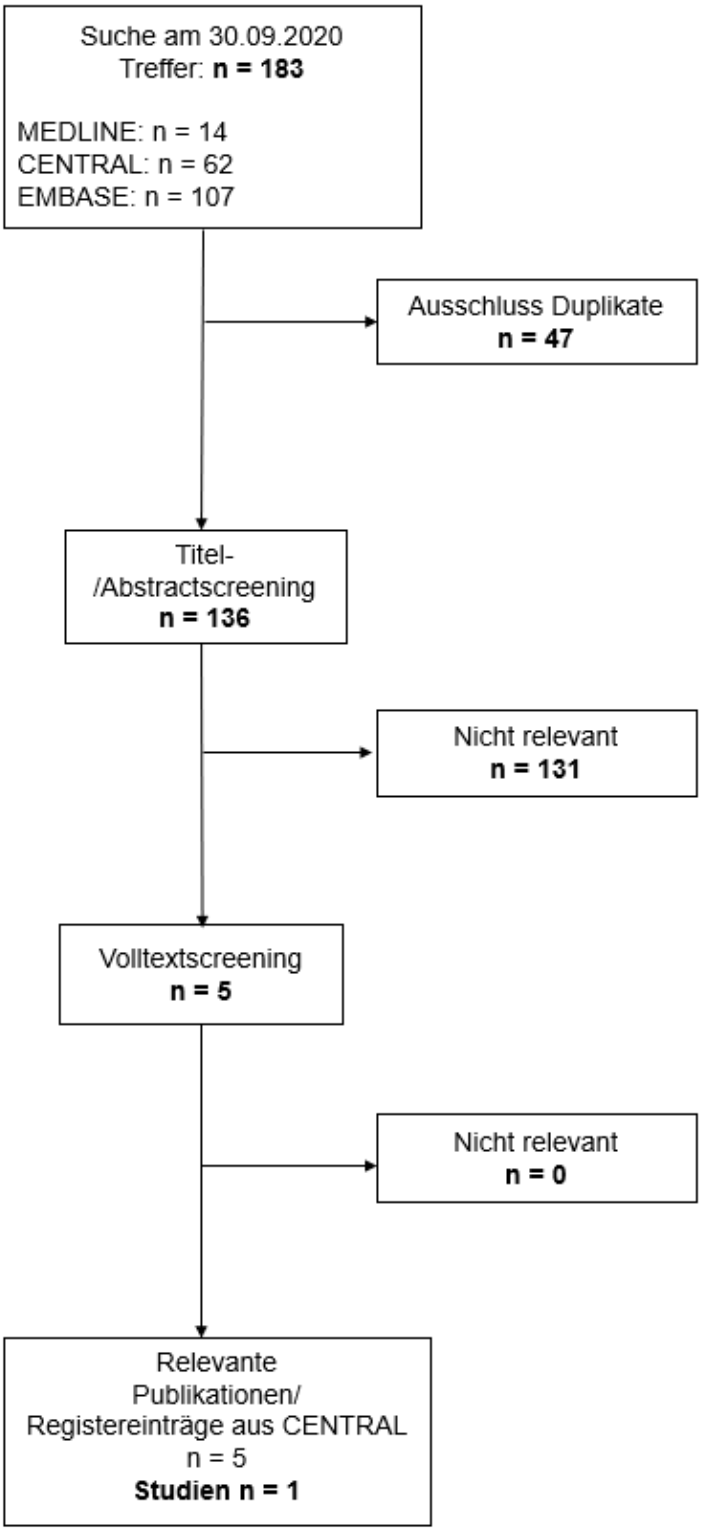


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 30.09.2020. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über ProQuest® Dialog® sowie in CENTRAL] ergab insgesamt 183 Treffer, davon waren 47 Dubletten. Die verbleibenden 136 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. Die Studie ATTRACTION-3 wurde als relevante Studie identifiziert, die übrigen Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe siehe Tabelle 4-3).

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 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studien-registers/ der Studienergebnis-datenbank 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)**
ATTRACTION-3	Clinicaltrials.gov [19] ICTRP [20, 21] EU-CTR [22]	ja	ja	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. EU-CTR: *European Union Clinical Trials Register*; ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 4-6 geben den Stand vom 30.09.2020 wieder.

Über das Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) oder AMIce konnten bei der Suche am 24.09.2020 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder den Studienbericht identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite 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 4-4) 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 24.09.2020 ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevante Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie ATTRACTION-3.

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 Tabelle n in Modul 4.

Tabelle 4-8: 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)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ATTRACTION-3	ja	nein*	ja*	ja [6]	ja [19-25]	ja [26, 27]

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 Internetseite des G-BA.

* Die Studie CA209-473 wurde von Ono in Kooperation mit Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) durchgeführt.

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 Tabelle n. 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 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ATTRACTION-3	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit Plattenepithel-karzinom des Öso-phagus, die gegenüber fluoro-pyrimidin- und platinbasierter Kombi-nationschemotherapie refraktär waren oder diese nicht toleriert haben	**Gesamtpopulation:** Nivolumab (n = 210) Kontrollarm (Gesamt n = 209): Docetaxel (n = 65) Paclitaxel (n = 144)	Die Studiendauer hing vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt OS ab Gesamtpopulation: **Nivolumab** Behandlungsdauer (Monate) n = 209[a]: Ø 4,89 (5,90) Median 2,56 (0,0 – 29,2) Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung in Monaten) n = 210[b]: Ø 12,01 (8,36) Median 10,55 (0,4 – 33,8) **Kontrollarm** (Gesamt) Behandlungsdauer (Monate) n = 208[a]: Ø 3,33 (3,31) Median 2,56 (0,0 – 21,4)	90 Studienzentren in 8 Ländern (Japan, Korea, Taiwan, UK, USA, Deutschland, Italien und Dänemark Beginn 12/2015 Datenschnitt vom 12. November 2018 Geplantes Ende Q4/2020	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) Sekundäre Endpunkte Objektive Ansprechrate (ORR) Progressionsfreies Überleben (PFS) Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) Bestes Gesamt-ansprechen (BOR) Krankheitskontrollrate (DCR) Zeit bis zum Ansprechen (TTR) Verträglichkeits-endpunkte Unerwünschte Ereignisse (UE) Weitere Endpunkte: Patientenberichtete Endpunkte

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung in Monaten) n = 209[b]: ∅ 10,21 (7,25) Median 8,02 (0,6 – 34,1) **<u>Docetaxel</u>** Behandlungsdauer (Monate) n = 65[a]: ∅ 2,92 (3,32) Median 2,10 (0,0 – 18,9) Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung in Monaten) n = 65[b] ∅ 10,44 (7,92) Median 7,52 (1,4 – 34,1) **<u>Paclitaxel</u>** Behandlungsdauer (Monate) n = 143[a]: ∅ 3,51 (3,31) Median 2,79 (0,0 – 21,4)		

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung in Monaten) n = 144[b]: ∅ 10,10 (6,96) Median 8,07 (0,6 – 29,8) **UE** FU 28 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation		

a: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der jeweiligen Studienmedikation

b: Anzahl randomisierter Patienten

∅: Mittelwert; BOR: Bestes Ansprechen (*Best Overall Response*); DCR: Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*); DOR: Dauer des objektiven Ansprechens (*Duration of Objective Response*); FU: Follow-Up; n: Gruppengröße; ORR: Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*); OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (*Time To Response*); UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Studie	Nivolumab	Kontrollarm	Vorbehandlung
ATTRACTION-3	240 mg Nivolumab i.v. alle zwei Wochen. Ein Behandlungs-zyklus dauerte sechs Wochen In der vorliegenden Studie gab es keine Kriterien für eine Dosisreduktion von Nivolumab. Behand-lungsdauer: Bis zum Eintreten einer Krankheits-progression (Bewertung gemäß RECIST-Guideline Version 1.1)	Docetaxel 75 mg/m² Docetaxel i.v. alle drei Wochen Dosisreduktion bei Auftreten von UE nach festgelegten Schemata. Paclitaxel 100 mg/m² Paclitaxel i.v. wöchentlich über sechs Wochen, gefolgt von einer zwei-wöchigen Behand-lungspause. Dosisreduktion nach festgelegtem Schema bei Auftreten von UE Behandlungsdauer: Bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression (Bewertung gemäß RECIST-Guideline Version 1.1)	Nivolumab Prämedikation mit Paracetamol oder Diphenhydramin bei Auftreten von infusionsbedingten UE empfohlen. Docetaxel Prämedikation gemäß der jeweils geltenden Fachinformation Paclitaxel Prämedikation mit Dexamethason i.v. + Ranitidin oder Famotidin i.v. + Diphenhydramin oral

i.v.: Intravenös; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

ATTRACTION-3	**Nivolumab**	**Kontrollarm**
Populationscharakteristika	**N = 210**	**N = 209**
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	179 (85,2)	185 (88,5)
Weiblich	31 (14,8)	24 (11,5)
Alter [Jahre]		
Mittelwert (SD)	62,8 (8,9)	64,9 (9,3)
Median	64,0	67,0
Min - Max	37 - 82	33 - 87
Altersgruppe [n (%)]		
< 65 Jahre	112 (53,3)	85 (40,7)
≥ 65 Jahre	98 (46,7)	124 (59,3)
65 bis < 75 Jahre	84 (40,0)	96 (45,9)
≥ 75 Jahre	14 (6,7)	28 (13,4)
Ethnizität [n (%)]		
Amerik. Indianer/ Ureinwohner Alaskas	0	0
Asiatisch	201 (95,7)	200 (95,7)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	0
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0	0
Kaukasisch	9 (4,3)	9 (4,3)
Andere	0	0
Geografische Region (eCRF) [n (%)]		
Japan	136 (64,8)	138 (66,0)
Rest der Welt	74 (35,2)	71 (34,0)
ECOG-PS [n (%)]		
0	101 (48,1)	107 (51,2)
1	109 (51,9)	102 (48,8)
Zeit seit Erstdiagnose [n (%)]		
≤ 12 Monate	170 (81,0)	174 (83,3)
> 12 – 24 Monate	29 (13,8)	31 (14,8)
> 24 Monate	11 (5,2)	4 (1,9)
Mittelwert (SD)	8,70 (12,20)	7,28 (5,70)
Median	6,31	5,65
Min - Max	0,1 - 150,2	0,1 - 38,7

ATTRACTION-3	**Nivolumab**	**Kontrollarm**
Populationscharakteristika	**N = 210**	**N = 209**
Lokalisation des Primärtumors (TNM-Klassifikation) [n (%)]		
Zervikaler Ösophagus	5 (2,4)	7 (3,3)
Intrathorakaler Ösophagus	84 (40,0)	93 (44,5)
Oberer thorakaler Abschnitt	20 (9,5)	24 (11,5)
Mittlerer thorakaler Abschnitt	43 (20,5)	54 (25,8)
Unterer thorakaler Abschnitt	34 (16,2)	34 (16,3)
Zervikaler und intrathorakaler Ösophagus	3 (1,4)	7 (3,3)
Unbekannt	118 (56,2)	102 (48,8)
Rezidiv [n (%)]		
Nein	107 (51,0)	120 (57,4)
Ja	103 (49,0)	89 (42,6)
Klinische Klassifikation (TNM-Klassifikation) [a] [n (%)]		
T: Primärtumor		
TX	16 (15,0)	12 (10,0)
T0	28 (26,2)	25 (20,8)
Tis	0	0
T1a	0	4 (3,3)
T1b	4 (3,7)	3 (2,5)
T2	5 (4,7)	7 (5,8)
T3	41 (38,3)	57 (47,5)
T4a	5 (4,7)	3 (2,5)
T4b	0	0
Unbekannt	8 (7,5)	9 (7,5)
N: Regionale Lymphknoten		
NX	9 (8,4)	10 (8,3)
N0	24 (22,4)	20 (16,7)
N1	25 (23,4)	31 (25,8)
N2	31 (29,0)	31 (25,8)
N3	16 (15,0)	28 (23,3)
Unbekannt	2 (1,9)	0

ATTRACTION-3	**Nivolumab**	**Kontrollarm**
Populationscharakteristika	**N = 210**	**N = 209**
M: Fernmetastasen		
M0	12 (11,2)	15 (12,5)
M1	95 (88,8)	104 (86,7)
Unbekannt	0	1 (0,8)
Krankheitsstadium [n (%)] (UICC) [a)]		
0	0	0
IA	0	0
IB	0	0
IIA	1 (0,9)	3 (2,5)
IIB	0	0
IIIA	4 (3,7)	5 (4,2)
IIIB	1 (0,9)	1 (0,8)
IIIC	2 (1,9)	4 (3,3)
IV	94 (87,9)	100 (83,3)
Unbekannt	5 (4,7)	7 (5,8)
Vorhandensein multipler Läsionen (Sekundäre Läsionen) [n (%)]		
Nein	174 (82,9)	156 (74,6)
Ja	36 (17,1)	53 (25,4)
Lokalisation der Metastasen [n (%)]		
Lymphknoten	159 (75,7)	163 (78,0)
Bauchfell (Peritoneum)	5 (2,4)	11 (5,3)
Leber	57 (27,1)	54 (25,8)
Lunge	98 (46,7)	92 (44,0)
Brustfell (Pleura)	22 (10,5)	13 (6,2)
Nebenniere	6 (2,9)	7 (3,3)
Gehirn	5 (2,4)	1 (0,5)
Knochen	23 (11,0)	25 (12,0)
Knochenmark	0	0
Haut	1 (0,5)	1 (0,5)
Magen	0	3 (1,4)
Andere	26 (12,4)	28 (13,4)

ATTRACTION-3	**Nivolumab**	**Kontrollarm**
Populationscharakteristika	**N = 210**	**N = 209**
Anzahl an Organen mit Metastasen (eCRF) [n (%)]		
≤ 1	85 (40,5)	86 (41,1)
≥ 2	125 (59,5)	122 (58,4)
Fehlend	0	1 (0,5)
Mittelwert (SD)	1,9 (1,1)	1,9 (1,1)
Median	2,0	2,0
Min - Max	0 - 8	0 - 7
Dauer von der OP der Primärläsion (eingeschlossen EMR oder ESD) bis zur Randomisierung [b)] [n (%)]		
≤ 12 Monate	46 (44,7)	37 (41,6)
> 12 – 24 Monate	23 (22,3)	24 (27,0)
> 24 Monate	28 (27,2)	17 (19,1)
Fehlend	6 (5,8)	11 (12,4)
Mittelwert (SD)	19,84 (17,74)	16,79 (14,62)
Median	12,71	12,45
Min - Max	1,8 – 87,2	2,9 – 95,5
Lokalisation des Rezidivs [b)] [n (%)]		
Ösophagus	10 (9,7)	13 (14,6)
Zervikaler Ösophagus	2 (1,9)	3 (3,4)
Intrathorakaler Ösophagus	7 (6,8)	8 (9,0)
Oberer thorakaler Abschnitt	3 (2,9)	3 (3,4)
Mittlerer thorakaler Abschnitt	4 (3,9)	3 (3,4)
Unterer thorakaler Abschnitt	1 (1,0)	2 (2,2)
Zervikaler und intrathorakaler Ösophagus	0	0
Unbekannt	1 (1,0)	2 (2,2)
Lymphknoten	79 (76,7)	64 (71,9)
Magen	0	2 (2,2)
Bauchfell (Peritoneum)	2 (1,9)	4 (4,5)
Leber	28 (27,2)	19 (21,3)
Lunge	42 (40,8)	42 (47,2)
Brustfell (Pleura)	14 (13,6)	8 (9,0)
Nebenniere	4 (3,9)	1 (1,1)
Gehirn	5 (4,9)	0
Knochen	10 (9,7)	10 (11,2)
Knochenmark	0	0
Haut	0	0
Andere	18 (17,5)	16 (18,0)

ATTRACTION-3	**Nivolumab**	**Kontrollarm**
Populationscharakteristika	**N = 210**	**N = 209**
Vorherige Operation [n (%)]		
Nein	99 (47,1)	115 (55,0)
Ja	111 (52,9)	94 (45,0)
Vorherige Radiotherapie [n (%)]		
Nein	57 (27,1)	67 (32,1)
Ja	153 (72,9)	142 (67,9)
Alkoholkonsum [n (%)]		
Nie	15 (7,1)	22 (10,5)
Früher	135 (64,3)	147 (70,3)
Aktuell	60 (28,6)	40 (19,1)
Raucherstatus [n (%)]		
Nie	30 (14,3)	32 (15,3)
Früher	159 (75,7)	147 (70,3)
Aktuell	21 (10,0)	30 (14,4)
PD-L1-Expressionsstatus [n (%)] (IWRS)		
≥ 1 %	101 (48,1)	101 (48,3)
< 1 % oder nicht bestimmbar	109 (51,9)	108 (51,7)
PD-L1-Expressionsstatus [n (%)] (Testergebnisse)		
< 1 %	109 (51,9)	107 (51,2)
≥ 1 %	101 (48,1)	102 (48,8)
< 5 %	136 (64,8)	137 (65,6)
≥ 5 %	74 (35,2)	72 (34,4)
< 10 %	146 (69,5)	152 (72,7)
≥ 10 %	64 (30,5)	57 (27,3)
Nicht quantifizierbar	0	0
Summe des längsten Durchmessers der Zielläsion (mm)		
N	172	159
Mittelwert (SD)	49,594 (32,291)	51,232 (37,381)
Median	40,265	39,000
Min - Max	10,10 - 162,00	10,00 - 239,70

[a)] Zusammengefasst für Patienten mit nicht-rezidiviertem Ösophaguskarzinom

[b)] Zusammengefasst für Patienten mit rezidiviertem Ösophaguskarzinom

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); EMR: Endoskopische Mukosaresektion; ESD: Endoskopische Submukosadissektion; IWRS: *Interactive Web Response System*; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl an Patienten; n: Gruppengröße; OP: Operation; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*; SD: Standardabweichung; TNM: *Tumor Nodus Metastasen*

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.

Studie ATTRACTION-3 (CA209-473)

Studienziel / Fragestellung: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen der Nivolumab-Gruppe und des mit Docetaxel oder Paclitaxel behandelten Kontrollarms bei erwachsenen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär oder intolerant waren.

Studiendesign: ATTRACTION-3 ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie. Insgesamt wurden 419 Patienten in 8 Ländern randomisiert, darunter 274 in Japan (65,4 %) und 145 (34,6 %) in den restlichen Ländern (Korea, Taiwan, UK, USA, Deutschland, Italien und Dänemark).

Interventionen: Im Nivolumab-Arm der Studie erhielten die Patienten 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen als intravenöse Infusion. Ein Behandlungszyklus umfasste 6 Wochen.

Im Kontrollarm erhielten die Patienten eine Therapie mit entweder 75 mg/m^2 Docetaxel alle 3 Wochen als intravenöse Infusion oder 100 mg/m^2 Paclitaxel als intravenöse Infusion wöchentlich über 6 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause.

Zusätzlich zu den drei medikamentösen Therapieoptionen waren keine weiteren Interventionen, wie operative Maßnahmen oder Radio- / Chemotherapien, erlaubt.

Docetaxel und Paclitaxel sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen, repräsentieren jedoch laut aktuellen Leitlinien und der Versorgungsrealität die Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie. [28-30]

Fallzahl: Für die Studie ATTRACTION-3 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung für den primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*) durchgeführt. Die Anzahl der erforderlichen Ereignisse, um die Überlegenheit des Nivolumab-Arms gegenüber dem Kontrollarm (Docetaxel oder Paclitaxel) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von mindestens 90 % mittels Log-rank-Test zu erkennen, wurde mit 331

berechnet. Um die erforderliche Anzahl von 331 Ereignissen zu erreichen, wurde eine Fallzahl von 390 Studienteilnehmern errechnet.

Patientenpopulation: Die Studienpopulation der ATTRACTION-3 umfasste erwachsene Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die gegenüber einer fluoropyrimidin und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär waren oder diese nicht toleriert haben, und für die eine radikale Resektion nicht indiziert war. Dies entspricht somit dem hier relevanten Anwendungsgebiet, Patienten für die keine kurativen Therapieansätze zur Verfügung stehen. Der *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS) musste bei 0 oder 1 liegen.

Randomisierung: Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Nivolumab-Arm oder den Kontrollarm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Kriterien:

- Region: Japan versus Rest der Welt
- Anzahl der Organe mit Metastasen: ≤ 1 versus ≥ 2
- PD-L1-Expression: ≥ 1 % versus < 1 % oder unbestimmt

Studiendauer: Die Studie begann am 14. Dezember 2015 mit dem Einschluss des ersten Patienten (schriftliche Einwilligung zur Teilnahme). Eine vorab geplante Interimanalyse wurde in der Protokoll-Version 09 gestrichen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 12. November 2018 waren 419 Patienten randomisiert (versus 390 geplant). Der klinische Studienbericht und die im Hauptteil des Dossiers präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf diesen Studienzeitraum. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren insgesamt 398 Patienten nicht mehr unter Behandlung.

Laut Studienprotokoll schloss sich nach der Behandlungsphase eine Nachbeobachtungsphase an in welcher weiterhin Daten zum Überlebensstatus, unerwünschten Ereignissen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst wurden. Der Überlebensstatus wurde weiterhin alle 6 – 8 Wochen abgefragt. Unerwünschte Ereignisse wurden bis zu 100 Tage nach der letzten Dosis der jeweiligen Studienmedikation erfasst. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden während der Nachbeobachtungsphase alle 12 Wochen erfragt. Eine Übersicht über Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie ATTRACTION-3 findet sich in nachfolgender Tabelle.

Tabelle 4-12: Übersicht über Behandlungs- und Beobachtungsdauer in der Studie ATTRACTION-3

	Nivolumab	**Kontrollarm**
Behandlungsdauer (Monate) (1)	**N = 209**	**N = 208**
Mittelwert	4,89	3,33
Median	2,56	2,56
Min - Max	0,0 -29,2	0,0 – 21,4
Beobachtungsdauer (Monate) (2)	**N = 210**	**N = 209**
Mittelwert	12,01	10,21
Median	10,55	8,02
Min - Max	0,4 – 33,8	0,6 – 34,1

(1) Behandlungsdauer = (Datum der letzten Dosis - Datum der ersten Dosis + 1) / 30,4375
(2) Beobachtungsdauer für verstorbene Patienten = (Datum des Todes - Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375
Beobachtungsdauer für Patienten am Leben / lost to follow-up = (Datum des letzten bestätigten Überlebens - Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375
Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl an Patienten

Tabelle 4-13: Übersicht über die geplante Nachbeobachtungsdauer in der Studie ATTRACTION-3

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
ATTRACTION-3	
Mortalität Gesamtüberleben	▪ nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder nach Behandlungsende alle 6 bis 8 Wochen während der Nachbeobachtungsphase
Morbidität Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	▪ nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder nach Behandlungsende alle 12 Wochen während Nachbeobachtungsphase
Verträglichkeit UE	▪ bis 100 Tage nach Ende der Behandlung
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS : Visuelle Analogskala	

Patientenrelevante Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS) als primärer Endpunkt
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions – Visuelle Analogskala*)
- Verträglichkeit

Zusätzlich werden im Dossier ergänzende Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS, *Progression-Free Survival*), zum Therapieansprechen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert sowie zu jeglichen unerwünschten Ereignisse (UE) dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Patientencharakteristika:

In den beiden Behandlungsarmen (Nivolumab bzw. Docetaxel oder Paclitaxel) der Studie ATTRACTION-3 sind die Patienten hinsichtlich der demografischen Parameter und weiterer Charakteristika hinreichend vergleichbar.

Sowohl das mediane Alter als auch der Altersbereich der eingeschlossenen Patienten war sehr ähnlich (Nivolumab-Arm: Median = 64 Jahre (Min – Max: 37 – 82 Jahre); Kontrollarm: Median = 67 Jahre (Min – Max: 33 – 87 Jahre)). In beiden Armen sind die Patienten überwiegend männlich (85,2 % bzw. 88,5 %), asiatisch (jeweils 95,7 %) und stammen zu rund zwei Dritteln aus Japan (64,8% bzw. 66,0 %). Auch innerhalb des Kontrollarms (Docetaxel oder Paclitaxel) sind die Patienten bezüglich dieser Parameter vergleichbar (medianes Alter: jeweils 67 Jahre; männlich: 86,2 % bzw. 89,6 %; asiatisch: 93,8 % bzw. 96,5 % und aus Japan: 67,7 % bzw. 65,3 %).

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale sind die Patienten im Nivolumab- und Kontrollarm ebenfalls sehr ähnlich.

- Der Anteil an Patienten mit ECOG-PS 1 beträgt 51,9 % im Nivolumab-Arm und 48,8 % im Kontrollarm.

- Eine *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression ≥ 1% nach Testergebnis weisen 48,1 % der Patienten im Nivolumab-Arm bzw. 48,3 % der Patienten im Kontrollarm auf.

- Die Patienten im Nivolumab- bzw. Kontrollarm sind zu 75,7 % bzw. 70,3 % frühere Raucher und haben zu 64,3 % bzw. 70,3 % früher Alkohol konsumiert. Innerhalb des Kontrollarms sind Docetaxel- und Paclitaxel-Patienten bezüglich Raucherstatus und Alkoholkonsum ebenfalls vergleichbar.

- Im Hinblick auf das Krankheitsstadium zeigen sich bei den Patienten beider Gruppen bereits mehrheitlich Fernmetastasen (88,8 % bzw. 86,7 %), die Metastasen treten in

beiden Gruppen am häufigsten in den Lymphknoten (75,7 % bzw. 78,0 %) und in der Lunge (46,7 % bzw. 44,0 %) auf.

- Die Lokalisation des Primärtumors ist in beiden Studienarmen häufig im intrathorakalen Ösophagus (40,0 % im Nivolumab-Arm bzw. 44,5 % im Kontrollarm), bei rund der Hälfte der Patienten ist die Lokalisation des Primärtumors unbekannt (56,2 % bzw. 48,8 %). Innerhalb des Kontrollarms sind Docetaxel- und Paclitaxel-Patienten bezüglich Fernmetastasen und Lokalisation des Primärtumors ebenfalls vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von ATTRACTION-3 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht und Alter, auf krankheitsspezifische Kriterien sowie hinsichtlich des Faktors Ethnie bewertet.

In der Studie ATTRACTION-3 sind die Patienten zum überwiegenden Teil männlich (85,2 % im Nivolumab-Arm bzw. 88,5 % im Kontrollarm) und das mediane Alter beträgt 64 Jahre (Nivolumab-Arm) bzw. 67 Jahre im Kontrollarm. In Deutschland sind Männer, die an einem Ösophaguskarzinom erkranken, im Mittel ebenfalls 67 Jahre alt und drei- bis viermal häufiger von der Erkrankung betroffen als Frauen. [31]

Laut RKI sind Alkohol- und Tabakkonsum die wichtigsten Risikofaktoren für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Deutschland. In der Studie ATTRACTION-3 sind mehrheitlich Patienten eingeschlossen, die früher Alkohol konsumierten (64,3 % im Nivolumab-Arm bzw. 70,3 % im Kontrollarm) und/oder Raucher waren (75,7 % im Nivolumab-Arm bzw. 70,3 % im Kontrollarm). [31]

Unter Berücksichtigung dieser Parameter und der guten Vergleichbarkeit des Erkrankungsalters und der Verteilung männlicher und weiblicher Patienten ist eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in Bezug auf die allgemeinen Patientencharakteristika gegeben.

- Die Mehrheit der Patienten der Studienpopulation weist einen Befall der Lymphknoten auf, im Stadium N0 befinden sich 22,4 % der Patienten im Nivolumab-Arm bzw. 16,7 % der Patienten im Kontrollarm. In der oben genannten Studie über die Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Deutschland zeigt sich ein ähnlicher Befund; 11,5 % der Patienten weisen keine befallenen Lymphknoten auf. [3]

- In der Studie ATTRACTION-3 erhielten alle Patienten eine Vorbehandlung mit Platin und Fluoropyrimidinen. In Deutschland erhalten 72,1 % der ESCC-Patienten eine Behandlung mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinations-chemotherapie in der ersten Therapielinie (1L) des fortgeschrittenen bzw. metastasierten ESCC. [3]

Aufgrund der niedrigeren Prävalenz des Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithelhistologie in westlichen Ländern wurde die Studie überwiegend an asiatischen Patienten (n = 401) durchgeführt. Mit einem Anteil von 95,7 % sind hauptsächlich asiatische Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Dosierung und die Behandlungsdauer von Nivolumab entsprechen dabei der Dosierung in Nivolumab-Studien bei anderen Indikationen und der derzeitig zugelassenen Dosierung für alle Nivolumab-Monotherapie Indikationen.

Die pharmakokinetischen Daten zeigen keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen den ethnischen Gruppen. Auch wird aufgrund der biologischen Eigenschaften des Tumors ein vergleichbares Ansprechen zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten erwartet. Damit besteht eine adäquate Vergleichbarkeit als Voraussetzung für einen Evidenztransfer gemäß des im "Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development" der EMA dargestellten Vorgehen. [32] (siehe Modul 2 des vorliegenden Dossiers).

Die demographischen Parameter und Baselinecharakteristika der kaukasischen Subgruppe (18/419 der randomisierten Patienten) sind vergleichbar mit denen der gesamten Intention-to-treat (ITT) Population. [33] Die Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben ergaben keinen Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Ethnizität (p = 0,5443). Das Sicherheitsprofil in der kaukasischen Gruppe unterschied sich nicht vom Sicherheitsprofil aller mit Nivolumab behandelten Patienten.

Aus Sicht des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) der EMA ist die Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik von Nivolumab sowie der Behandlungsmuster des ESCC zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patienten gegeben. [33] Um die Extrapolierbarkeit der Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab zwischen den Populationen einschätzen zu können, bezog das CHMP die Scientific Advisory Group Oncology (SAG-O), ein Expertengremium aus dem Fachbereich der Onkologie, in die Diskussion ein. Diese kam in ihrem Gutachten zu dem Schluss, dass es keine Gründe dafür gibt, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die europäische Bevölkerung infrage zu stellen.

Basierend auf der Stellungnahme des SAG-O und allen eingereichten Daten und Analysen von BMS, einschließlich der vorläufigen Ergebnisse einer Studie zur adjuvanten Behandlung mit Nivolumab bei ESCC, die eine vergleichbare Wirksamkeit bei asiatischen und westlichen Patienten zeigen, kommt das CHMP in seinem Bewertungsbericht vom 15. Oktober 2020 zum Schluss, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der asiatischen Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auf europäische Patienten gegeben ist. [33]

Mit der zulassungsbegründenden Einschätzung des CHMP zur Übertragbarkeit der Daten der asiatischen Population auf die europäische Population ist aus Sicht von BMS die ITT-Population der Studie ATTRACTION-3 in Bezug auf diesen Aspekt für die Nutzenbewertung geeignet.

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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ATTRACTION-3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines *Interactive Web Response System* (IWRS) mittels permutierter Blockrandomisierung durchgeführt. Die Studie wurde nicht verblindet, die fehlende Verblindung wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotential auf Studienebene 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität - Gesamtüberleben	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit (1)
ATTRACTION-3	ja	ja	nein	ja

(1) Dargestellt als UE ≥ Grad 3, schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* – Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Gesamtüberleben (OS)“

Studie	Operationalisierung
ATTRACTION-3	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Bei Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums oder ohne Follow-up wird die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein zweiseitiger stratifizierter log-rank Test durchgeführt (Stratifizierungsfaktoren gemäß *Interactive Web Response System* [IWRS]). Ein Schätzer für das *Hazard Ratio* (HR) des OS von Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm wurde mittels einer stratifizierten Cox-Regression mit Behandlung als Kovariate berechnet. Die Gesamtüberlebens-Funktion für jeden Behandlungsarm wurde nach Kaplan-Meier geschätzt und graphisch dargestellt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für das mediane OS in beiden Behandlungsarmen wurde mittels Log-log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem *Intention-To-Treat*-Prinzip (ITT) ein. **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität** • Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-Free Survival) gemäß Prüfarzt • Objektive Ansprechrate (ORR, *Objective Response Rate*) gemäß Prüfarzt
HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; IWRS: *Interactive Web Response System*; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); ORR: Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*)	

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben (OS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATTRACTION-3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) wird auf Basis der *Intention to treat* (ITT)-Population durchgeführt. Es handelt sich um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene trotz des offenen Studiendesigns als niedrig eingestuft. 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. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische antineoplastische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, liegt in beiden Armen bei etwa 50% (Nivolumab-Arm: 53,3 %; Kontrollarm: 46,9 %). Der Anteil der einzelnen Substanzen ist in den Behandlungsarmen zum Teil unterschiedlich, da gemäß Leitlinien u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt (siehe Tabelle 4-18). Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass etwaige Unterschiede in den Folgetherapien zu einer relevanten Verzerrung zugunsten von Nivolumab führen, sodass die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens nicht eingeschränkt ist. Daher wird das Verzerrungspotential als „niedrig“ eingestuft

Tabelle 4-18: Folgetherapien nach Studienarm in ATTRACTION-3 (Gesamtpopulation)

Folgetherapie	**Nivolumab N = 210**	**Kontrollarm N = 209**
	n (%)	**n (%) n**
Patienten mit Folgetherapien[(1)]	119 (56,7)	115 (55,0)
Nachfolgende Bestrahlung	30 (14,3)	23 (11,0)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff	7 (3,3)	15 (7,2)
Nachfolgende systemische Therapie	112 (53,3)	99 (47,4)
Sklerosierende Substanzen:	1 (0,5)	0
o TALKUM	1 (0,5)	0
Antimetabolite	2 (1,0)	4 (1,9)
o CALCIUMFOLINAT	2 (1,0)	4 (1,9)
Bisphosphonate	1 (0,5)	0
o ZOLEDRONSÄURE	1 (0,5)	0
Fluorpyrimidine	24 (11,4)	39 (18,7)
o CAPECITABIN	1 (0,5)	0 (0,0)
o FLUOROURACIL	12 (5,7)	13 (6,2)
o GIMERACIL/ OTERACIL /TEGAFUR	13 (6,2)	28 (13,4)
o TEGAFUR	0	1 (0,5)
Folsäureantagonisten	2 (1,0)	5 (2,4)
o METHOTREXAT	2 (1,0)	4 (1,9)

Folgetherapie	**Nivolumab N = 210**	**Kontrollarm N = 209**
o METHOTREXAT NATRIUM	0	1 (0,5)
Immuntherapie	1 (0,5)	13 (6,2)
o DURVALUMAB	0	3 (1,4)
o IPILIMUMAB	0	1 (0,5)
o LAMBROLIZUMAB	0	4 (1,9)
o NIVOLUMAB	1 (0,5)	7 (3,3)
o TREMELIMUMAB	0	3 (1,4)
Weitere Antikörper	2 (1,0)	3 (1,4)
o BEVACIZUMAB	0	3 (1,4)
o CETUXIMAB	2 (1,0)	0
Andere systemische Therapien	11 (5,2)	28 (13,4)
o BUPARLISIB	0	1 (0,5)
o CYCLOPHOSPHAMID	2 (1,0)	1 (0,5)
o DOXORUBICIN HYDROCHLORID	0	1 (0,5)
o ERLOTINIB	0	1 (0,5)
o ETOPOSID	1 (0,5)	6 (2,9)
o GEMCITABIN HYDROCHLORID	1 (0,5)	2 (1,0)
o IRINOTECAN HYDROCHLORID	2 (1,0)	5 (2,4)
o MITOMYCIN	0	2 (1,0)
o VINORELBIN TARTRAT	3 (1,4)	4 (1,9)
o ANDERE	3 (1,4)	10 (4,8)
Platinbasierte Therapie	20 (9,5)	22 (10,5)
o CARBOPLATIN	3 (1,4)	4 (1,9)
o CISPLATIN	14 (6,7)	12 (5,7)
o NEDAPLATIN	4 (1,9)	8 (3,8)
o OXALIPLATIN	2 (1,0)	1 (0,5)
Folsäuremangel		
o FOLINSÄURE	1 (0,5)	0 (0,0)
Taxane	100 (47,6)	43 (20,6)
o DOCETAXEL	44 (21,0)	15 (7,2)
o PACLITAXEL	75 (35,7)	29 (13,9)

(1) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben. Als Folgetherapie gilt jede Therapie, die Patienten nach oder zum Beginn der Studienmedikation erhielten (bei Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, ab Randomisierung)

n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus ATTRACTION-3

Nivolumab				**Kontrollarm**				**Nivolumab vs. Kontrollarm**	
N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Pat. n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (1) [95 %-KI]**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Pat. n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (1) (95 %-KI)**	**HR (2) [95 %-KI]**	**p-Wert (3)**
210	160 (76,2)	50 (23,8)	10,91 [9,23; 13,34]	209	173 (82,8)	36 (17,2)	8,38 [7,20; 9,86]	0,77 [0,62; 0,96]	0,0189

(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Region (Japan, Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) und *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression gemäß *Interactive Web Response System* (IWRS)
(3) Log-rank Test stratifiziert nach Region (Japan, Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) und PD-L1-Expression gemäß IWRS
HR: *Hazard Ratio*; IWRS: *Interactive Web Response System*; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

Im Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm mit Docetaxel oder Paclitaxel (*Hazard Ratio* [HR] = 0,77 [95 %-KI: 0,62; 0,96], p = 0,0189; siehe Tabelle 4-19). Dies bedeutet, dass das Sterberisiko durch Nivolumab um etwa 23 % gegenüber dem Kontrollarm gesenkt wird.

Die mediane Überlebenszeit beträgt im Nivolumab-Arm 10,9 Monate [95 % -KI: 9,23; 13,34]. Im Kontrollarm beträgt die mediane Überlebenszeit 8,4 Monate [95 % -KI: 7,20; 9,86]. Damit verlängert sich das mediane Überleben durch Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm um 2,5 Monate.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das OS sind in Abbildung 2 dargestellt.

Die aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten bestätigen den Vorteil von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm, die Unterschiede zwischen den Überlebensraten vergrößern sich über die Zeit insgesamt stetig zugunsten von Nivolumab (siehe Tabelle 4-20).

In der Gesamtpopulation liegt die 18-Monats-Überlebensrate bei 30,5 % vs. 20,7 % zugunsten von Nivolumab.

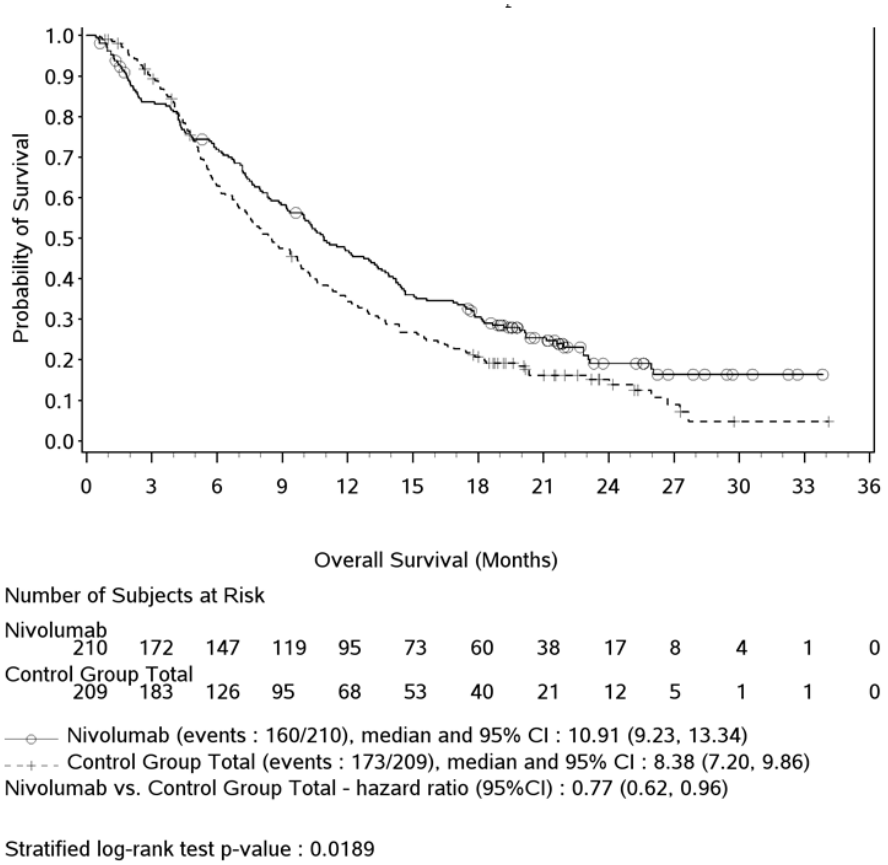


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS) aus ATTRACTION-3
CI: Confidence Interval

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus ATTRACTION-3

	Nivolumab	**Kontrollarm**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
	N = 210	**N = 209**
6 Monate	71,9 [65,3; 77,5]	63,0 [55,9; 69,2]
9 Monate	58,2 [51,2; 64,6]	47,5 [40,4; 54,2]
12 Monate	46,9 [39,9; 53,5]	34,4 [27,8; 40,9]
15 Monate	36,0 [29,5; 42,6]	26,8 [20,8; 33,1]
18 Monate	30,5 [24,4; 36,9]	20,7 [15,4; 26,6]

(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern.
KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl an Patienten

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das PFS zeigt sich in ATTRACTION-3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm (HR = 1,11 [95 %-KI: 0,90; 1,36], p = 0,3315; siehe Tabelle 4-21).

Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS sind in Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 4-21: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ - Ergebnisse zum Progressionsfreies Überleben (PFS, sekundäre Definition) aus ATTRACTION-3

Nivolumab				**Kontrollarm**				**Nivolumab vs. Kontrollarm**	
N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Pat. n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (1) [95 %-KI]**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Pat. n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten (1) (95 %-KI)**	**HR (2) [95 %-KI]**	**p-Wert (3)**
210	194 (92,4)	16 (7,6)	1,68 [1,51; 2,79]	209	196 (93,8)	13 (6,2)	4,04 [3,02; 4,21]	1,11 [0,90; 1,36]	0,3315

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach Region (Japan, Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) und *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression gemäß *Interactive Web Response System* (IWRS)

(3) Log-rank Test stratifiziert nach Region (Japan, Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) und PD-L1-Expression gemäß IWRS

HR: *Hazard Ratio*; IWRS: *Interactive Web Response System*; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

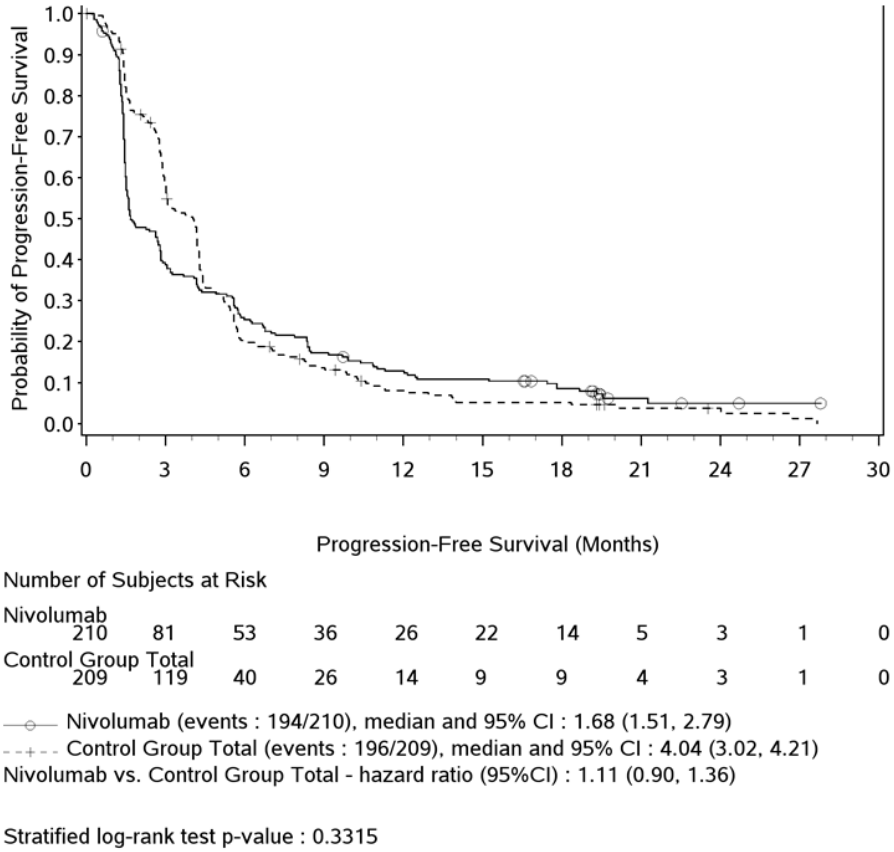


Abbildung 3: Zusatzanalyse 1 – Kaplan-Meier-Kurven des PFS aus ATTRACTION-3
CI: Confidence Interval

Zusatzanalyse 2: Objektives Ansprechen

Für das Prüfarzt-bestätigte Ansprechen zeigt sich in ATTRACTION-3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. 15,7 % der Patienten im Nivolumab-Arm zeigen ein Ansprechen gegenüber 16,3 % der Patienten im Kontrollarm (p = 0,9982) (siehe Tabelle 4-22).

Ein komplettes Ansprechen zeigen 0,5 % der Patienten unter Nivolumab gegenüber 1 % der Patienten im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-23). Ein partielles Ansprechen zeigen 15,2 % der Patienten im Nivolumab-Arm gegenüber 15,3 % der Patienten im Kontrollarm.

Bezüglich der Dauer des objektiven Ansprechens liegt im Nivolumab-Arm der Median bei 6,9 Monaten [95 %-KI: 5,39; 11,14]. Für den Kontrollarm ist die mediane Dauer des objektiven Ansprechens mit 3,9 Monaten [95 %-KI: 2,79; 4,17], um 3 Monate kürzer als unter Nivolumab (siehe Tabelle 4-24).

Diese Ergebnisse sind in der Tendenz charakteristisch für Immunonkologika bei denen sich in klinischen Studien häufig ein verzögertes Ansprechen gegenüber Chemotherapien zeigt, die Ansprechdauer hingegen aber im Mittel deutlich verlängert ist. [34]

Tabelle 4-22: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ - Ergebnisse zur Objektiven Ansprechrate (ORR) gemäß Prüfarzt aus ATTRACTION-3

Nivolumab		**Kontrollarm**		**Nivolumab vs. Kontrollarm**	
N	**Pat. mit Ansprechen n (%) [95 %-KI] (1)**	**N**	**Pat. mit Ansprechen n (%) [95 %-KI] (1)**	**Differenz in der ORR [95 %-KI] (2) (3)**	**p-Wert (4)**
210	33 (15,7) [11,1; 21,4]	209	34 (16,3) [11,5; 22,0]	< 0,1% [-6,2; 6,2]	0,9982

(1) Komplettes Ansprechen (CR, *Complete Response*) + Partielles Ansprechen (PR, *Partial Response*), 95 %-KI basierend auf Clopper and Pearson Methode.

(2) stratifiziert nach Region (Japan, Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) und *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression gemäß *Interactive Web Response System* (IWRS)

(3) Strata adjustierter Unterschied der Objektiven Ansprechrate (Nivolumab - Kontrollarm) basierend auf der DerSimonian und Laird Methode.

(4) 2-seitige p-Wert von DerSimonian und Laird Test.

IWRS: *Interactive Web Response System*; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*); PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

Tabelle 4-23: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ - Ergebnisse zum besten Ansprechen (BOR) gemäß Prüfarzt aus ATTRACTION-3

	Nivolumab	**Kontrollarm**
	n (%)	**n (%)**
	N = 210	**N = 209**
Bestes Ansprechen insgesamt (BOR)(1)		
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (0,5)	2 (1,0)
Partielles Ansprechen (PR)	32 (15,2)	32 (15,3)
Stabile Erkrankung	31 (14,8)	65 (31,1)
Progression (PD)	94 (44,8)	51 (24,4)
Nicht bestimmbar	52 (24,8)	59 (28,2)
Objektive Ansprechrate (ORR)(2)	33/210 (15,7)	34/209 (16,3)
[95 %-KI]	[11,1; 21,4]	[11,5; 22,0]

(1) Nach den RECIST Version 1.1 Kriterien für Ansprechen.

(2) CR + PR, 95 %-KI basierend auf Clopper and Pearson Methode.

(3) Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson.

BOR: Bestes Ansprechen (*Best Overall Response*); CR: Komplettes Ansprechen (*Complete Response*); KI: Konfidenz-intervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*); PD: Progression (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

Tabelle 4-24: Zusatzanalyse 2 zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ - Ergebnisse zur Dauer des objektiven Ansprechens gemäß Prüfarzt aus ATTRACTION-3

Dauer [Monate] des objektiven Ansprechens(1)	**Nivolumab**	**Kontrollarm**
	N = 33	**N = 34**
Min, Max	2,1; 18,0(2)	2,5(2); 18,0(2)
Median [95 %-KI](3)	6,93 [5,39; 11,14]	3,91 [2,79; 4,17]
Anzahl Ereignisse/Anzahl Responder (%)	23/33 (69,7)	31/34 (91,2)

(1) Nach den RECIST Version 1.1 Kriterien für Ansprechen.

(2) Zensierte Beobachtung

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

KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl an Patienten; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

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.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT, *Randomized Controlled Trial*; ATTRACTION-3) zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ und dessen ergänzenden Analysen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“

Studie	Operationalisierung
ATTRACTION-3	Dieser Endpunkt wurde durch die visuelle Analogskala (VAS) des *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* (EQ-5D) erhoben. Hierbei 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 Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Verringerung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte (validierte *Minimal Important Difference* [MID]) Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten ein, für die der Baselinewert und mindestens ein Post-Baselinewert vorliegt. Gemäß CSR wurden die PRO zu folgenden Zeitpunkten erhoben: • Screeningphase: Am Tag der Gabe der ersten Dosis • Behandlungsphase: Alle 6 Wochen ab dem Start des ersten Zirkels bis zum Ende / der Beendigung der Behandlungsphase • Nachbeobachtungsphase: Alle 12 Wochen **Sensitivitätsanalyse**: • Zeitlicher Verlauf der Änderung der EQ-5D-VAS (*Mixed effect Model Repeat Measurement* [MMRM]) **Zusätzliche Analyse** • Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert
EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; EQ-5D-3L: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version*; MID: *Minimal Important Difference*; VAS: Visuelle Analogskala; MMRM: *Mixed effect Model Repeat Measurement*	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ATTRACTION-3	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als „niedrig“ eingestuft.

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % bis Woche 90 in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die Analyse gingen aber, basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens, mehr als 5 % der Patienten nicht ein. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da der Endpunkt nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

Die Rücklaufquoten des *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* (EQ-5D)-Fragebogens zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in Tabelle 4-27 dargestellt.

Tabelle 4-27: Rücklaufquote des EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in ATTRACTION-3

	Nivolumab (N = 210)		**Kontrollarm (N = 209)**	
Rücklaufquote EQ-5D	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt n (%)***	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt n (%)***
Baseline + 1 weiterer Zeitpunkt	210	186 (88,6 %)	209	188 (90,0)
Screening/Baseline	210	202 (96,2 %)	209	203 (97,1 %)
Woche 6	209	179 (85,6 %)	208	187 (89,9 %)
Woche 12	141	129 (91,5 %)	137	126 (92,0 %)
Woche 18	95	84 (88,4 %)	83	77 (92,8 %)
Woche 24	73	68 (93,2 %)	43	38 (88,4 %)

	Nivolumab (N = 210)		**Kontrollarm (N = 209)**	
Rücklaufquote EQ-5D	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt n (%)***	**Anzahl der Patienten unter Behandlung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt n (%)***
Woche 30	55	50 (90,9 %)	24	22 (91,7 %)
Woche 36	44	41 (93,2 %)	20	20 (100,0 %)
Woche 42	34	33 (97,1 %)	14	13 (92,9 %)
Woche 48	26	26 (100,0 %)	8	8 (100,0 %)
Woche 54	23	23 (100,0 %)	8	7 (87,5 %)
Woche 60	19	19 (100,0 %)	6	6 (100,0 %)
Woche 66	19	19 (100,0 %)	3	3 (100,0 %)
Woche 72	19	19 (100,0 %)	3	3 (100,0 %)
Woche 78	18	16 (88,9 %)	3	3 (100,0 %)
Woche 84	16	14 (87,5 %)	3	3 (100,0 %)
Woche 90	10	10 (100,0 %)	1	1 (100,0 %)
Woche 96	8	4 (50,0 %)	1	0 (0,0 %)
Woche 102	3	3 (100,0 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 108	3	3 (100,0 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 114	3	1 (33,3 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 120	1	1 (100,0 %)	0	0 (0,0 %)
Woche 126	1	1 (100,0 %)	0	0 (0,0 %)
Follow-up 1	182	119 (65,4 %)	199	117 (58,8 %)
Follow-up 2	115	74 (64,3 %)	117	64 (54,7 %)
Follow-up 3	86	56 (65,1 %)	82	40 (48,8 %)
Follow-up 4	61	38 (62,3 %)	52	24 (46,2 %)
Follow-up 5	48	25 (52,1 %)	39	19 (48,7 %)
Follow-up 6	34	19 (55,9 %)	24	15 (62,5 %)
Follow-up 7	14	7 (50,0 %)	18	9 (50,0 %)
Follow-up 8	10	5 (50,0 %)	14	5 (35,7 %)
Follow-up 9	5	3 (60,0 %)	3	1 (33,3 %)
Follow-up 10	2	1 (50,0 %)	0	0 (0,0 %)

*Anteil der Patienten berücksichtigt Patienten, die einen Fragebogen ausgefüllt haben und die Anzahl der Patienten, die noch behandelt werden

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus ATTRACTION-3: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

	Nivolumab				**Kontrollarm**				**Nivolumab vs. Kontrollarm**	
EQ-5D-VAS	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (1) [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (1) [95 %-KI]**	**HR (2) [95 %-KI]**	**p-Wert (2)**
MID 7	210	85 (40,5)	125 (59,5)	4,34 [2,83; 8,21]	209	117 (56,0)	92 (44,0)	2,73 [1,68; 2,92]	0,70 [0,52; 0,93]	0,0127
Sensitivitätsanalyse 1										
MID 10	210	84 (40,0)	126 (60,0)	4,44 [2,89; 8,21]	209	112 (53,6)	97 (46,4)	2,83 [1,77; 3,02]	0,71 [0,53; 0,95]	0,0223

(1) Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Region (Japan, Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) und PD-L1-Expression gemäß IWRS mit dem Baseline-Wert als Kovariate
EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* – Visuelle Analogskala; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID*: Minimal Important Difference*; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten

Die Auswertungen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 7 Punkte ergibt einen signifikanten Vorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (*Minimal Important Difference* [MID] 7: HR = 0,70 [95 %-KI: 0,52; 0,93], p = 0,0127).

Somit liegt hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 7 Punkte gemäß EQ-5D-VAS ein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab vor.

Die Sensitivitätsanalyse zur Auswertungen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit einer MID von 10 bestätigt den signifikanten Vorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,71 [95 %-KI: 0,53; 0,95], p = 0,0223).

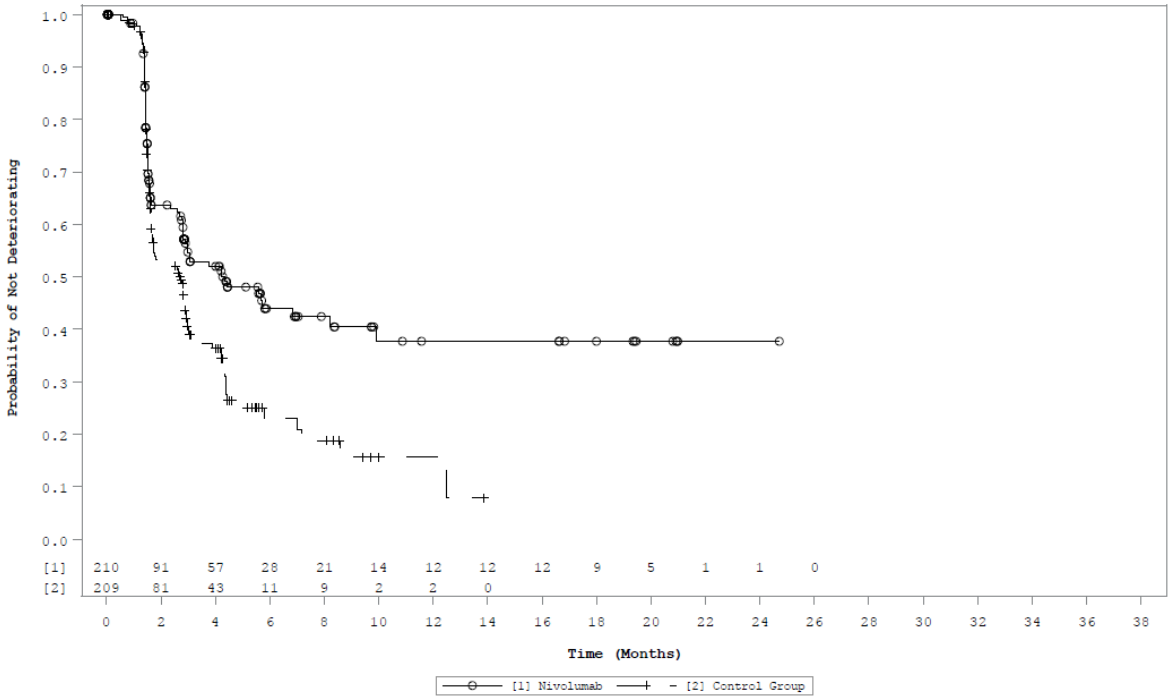


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS (**MID = 7**) aus ATTRACTION-3

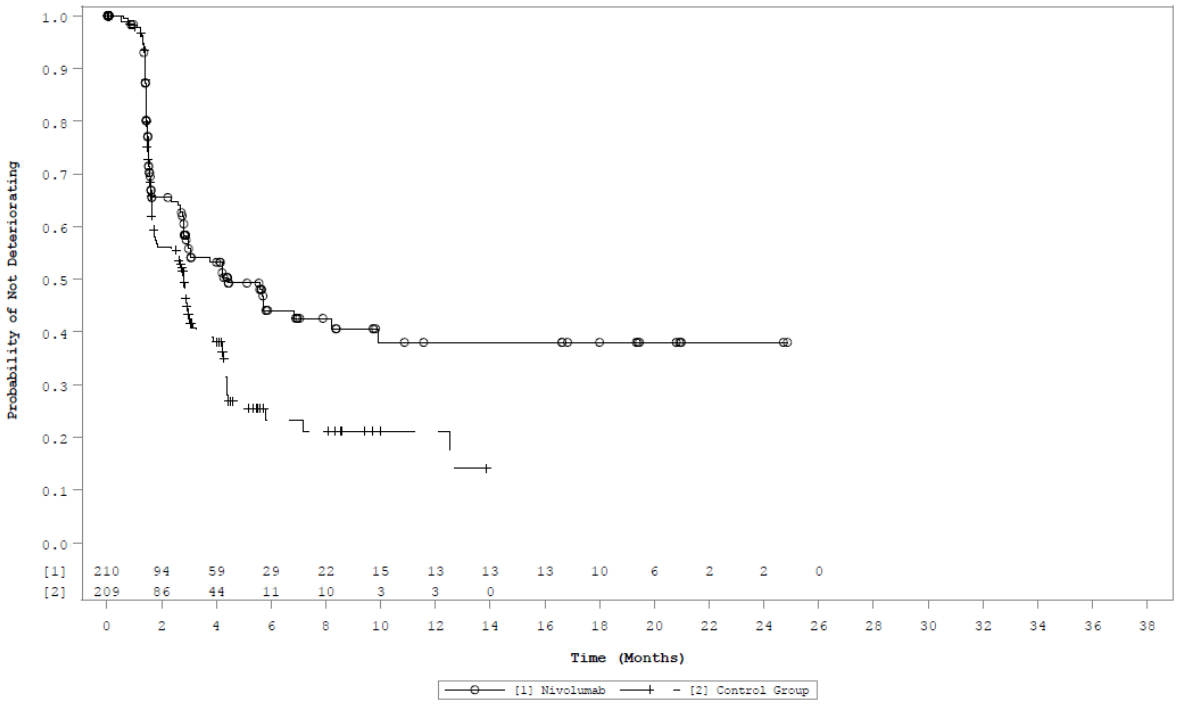


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS (**Sensitivitätsanalyse 1 MID = 10**) aus ATTRACTION-3

Sensitivitätsanalyse 2

In der Sensitivitätsanalyse 2 wird der zeitliche Verlauf der Änderung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS pro Behandlungsarm grafisch dargestellt (*Mixed effect Model Repeat Measurement* [MMRM]). Die tabellarische Darstellung wird im Anhang 4-G ergänzt. Der Wert für die EQ-5D-VAS verschlechtert sich im Vergleich zu Studienbeginn sowohl unter Nivolumab als auch unter Docetaxel/Paclitaxel, wobei wesentlich deutlicher unter Docetaxel/Paclitaxel. Unter Nivolumab verbessert sich der Wert der EQ-5D-VAS im zeitlichen Verlauf ab Woche 12, sodass er zu Woche 24 fast wieder den Ausgangswert annimmt, bis Woche 42 aber wieder leicht abfällt. Bei den Patienten unter Docetaxel/Paclitaxel verschlechtert sich der Wert der EQ-5D-VAS im zeitlichen Verlauf bis zu Woche 18 und bleibt dann nahezu konstant bis zu Woche 42.

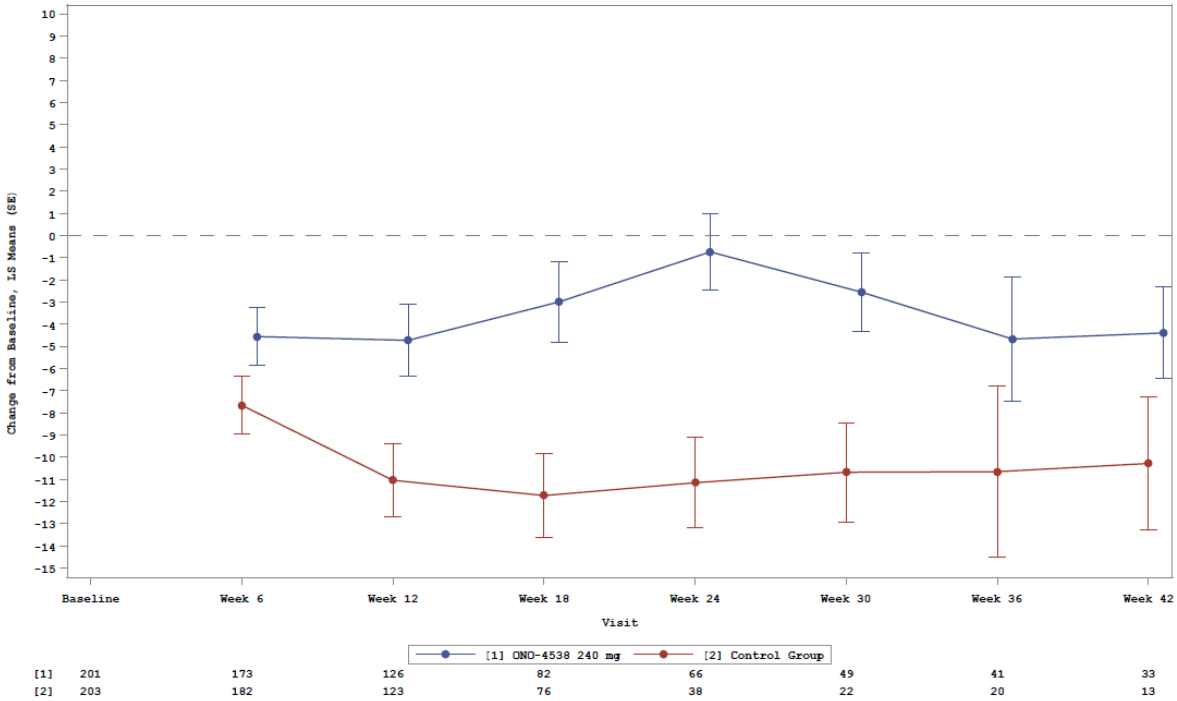


Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus ATTRACTION-3: Zeitlicher Verlauf für die Änderung der EQ-5D-VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt
LS-Means: *Least Square Means*; SE: Standardfehler (*Standard Error*)

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

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt für den EQ-5D-Index-Wert einen signifikanten Vorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,69 [95 %-KI: 0,52; 0,93], p = 0,0135, siehe Tabelle 4-29).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 4-29: Zusatzanalyse zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ – Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert“ aus ATTRACTION-3: Zeit bis zur ersten Verschlechterung

	Nivolumab				**Kontrollarm**				**Nivolumab vs. Kontrollarm**	
EQ-5D-Index-Wert	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (1) [95 %-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Patienten n (%)**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (1) [95 %-KI]**	**HR (2) [95 %-KI]**	**p-Wert (2)**
MID 0,08	210	91 (43,3)	119 (56,7)	4,21 [2,83; 6,97]	209	105 (50,2)	104 (49,8)	2,86 [1,81; 3,06]	0,69 [0,52; 0,93]	0,0135

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach Region (Japan, Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) und *Programmed Death-Ligand 1* **(**PD-L1)-Expression gemäß *Interactive Web Response System* (IWRS) mit dem Baseline-Wert als Kovariate

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; HR: *Hazard Ratio*; IWRS: *Interactive Web Response System*; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl an Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; MID: *Minimal Important Difference*; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

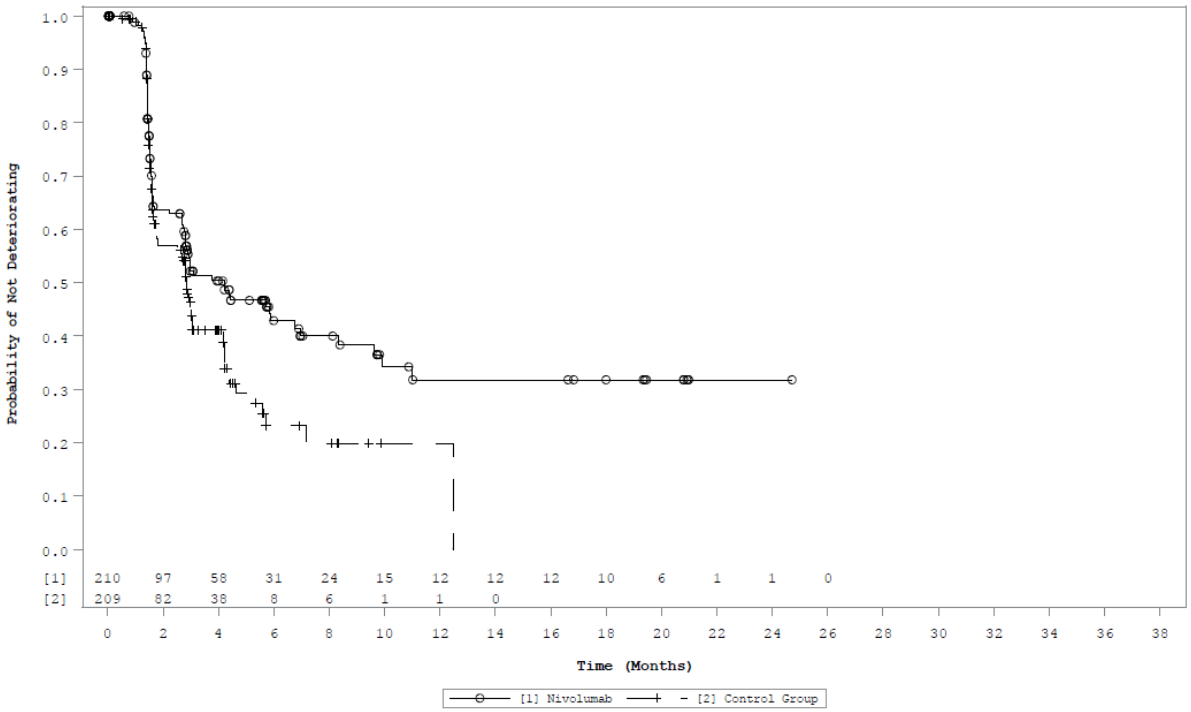


Abbildung 7: Zusatzanalyse – Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-Index-Wert (MID = 0,08) aus ATTRACTION-3

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ATTRACTION-3) zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum zum Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ und dessen Sensitivitätsanalysen sowie ergänzende Analysen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
ATTRACTION-3	Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung: Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage (Jegliches UE, UE ≥ Grad 3, schwerwiegende UE [SUE], Therapieabbruch wegen UE) 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. • Jegliches UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation: Ein UE war definiert als jegliches neu auftretendes unerwünschtes medizinisches Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation. • UE mit einem Schweregrad von Grad ≥ 3 • SUE, definiert als UE, welches - zum Tod führte, - lebensbedrohlich war, - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (Ausnahmen wie z. B. die Hospitalisierung oder deren Verlängerung aufgrund eines vor Studieneintritt geplanten chirurgischen Eingriffs sind im Studienprotokoll definiert), - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte oder - eine kongenitale Anomalie war sowie - weitere medizinisch wesentliche Ereignisse, welche zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich waren, zum Tod führten oder eine Krankenhauseinweisung erforderten, aber den Patienten gefährdeten oder eine Intervention erforderlich machten, um eines der oben genannten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung waren entsprechende Ereignisse als SUE zu berichten. Beispiele hierfür sind o die Notfallbehandlung eines Bronchospasmus, o Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen o die Entwicklung einer Abhängigkeit oder der Missbrauch von Arzneimitteln, o Entwicklung eines malignen Tumors der sich histologisch von der primären Läsion unterscheidet. o Eine vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls als SUE zu berichten. - SUE, beinhaltend eine Überdosierung und unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation, sowie Schwangerschaften waren innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA [BMS]) oder dessen Beauftragten zu berichten. • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation

Studie	Operationalisierung
	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 dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 21.1. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten (All Treated Population). Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Diejenigen *Preferred Terms* (PT), bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Folgende PT aus der Systemorganklasse (SOC, *System Organ Class*) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ wurden nach Sichtung aller in der Studie aufgetretenen UE ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt: • Lymphknotenmetastasen • Progression einer bösartigen Neubildung • Lymphangiosis carcinomatosa **Sensitivitätsanalysen** • Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress): Jegliches UE, Grad ≥ 3, SUE sowie Therapieabbruch wegen UE **Weitere Analysen** • UE von besonderem Interesse (AESI): spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE und weitere UE von besonderem Interesse (OESI): siehe Anhang 4-G • UE auf SOC/PT-Ebene siehe Anhang 4-G
BMS: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities;* NCI: *National Cancer Institute;* PT: Preferred Terms; SOC: *System Organ Class;* SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ATTRACTION-3	**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 immun-vermittelte 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
UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

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 (bei AESI nicht analysiert) 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. Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Verträglichkeitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Die Behandlungsdauer ist in den beiden Studienarmen unterschiedlich. 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-Gesamtraten, UE von besonderem Interesse (AESI; spezifische immunvermittelte UE, spezifische UE, weitere UE von besonderem Interesse) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkte „Verträglichkeit“ aus ATTRACTION-3 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

	Nivolumab				**Kontrollarm**				**Nivolumab vs. Kontrollarm**	
UE ab erster Dosis bis 100 Tage nach Behandlungsende (1)	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Pat. n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Pat. n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (1) (95 %-KI)**	**HR (2) (95 %-KI)**	**p-Wert (3)**
Jegliches UE	209	190 (90,9)	19 (9,1)	0,46 (0,30; 0,53)	208	206 (99,0)	2 (1,0)	0,26 (0,20; 0,26)	0,39 (0,31; 0,49)	< 0,0001
UE ≥ Grad 3	209	99 (47,4)	110 (52,6)	7,62 (5,39; N.A.)	208	159 (76,4)	49 (23,6)	0,71 (0,49; 0,99)	0,36 (0,28; 0,47)	< 0,0001
SUE	209	79 (37,8)	130 (62,2)	20,34 (8,11; N.A.)	208	88 (42,3)	120 (57,7)	11,10 (6,93; N.A.)	0,79 (0,58; 1,07)	0,1225
Therapieabbruch wegen UE	209	30 (14,4)	179 (85,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	208	33 (15,9)	175 (84,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,84 (0,51; 1,38)	0,4848

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach Region (Japan, Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) und PD-L1-Expression gemäß IWRS

(3) Log-rank Test stratifiziert nach Region (Japan, Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) und PD-L1-Expression gemäß IWRS

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; N.A.: Nicht Anwendbar bzw. nicht erreicht (*Not Applicable*); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE sind in Tabelle 4-32 zusammengefasst.

Im Kontrollarm (Docetaxel oder Paclitaxel) wird für nahezu alle Patienten (99,0 %) der Studie ATTRACTION-3 ein UE dokumentiert, verglichen mit einem UE jeglichen Grades bei 90,9 % der Patienten unter Nivolumab. Das Risiko für das Auftreten eines UE ist unter Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm signifikant reduziert (HR = 0,39 [95 %-KI: 0,31; 0,49], p < 0,0001).

Schwere UE (UE ≥ Grad 3) treten unter Nivolumab signifikant seltener und später auf (HR = 0,36 [95 %-KI: 0,28; 0,47], p < 0,0001). Das Risiko für schwere UE ist unter Nivolumab demnach gegenüber dem Kontrollarm um 64 % reduziert.

Unter allen behandelten Patienten sind die häufigsten schweren UE (UE ≥ Grad 3) der SOC „Untersuchungen“ zuzuordnen (Nivolumab-Arm: 25 Patienten (12,0 %), Kontrollarm: 79 Patienten (38,0 %); HR = 0,23 [95 %-KI: 0,15; 0,36], p < 0,0001), gefolgt von der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (Nivolumab-Arm: 22 Patienten (10,5 %), Kontrollarm: 70 Patienten (33,7 %); HR = 0,25 [95 %-KI: 0,15; 0,40], p < 0,0001) und der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (Nivolumab-Arm: 36 Patienten (17,2 %), Kontrollarm: 38 Patienten (18,3 %); HR = 0,91 [95 %-KI: 0,58; 1,44], p = 0,6943). Signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab wurden dabei bei der Verzögerung/ Vermeidung von febrilen Neutropenien, Leukopenien, Neutropenien sowie den PT „verminderte Anzahl an neutrophilen Granulozyten“, „verminderte Anzahl an Lymphozyten“, und „verminderte Anzahl an weißen Blutkörperchen“ beobachtet (siehe Anhang 4-G).

Schwerwiegende UE treten unter Nivolumab ebenfalls seltener und deutlich später auf als im Kontrollarm (HR = 0,79 [95 %-KI: 0,58; 1,07], p = 0,1225), es besteht jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die häufigsten schwerwiegenden UE sind unter allen behandelten Patienten der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuzuordnen (Nivolumab-Arm: 25 Patienten (12,0 %), Kontrollarm: 34 Patienten (16,3 %); HR = 0,65 [95 %-KI: 0,39; 1,11], p = 0,1103), gefolgt von der SOC „Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen“ (Nivolumab-Arm: 25 Patienten (12,0 %), Kontrollarm: 22 Patienten (10,6 %); HR = 1,09 [95 %-KI: 0,61; 1,94], p = 0,7692) und der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Nivolumab-Arm: 15 Patienten (7,2 %), Kontrollarm: 14 Patienten (6,7 %); HR = 0,97 [95 %-KI: 0,47; 2,03], p = 0,9425). Statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Nivolumab war die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (Nivolumab-Arm: 4 Patienten (1,9 %), Kontrollarm: 19 Patienten (9,1 %); HR = 0,20 [95 %-KI: 0,07; 0,59], p = 0,0013); basierend auf der Verzögerung/ Vermeidung schwerwiegender febriler Neutropenien (p = 0,0004), siehe Anhang 4-G.

Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgrund von UE besteht ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,84

[95 %-KI: 0,51; 1,38], p = 0,4848). Häufigster Grund für einen Therapieabbruch war dabei unter Nivolumab interstitielle Lungenerkrankungen, im Kontrollarm Pneumonien.

Analysen der UE, UE ≥ Grad 3, SUE und Therapieabbruch wegen UE nach SOC/PT werden ebenfalls im Anhang 4-G dargestellt.

Analysen zu spezifischen UE und spezifischen immunvermittelten UE (imUE), die im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse a priori definiert sind, werden im Anhang 4-G dargestellt. Die Auswahl der spezifischen UE wurde bei der Studienplanung getroffen und entsprechend im Studienprotokoll festgelegt. Es handelt sich dabei um Ereignisse, die potentiell durch den Wirkmechanismus immunonkologischer Substanzen erklärbar sind. Die Auswahl der spezifischen imUE wurde bei der Studienplanung getroffen und entsprechend im Studienprotokoll festgelegt. Bei der Auswertung wurden, mit Ausnahme der endokrinen imUE, nur Patienten berücksichtigt, die aufgrund eines spezifischen UE eine immunmodulatorische Therapie erhielten.

In den nachfolgenden Abbildungen werden die Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

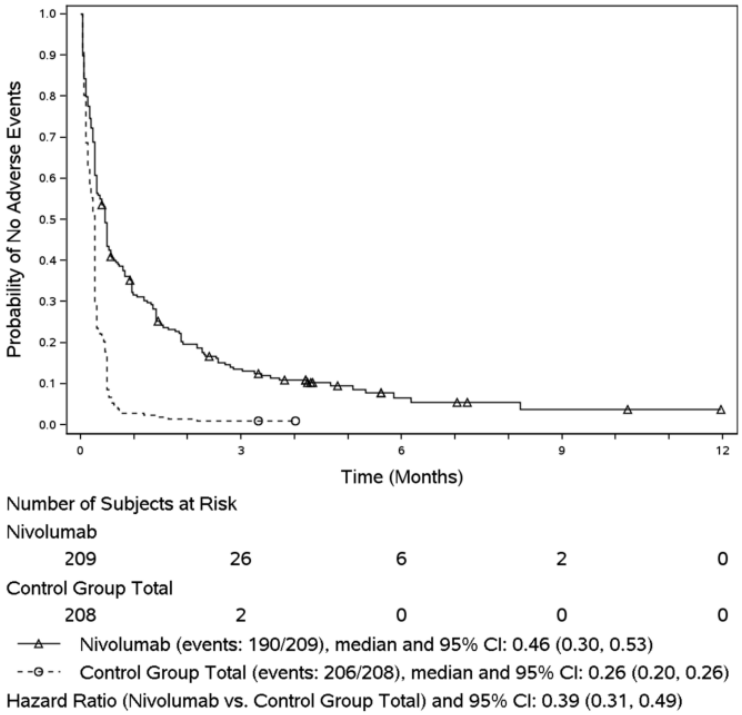


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Grades aus ATTRACTION-3
CI: Confidence Interval

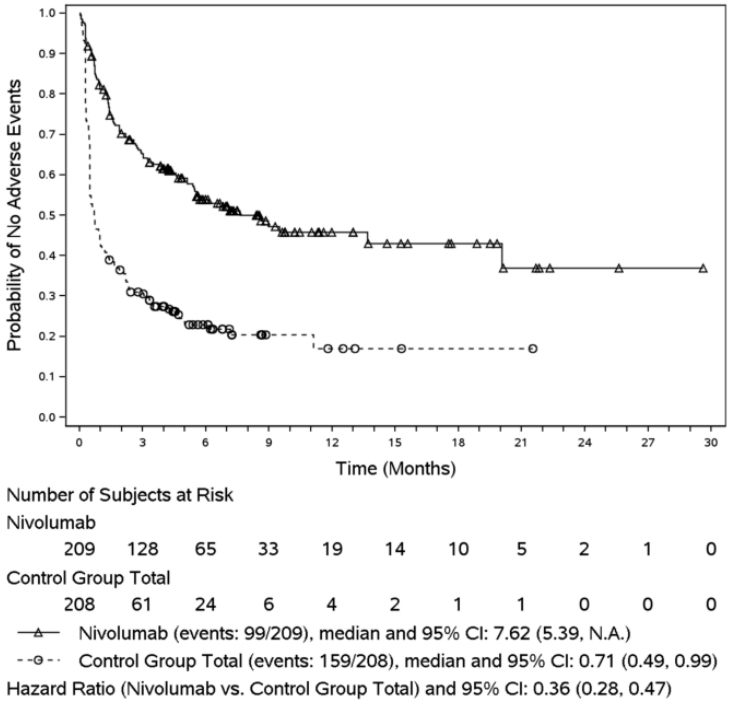


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE ≥ Grad 3 aus ATTRACTION-3
CI: Confidence Interval; N.A.: Nicht Anwendbar (*Not Applicable*)

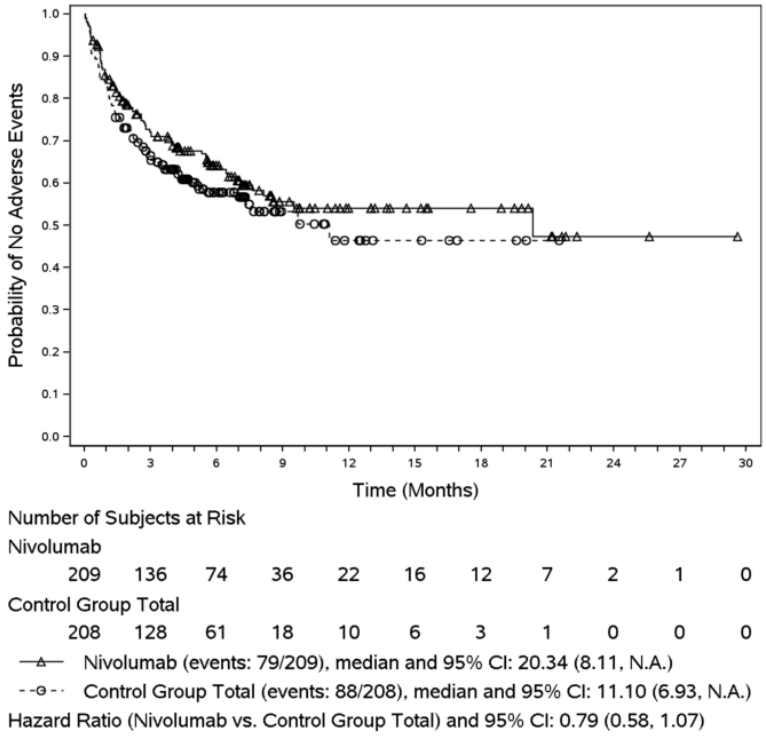


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE aus ATTRACTION-3
CI: Confidence Interval; N.A.: Nicht Anwendbar (*Not Applicable*)

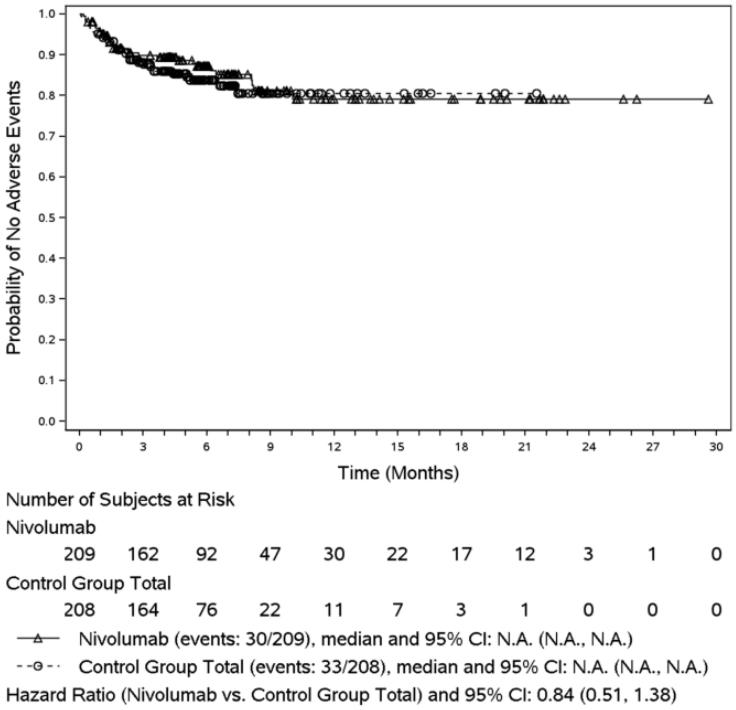


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von Therapieabbruch wegen UE aus ATTRACTION-3
CI: Confidence Interval; N.A.: Nicht Anwendbar (*Not Applicable*)

Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse für Endpunkte „Verträglichkeit“ aus ATTRACTION-3 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress))

	Nivolumab				**Kontrollarm**				**Nivolumab vs. Kontrollarm**	
UE ab erster Dosis bis 100 Tage nach Behandlungsende (1)	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Pat. n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI)**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Zensierte Pat. n (%)**	**Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten[(1)] (95 %-KI)**	**HR [(2)] (95 %-KI)**	**p-Wert[(3)]**
Jegliches UE	209	190 (90,9)	19 (9,1)	0,46 (0,30; 0,53)	208	206 (99,0)	2 (1,0)	0,26 (0,20; 0,26)	0,39 (0,31; 0,49)	< 0,0001
UE ≥Grad 3	209	101 (48,3)	108 (51,7)	7,62 (5,09; 20,07)	208	159 (76,4)	49 (23,6)	0,71 (0,49; 0,99)	0,37 (0,29; 0,48)	< 0,0001
SUE	209	80 (38,3)	129 (61,7)	20,34 (7,62; N.A.)	208	88 (42,3)	120 (57,7)	11,10 (6,93; N.A.)	0,80 (0,59; 1,08)	0,1445
Therapieabbruch wegen UE	209	31 (14,8)	178 (85,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	208	33 (15,9)	175 (84,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,87 (0,53; 1,42)	0,5757

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

(2) Cox-Modell stratifiziert nach Region (Japan, Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) und PD-L1-Expression gemäß IWRS

(3) Log-rank Test stratifiziert nach Region (Japan, Rest der Welt), Anzahl Organe mit Metastasen (≤ 1, ≥ 2) und PD-L1-Expression gemäß IWRS

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; N.A.: Nicht Anwendbar bzw. nicht erreicht (*Not Applicable*); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Auch die Analysen inkl. Progression bestätigen den signifikanten Vorteil von Nivolumab gegenüber Paclitaxel oder Docetaxel hinsichtlich des Auftretens schwerer UE (siehe Tabelle 4-33).

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ATTRACTION-3) zugrunde, aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Verträglichkeit“ sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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.
- 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.

[16] unbesetzt

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.

Die nachfolgende Tabelle 4-34 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen und fasst zusammen, welche Analysen gemäß Studienprotokoll (inkl. Statistischem Analyseplan (SAP)) geplanten waren und welche für das vorliegende Dossier definierte wurden.

Tabelle 4-34: Subgruppen und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden (Studie ATTRACTION-3)

Subgruppenmerkmal	Kategoriale Operationalisierung	Endpunkt Mortalität	Endpunkt Morbidität	Endpunkte Verträglichkeit
Alterskategorisierung I	▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre	●	○	●
Alterskategorisierung II	▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 und < 75 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre	●	○	○
Geschlecht	▪ Männer ▪ Frauen	●	○	●
Ethnie I	▪ Asiatisch ▪ Weiß	●	○	●
ECOG-PS zu Baseline	▪ 0 ▪ 1	●	○	●
Lokalisation der Läsionen	▪ Zervikaler Ösophagus ▪ Thorakaler Ösophagus (oberer, mittlerer oder unterer Thorax)	●	○	○
Anzahl an Organen mit Metastasen (eCRF)	▪ ≤ 1 ▪ ≥ 2	●	○	○
Lymphknotenmetastasen	▪ Nein ▪ Ja	●	○	○
Lebermetastasen	▪ Nein ▪ Ja	●	○	○
Lungenmetastasen	▪ Nein ▪ Ja	●	○	○
Knochenmetastasen	▪ Nein ▪ Ja	●	○	○
Zielläsion	▪ Nein ▪ Ja	●	○	○
Vorherige Krebstherapie (Operation)	▪ Nein ▪ Ja	●	○	●
Vorherige Krebstherapie (Strahlentherapie)	▪ Nein ▪ Ja	●	○	●
Raucherstatus	▪ Nie ▪ Früherer	●	○	●

Subgruppenmerkmal	Kategoriale Operationalisierung	Endpunkt Mortalität	Endpunkt Morbidität	Endpunkte Verträglichkeit
	▪ Aktuell			
PD-L1-Expression (IWRS)	▪ < 1 % oder unbestimmt ▪ ≥ 1 %	●	○	○
PD-L1-Expression (Testergebnisse)	▪ < 1 %; ≥ 1 % ▪ < 5 %; ≥ 5 % ▪ < 10 %; ≥ 10 % ▪ Nicht quantifizierbar	●	○	●
Region	▪ Japan ▪ Rest der Welt*	●	○	●
Vorgesehene Therapie vor Randomisierung (Prüfarzt)	▪ Paclitaxel ▪ Docetaxel	○	○	○
Rezidiv	▪ Nein ▪ Ja	●	○	●
● = Gemäß Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse; ○ = Für das vorliegende Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse				

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung

Die Trennpunkte der Subgruppen waren a priori im Studienprotokoll bzw. im statistischen Analyseplan definiert und orientieren sich an üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet. Da der Kontrollarm die beiden Wirkstoffe Docetaxel und Paclitaxel jeweils zusammen enthält, werden aus Transparenzgründen die Ergebnisse des Kontrollarms getrennt nach Wirkstoffen als Subgruppe dargestellt.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Die Methodik zu den Subgruppenanalysen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse dargestellt.

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 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.

Für die Bewertung möglicher Effektmodifikatoren wurde gemäß IQWiG-Methodik ein Interaktions-p-Wert < 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation durch ein Merkmal angenommen. [7] Wurden nach dieser Methodik zwischen den Subgruppen signifikant unterschiedliche

Effekte ($p < 0,05$) ermittelt, werden die Ergebnisse im Folgenden auf Subgruppenebene aufgeführt und bewertet. Gemäß IQWiG-Methodik werden Subgruppenanalysen nur dann dargestellt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. [7]

Da der Bewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nur eine Studie (ATTRACTION-3) zugrunde liegt, sind Meta-Analysen nicht durchführbar.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-35 bis Tabelle 4-37 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 4-35: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ aus ATTRACTION-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**p-Wert aus Interaktionstest**
Altersgruppe I	0,2645
Altersgruppe II	0,0964
Geschlecht	0,6833
Ethnizität	0,5443
Baseline ECOG-PS	**0,0399***
Lokalisation der Läsionen	0,7155
Anzahl an Organen mit Metastasen (eCRF)	0,9822
Lymphknotenmetastasen	0,3447
Lebermetastasen	0,5642
Lungenmetastasen	0,9054
Knochenmetastasen	0,5801
Zielläsion	0,6552
Vorherige Krebstherapie (Operation)	0,5470
Vorherige Krebstherapie (Strahlentherapie)	0,4839
Raucherstatus	0,1414
PD-L1-Expression (IWRS)	0,2472
PD-L1-Expression (Testergebnisse) 1 % Cut-Off	0,3763
PD-L1-Expression (Testergebnisse) 5 % Cut-Off	0,7017
PD-L1-Expression (Testergebnisse) 10 % Cut-Off	0,4726
Region	0,9055
Vorgesehene Therapie vor Randomisierung (Prüfarzt)	0,1102
Rezidiv	0,0542

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Beleg für eine Interaktion)
ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); IWRS: *Interactive Web Response System*; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ ergibt sich in der Studie ATTRACTION-3 ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Baseline ECOG-PS. Die Subgruppenergebnisse sind in Tabelle 4-38 im Detail dargestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS“ aus ATTRACTION-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	p-Wert aus Interaktionstest
	EQ-5D-VAS MID = 7
Altersgruppe I	0,2604
Altersgruppe II	0,1334
Geschlecht	0,5870
Ethnizität	0,6543
Baseline ECOG-PS	0,6292
Lokalisation der Läsionen	0,7290
Anzahl an Organen mit Metastasen (eCRF)	0,5549
Lymphknotenmetastasen	0,4405
Lebermetastasen	0,6275
Lungenmetastasen	0,0712
Knochenmetastasen	0,5190
Zielläsion	0,7105
Vorherige Krebstherapie (Operation)	0,8433
Vorherige Krebstherapie (Strahlentherapie)	0,7402
Raucherstatus	0,0848
PD-L1-Expression (IWRS)	0,7312
PD-L1-Expression (Testergebnisse) 1 % Cut-Off	0,5479
PD-L1-Expression (Testergebnisse) 5 % Cut-Off	0,9320
PD-L1-Expression (Testergebnisse) 10 % Cut-Off	0,7350
Region	0,5484
Vorgesehene Therapie vor Randomisierung (Prüfarzt)	0,5448
Rezidiv	0,4266

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Beleg für eine Interaktion)

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; IWRS: *Interactive Web Response System*; MID: *Minimal Important Difference*; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*; TNM: Tumor Nodus Metastasen

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MID = 7) zeigen sich für keine der untersuchten Subgruppen Interaktionen.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zur Verträglichkeit (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) aus ATTRACTION-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenmerkmal	**p-Wert aus Interaktionstest**		
	UE ≥ Grad 3	**SUE**	**Therapieabbruch wegen UE**
Altersgruppe I	**0,0035***	0,8510	0,8829
Altersgruppe II	**0,0076***	0,2079	0,7869
Geschlecht	0,9662	0,5767	0,2049
Ethnizität	0,9725	0,3835	0,2379
Baseline ECOG-PS	**0,0094***	0,2807	0,8756
Lokalisation der Läsionen	0,9579	0,3268	0,6662
Anzahl an Organen mit Metastasen (eCRF)	0,5517	0,8526	0,2171
Lymphknotenmetastasen	0,6623	0,8355	0,1029
Lebermetastasen	0,1492	0,5913	0,7656
Lungenmetastasen	0,8523	0,2528	0,1282
Knochenmetastasen	0,8882	0,3995	0,2969
Zielläsion	0,9263	0,2945	0,1251
Vorherige Krebstherapie (Operation)	0,7828	0,9752	0,6214
Vorherige Krebstherapie (Strahlentherapie)	0,9312	0,1632	0,4711
Raucherstatus	0,1111	0,5325	0,7436
PD-L1-Expression (IWRS)	0,9476	0,8489	0,0653
PD-L1-Expression (Testergebnisse) 1 % Cut-Off	0,9860	0,7644	0,0747
PD-L1-Expression (Testergebnisse) 5 % Cut-Off	0,7295	0,7911	0,0757
PD-L1-Expression (Testergebnisse) 10 % Cut-Off	0,7338	0,6309	**0,0327***
Region	**< 0,0001***	0,2751	0,3955
Vorgesehene Therapie vor Randomisierung (Prüfarzt)	0,2169	0,9508	0,3484
Rezidiv	0,8229	0,6372	0,6585

(1) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Beleg für eine Interaktion)

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); IWRS: *Interactive Web Response System*; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*: SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt „jegliche UE“ wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Auswertung neben patientenrelevanten auch nicht patientenrelevante Endpunkte einschließt und somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Für den Endpunkt „UE ≥ Grad 3“ ergibt sich ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal Alter (Alterskategorisierung I und II). Zudem zeigen sich Belege für eine Interaktion bezüglich der Merkmale Baseline ECOG-PS sowie Region. Die Subgruppenergebnisse sind in Tabelle 4-39 im Detail dargestellt.

Für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ ergibt sich ein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal PD-L1-Expression 10 % Cut-Off. Die Subgruppenergebnisse sind in Tabelle 4-40 im Detail dargestellt.

Für den Endpunkt „SUE“ zeigen sich keine Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppenmerkmalen.

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.

Da der Bewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nur eine RCT (ATTRACTION-3) zugrunde liegt, sind Meta-Analysen nicht durchführbar.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus ATTRACTION-3

Subgruppen	**Nivolumab**			**Kontrollarm**			**Nivolumab vs. Kontrollarm**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] (95 %-KI)**	**HR[2] [95 %-KI] p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
Alle Patienten	210	160 (76,2)	10,91 [9,23; 13,34]	209	173 (82,8)	8,38 [7,20; 9,86]	0,77 [0,62; 0,95] 0,0163	
Baseline ECOG-PS								0,0399
0	101	73 (72,3)	13,57 [10,38; 16,85]	107	81 (75,7)	11,30 [8,64; 13,73]	0,90 [0,66; 1,24] 0,5367	
1	109	87 (79,8)	9,20 [6,67; 11,50]	102	92 (90,2)	6,11 [5,16; 7,92]	0,61 [0,45; 0,82] 0,0011	

(1) Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier. Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet
(2) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards
(3) Unstratifizierter Log-rank Test
(4) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis) N: Gesamtzahl an Patienten; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*

Baseline ECOG-PS als potentieller Effektmodifikator des Endpunkts „Gesamtüberleben (OS)“

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Baseline ECOG-PS (0 oder 1). Die Effektschätzer in den beiden Subgruppen sind gleichgerichtet und konsistent. Es liegt also ein rein quantitativer, aber kein qualitativer Effekt vor. Diese Ergebnisse sind konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „UE ≥ Grad 3“ aus ATTRACTION-3

Subgruppen	**Nivolumab**			**Kontrollarm**			**Nivolumab vs. Kontrollarm**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] (95 %-KI)**	**HR[2] [95 %-KI] p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
alle Patienten	209	99 (47,4)	7,62 [5,39; N.A.]	208	159 (76,4)	0,71 [0,49; 0,99]	0,37 [0,28; 0,47] < 0,0001	
Altersgruppe I								0,0035
< 65	112	56 (50,0)	6,80 [4,24; 20,07]	85	57 (67,1)	2,17 [0,72; 4,24]	0,53 [0,37; 0,78] 0,0009	
≥ 65	97	43 (44,3)	9,49 [4,63; N.A.]	123	102 (82,9)	0,49 [0,49; 0,66]	0,27 [0,19; 0,40] < 0,0001	
Altersgruppe II								0,0076
< 65	112	56 (50,0)	6,80 [4,24; 20,07]	85	57 (67,1)	2,17 [0,72; 4,24]	0,53 [0,37; 0,78] 0,0009	
65-<75	83	39 (47,0)	8,61 [2,92; N.A.]	95	79 (83,2)	0,49 [0,49; 0,72]	0,30 [0,20; 0,44] < 0,0001	
≥ 75	14	4 (28,6)	N.A. [3,02; N.A.]	28	23 (82,1)	0,49 [0,30; 0,76]	0,18 [0,06; 0,53] 0,0005	
Baseline ECOG-PS								0,0094
0	101	39 (38,6)	N.A. [7,62; N.A.]	107	85 (79,4)	0,49 [0,49; 0,69]	0,26 [0,18; 0,38] < 0,0001	
1	108	60 (55,6)	5,09 [2,73; 13,67]	101	74 (73,3)	0,95 [0,72; 1,41]	0,50 [0,35; 0,70] < 0,0001	

Subgruppen	**Nivolumab**			**Kontrollarm**			**Nivolumab vs. Kontrollarm**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten(1) [95 %-KI]**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten(1) (95 %-KI)**	**HR(2) [95 %-KI] p-Wert(3)**	**p-Wert des Interaktionstests(4)**
Region								< 0,0001
Japan	135	54 (40,0)	13,67 [7,62; N.A.]	138	109 (79,0)	0,49 [0,49; 0,69]	0,26 [0,19; 0,36] < 0,0001	
Rest der Welt	74	45 (60,8)	4,63 [1,68; 5,65]	70	50 (71,4)	2,20 [1,15; 3,48]	0,68 [0,45; 1,02] 0,0581	

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

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards

(3) Unstratifizierter Log-rank Test

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ aus ATTRACTION-3

Subgruppen	**Nivolumab**			**Kontrollarm**			**Nivolumab vs. Kontrollarm**	
	N	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] [95 %-KI]**	**N**	**Pat. mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten[1] (95 %-KI)**	**HR[2] [95 %-KI] p-Wert[3]**	**p-Wert des Interaktionstests[4]**
alle Patienten	209	30 (14,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	208	33 (15,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,86 [0,52; 1,41] 0,5365	
PD-L1-Expression (Testergebnisse) 10 % Cut-Off								0,0327
≥ 10 %	64	7 (10,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	57	14 (24,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,40 [0,16; 0,99] 0,0391	
< 10 %	145	23 (15,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	151	19 (12,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,22 [0,66; 2,25] 0,5166	

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

(2) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards

(3) Unstratifizierter Log-rank Test

(4) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

Alter als potentieller Effektmodifikator für die Endpunkte zur Verträglichkeit

Für den Endpunkt „UE ≥ Grad 3“ zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Alter (Altersgruppe I und II). Für die Patienten in der Altersgruppe I (</≥ 65 Jahre) und die Patienten in der Altersgruppe II (<65 Jahre/65-<75 Jahre/≥75 Jahre) zeigen die Analysen jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab gegenüber Chemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel hinsichtlich des Auftretens von UE ≥ Grad 3. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den jeweiligen Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Baseline ECOG-PS als potentieller Effektmodifikator für die Endpunkte zur Verträglichkeit

Für den Endpunkt „UE ≥ Grad 3“ ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Baseline ECOG-PS (0 oder 1). Für die Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn besteht jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab hinsichtlich des Auftretens von UE ≥ Grad 3. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den jeweiligen Ergebnissen der Gesamtpopulation.

PD-L1-Expression (Testergebnisse) 10 % Cut-Off als potentieller Effektmodifikator für die Endpunkte zur Verträglichkeit

Für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE“ zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expression 10 % Cut-Off. Für die Patienten mit einer PD-L1-Expression < 10 % ist das Ergebnis konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation, d. h. es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Für die Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel hinsichtlich des Auftretens des Endpunkts „Therapieabbruch wegen UE“. Für einen solchen Zusammenhang ist bislang keine biologische Rationale bekannt. Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Interaktionen bei anderen Endpunkten.

In Bezug auf PD-L1 ist zu berücksichtigen, dass es sich um einen dynamischen und induzierbaren Immunbiomarker handelt, dessen Expression über die Zeit und den Ort heterogen sein kann. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten kann daher kein Grenzwert der PD-L1-Tumorexpression als Grundlage für eine Therapieentscheidung abgeleitet werden. Zudem zeigte sich in ATTRACTION-3 keine klare Korrelation zwischen der PD-L1-Expression und der Wirksamkeit von Nivolumab. Eine abschließende Kategorisierung des Zusatznutzens basierend auf dem PD-L1-Expressionsniveau erscheint vor diesem Hintergrund nicht sachgerecht.

Region als potentieller Effektmodifikator für die Endpunkte zur Verträglichkeit

Für den Endpunkt „UE ≥ Grad 3“ zeigt sich ebenfalls ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppenanalyse nach Region. Für die Patienten aus Japan zeigt die Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab gegenüber Chemotherapie. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den jeweiligen Ergebnissen der Gesamtpopulation. Für die Patienten aus dem Rest der Welt (Korea, Taiwan, USA, Deutschland, Italien und Dänemark) besteht kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich UE ≥ Grad 3, die Effektrichtung ist jedoch dieselbe wie bei den Patienten aus Japan bzw. der Gesamtpopulation. Auf der anderen Seite zeigt sich in der Subgruppenanalyse nach Ethnizität keine signifikanten Interaktionen, so dass nicht von unterschiedlichen Effekten in Kaukasiern und Asiaten auszugehen ist. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann dementsprechend ausgegangen werden.

Zusammenfassend lässt sich kein Nachweis führen, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel profitieren.

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).

ATTRACTION-3

- Studienbericht [6]
- Studienregistereinträge (inkl. CENTRAL) [19-25]
- Publikation [26, 27]
- Post-hoc-Auswertungen durch Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) für das vorliegende Dossier
    - Abschnitt 4.3.1.2
    - Abschnitt 4.3.1.3
    - Anhang 4-G

Studienbericht:

1) Ono Pharmaceutical Co. Ltd. CSR ONO-4538 Phase III Study, a multicenter, randomized, open-label study in patients with esophageal cancer refractory or intolerant to combination therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based drugs [online]. Stand: 12.03.2019. 2019.

Registereinträge:

2) Ono Pharmaceutical Co. Ltd. Study of Nivolumab in Unresectable Advanced or Recurrent Esophageal Cancer (Clinicaltrials.gov: NCT02569242) [online]. Stand:

02.07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569242 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.

3) Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A multicenter, randomized, open-label phase III study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in esophageal cancer patients (ONO-4538-24/BMS CA209473) (ICTRP: JPRN-JapicCTI-153026) [online]. Stand: 13.07.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153026 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.

4) Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs (ICTRP: EU-CTR2015-003339-36) [online]. Stand: 25.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003339-36-DE [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.

5) Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs (EUCTR2015-003339-36) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003339-36 [Zugriff: 30.09.2020].

6) Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs (CENTRAL: EUCTR2015-003339-36-GB) [online]. Stand: 31.03.2019. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01823201/full [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.

7) Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A phase III study of ONO-4538 (CENTRAL: JPRN-JapicCTI-153026) [online]. Stand: 31.03.2019. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01839282/full [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.

8) Ono Pharmaceutical Co. Ltd. Study of Nivolumab in Unresectable Advanced or Recurrent Esophageal Cancer (CENTRAL: Clinicaltrials.gov: NCT02569242) [online]. Stand: 31.01.2020. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02037932/full [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.

Studienpublikation

9) Kato, K., Cho, B. C., Takahashi, M., Okada, M., Lin, C. Y. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. Oncology 2019; 20(11): 1506-1517.

10) Correction to Lancet Oncol 2019; 20: 1506-517. The Lancet. Oncology 2019; 20(11): e613.

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 Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

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.***

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4-41: 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

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4-42: 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.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4-44: 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.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 4-45: 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>	

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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.***

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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).

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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 Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für nicht randomisierte vergleichende Studien durchgeführt wurde.

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 4-46: 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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 4-47: 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

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 4-49: 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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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.***

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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).

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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 Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durchgeführt wurde.

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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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 4-51: 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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.***

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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).

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht die Studie ATTRACTION-3 zur Verfügung. Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische und multinationale Phase-III-Zulassungsstudie. Die Studie ATTRACTION-3 entspricht der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie laut Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA; 5. Kapitel, § 5 Abs. 6).

Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Basierend auf allen eingereichten Daten und Analysen von BMS und der Stellungnahme des SAG-O kommt der CHMP in seinem Bewertungsbericht vom 15. Oktober 2020 zum Schluss, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der asiatischen Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auf europäische Patienten gegeben ist. Auch die Subgruppenanalysen nach Ethnizität zeigen in keinem Endpunkt Hinweise auf Interaktionen, so dass die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

Die interne Validität der Studie ist gewährleistet. Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression, Anzahl an Organen mit Metastasen und Region, sodass von einer grundsätzlichen Gleichheit der Behandlungsarme innerhalb der Studie ausgegangen werden kann. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist somit als niedrig einzustufen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*) wurde als niedrig eingestuft. Für alle anderen Endpunkte ist von einem hohem Verzerrungspotential auszugehen.

Zusammenfassend kann für die vorliegenden Nachweise für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit und somit einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden. Für alle übrigen Endpunkte ist die qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials als mäßig einzustufen.

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.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, wird die Phase-III-Zulassungsstudie ATTRACTION-3 (CA209-473) herangezogen.

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) folgt teilweise der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT). Abweichend von der Auffassung des G-BA sollte nach Ansicht von BMS eine Aufteilung der Patientenpopulation und zVT hinsichtlich der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie erfolgen:

a) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist:

   - Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes

b) Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive Care

Im Folgenden leitet BMS den Zusatznutzen basierend auf der Gesamtpopulation der Studie – d. h. Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist – im Vergleich zur zVT „Antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes“ (in der Studie als Chemotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel operationalisiert) ab.

Für die Bewertung von Nivolumab gegenüber BSC bei Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist, konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden.

Nachfolgend wird das Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit anhand der Konfidenzintervalle (KI) der *Hazard Ratios* (HR) aus Ereigniszeitanalysen bestimmt.

Für das Gesamtüberleben (OS) ist von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit auszugehen, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Für den Endpunkt zur Morbidität ist aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene von einer mäßigen Ergebnissicherheit auszugehen, sodass grundsätzlich zunächst Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit ist das Verzerrungspotential als hoch einzustufen, sodass grundsätzlich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

Die folgende Tabelle 4-52 fasst die Studienergebnisse sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Gesamtpopulation der Studie ATTRACTION-3 zusammen.

Tabelle 4-52: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie für die Gesamtpopulation der Studie ATTRACTION-3 (i.e. Patienten, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist)

Endpunkt RCT	**Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,77 [95 %-KI: 0,62; 0,96], p = 0,0189 mediane Überlebenszeit (Monate): 10,91 [95 %-KI: 9,23; 13,34] vs. 8,38 [7,20; 9,86] 18-Monats-Überlebensrate: 30,5 [95 %-KI: 24,4; 36,9] vs. 20,7 [15,4; 26,6]	Zusatznutzen: **Ausmaß gering** Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Morbidität		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		
EQ-5D-VAS	Zeit bis zur ersten Verschlechterung (MID = 7) HR = 0,70 [95 %-KI: 0,52; 0,93], p = 0,0127	Zusatznutzen: **Ausmaß gering**

Endpunkt RCT	**Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
	mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): 4,34 [95 %-KI: 2,83; 8,21] vs. 2,73 [95 %-KI: 1,68; 2,92] Die Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 bestätigt den signifikanten Vorteil von Nivolumab	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt RCT	**Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
UE ≥ Grad 3	HR = 0,36 [95 %-KI: 0,28; 0,47], p < 0,0001 mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate): 7,62 [95 %-KI: 5,39; N.A] vs. 0,71 [95 %-KI: 0,49; 0,99]	Zusatznutzen: **Ausmaß erheblich** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
SUE	HR = 0,79 [95 %-KI: 0,58; 1,07], p = 0,1225	Zusatznutzen: **nicht belegt**
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,84 [95 %-KI: 0,51; 1,38], p = 0,4848	Zusatznutzen: **nicht belegt**
EQ-5D-VAS: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* - Visuelle Analogskala; HR*: Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Endpunktkategorie Mortalität

Die Behandlung mit Nivolumab führt in der Studie ATTRACTION-3 im Vergleich zum Kontrollarm (antineoplastischen Therapie) zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär waren oder diese nicht toleriert haben, aber eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt war.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,77 [95 %-KI: 0,62; 0,96], p = 0,0189; siehe Tabelle 4-52). Das Sterberisiko wird durch Nivolumab um 23 % gegenüber dem Kontrollarm gesenkt.

Die mediane Überlebenszeit beträgt unter Nivolumab 10,91 Monate [95 %-KI: 9,23; 13,34] gegenüber 8,38 Monaten [95 %-KI: 7,20; 9,86] im Kontrollarm. Damit verlängert sich das mediane Überleben durch Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm um zweieinhalb Monate.

Auch bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten zeigt sich ein Vorteil von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm. Die Trennung der Überlebenskurven mit höheren Überlebensraten unter Nivolumab zeigt sich nach etwa 5 Monaten. Nach einem Jahr waren im Nivolumab-Arm noch knapp die Hälfte der Patienten am Leben, gegenüber einem Drittel der Patienten im Kontrollarm. In der Gesamtpopulation liegt die 18-Monats-Überlebensrate bei 30,5 % [95 %-KI: 24,4; 36,9] vs. 20,7 % [95 %-KI: 15,4; 26,6] zugunsten von Nivolumab (siehe Tabelle 4-52).

Diese Ergebnisse zeigen eine moderate, klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserung im Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten in einer palliativen Therapiesituation. Die Senkung des Mortalitätsrisikos um 23 % führt gemäß § 5 Abs. 7 Arzneimittel-

Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der Endpunktkategorie Mortalität zu einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt war.

Endpunktkategorie Morbidität

Die Morbidität der Patienten in der Studie ATTRACTION-3 wurde über den Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des generischen Fragebogens *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions 3 Level Version* (EQ-5D-3L) erhoben.

Bei der Auswertung zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß *EQ-5D*-Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS) zeigt sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (*Minimal Important Difference* [MID] 7 Punkte: HR = 0,70 [95 %-KI: 0,52; 0,93], p = 0,0127; siehe Tabelle 4-52). Die Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 10 Punkten bestätigt diesen Vorteil.

Dieser Endpunkt wird als schwerwiegend eingestuft, weil die Situation der Patienten durch schwere und für die Patienten bedeutsame Symptome geprägt ist: Für die Patienten spielt die Linderung von Dysphagie, Übelkeit, Dyspnoe und/oder Schmerzen eine wichtige Rolle. Diese Einstufung steht im Einklang mit der S3-Leitlinie. Dort werden Empfehlungen zu einzelnen Maßnahmen hervorgehoben.

Die ergänzenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D Index-Wert bestätigten den signifikanten Vorteil von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm: Die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EQ-5D-3L (Indexwert, MID = 0,08) ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (HR = 0,69 [95 %-KI: 0,52; 0,93], p = 0,0135).

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV für die Endpunktkategorie Morbidität ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt war.

Endpunktkategorie Verträglichkeit

Nebenwirkungen sind ein häufiger Grund für Dosisreduktionen, Therapieunterbrechungen oder -abbrüche. Der effektive Einsatz wirksamer Substanzen setzt, gerade bei vorbehandelten Patienten, bei denen nurmehr palliative Maßnahmen zur Verfügung stehen, eine gute Verträglichkeit voraus.

In der Studie ATTRACTION-3 zeigen sich für die Patienten im Anwendungsgebiet deutliche Vorteile unter der Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm mit antineoplastischen Therapien. Das Risiko für schwere UE ist unter Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm um nahezu zwei Drittel (64 %) reduziert ((UE ≥ Grad 3: HR = 0,36 [95 %-KI: 0,28; 0,47], p < 0,0001, siehe Tabelle 4-52). Am häufigsten ist eine signifikante Vermeidung von schweren febrilen Neutropenien, Leukopenien und Neutropenien unter Nivolumab zu beobachten. Es besteht für Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Das Risiko des Auftretens von SUE zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Nivolumab mit einer Risikoreduktion um 21 % (p = 0,1225). Bei schwerwiegenden febrilen Neutropenien zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm. Das Risiko für einen Therapieabbruch wegen UE zeigt ebenfalls einen numerischen Vorteil zugunsten von Nivolumab mit einer Risikoreduktion um 16 % (p = 0,4848, siehe Tabelle 4-52). Zusammenfassend zeigen sich weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

Einordnung der Ergebnisse zu UE

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab wurde in vielen Studien ausgiebig untersucht. [1, 35] Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit spezifischen UE unter Nivolumab sind in der Fachinformation zu finden. Auch die in der Studie ATTRACTION-3 aufgetretenen UE decken sich mit dem bekannten und zu erwartenden Verträglichkeitsprofil, sodass auch diese entsprechend den ausgearbeiteten Behandlungsalgorithmen gut handhabbar sind.

In der Studie ATTRACTION-3 zeigen sich für UE ≥ Grad 3 statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Nivolumab. Somit ist trotz typischer, Nivolumab-spezifischer unerwünschter Ereignisse insgesamt ein deutlicher, in diesem Ausmaß bisher nicht erreichter Zusatznutzen im Endpunkt Verträglichkeit ableitbar. Untermauert wird dieser Vorteil durch die numerischen Vorteile in den SUE und Therapieabbrüchen wegen UE. In der Gesamtbetrachtung besteht damit in der Nutzendimension Verträglichkeit ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab hinsichtlich UE ≥ Grad 3.

Weitere Aspekte

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 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 der Bewertung der biologischen Plausibilität von Subgruppeneffekten.

Vereinzelt zeigen die durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie ATTRACTION-3 Belege für eine Effektmodifikation. Insgesamt lässt sich jedoch kein Hinweis ableiten, ob bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm profitieren. Daher wird der Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation der Studie abgeleitet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie ATTRACTION-3 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und das Modul 2 des vorliegenden Dossiers).

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt war.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens der Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel sind folgende Ergebnisse maßgeblich (siehe Tabelle 4-52):

- **Mortalität:** Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.
- **Morbidität:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS.
- **Verträglichkeit:** Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab hinsichtlich UE ≥ Grad 3.

Die Therapie mit Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie bietet aufgrund der moderaten Verlängerung der Überlebensdauer, sowie der bedeutsamen Vermeidung schwerer Nebenwirkungen einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV im Vergleich zum Kontrollarm. Diese Einschätzung wird durch die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens hinsichtlich des Gesundheitszustandes und ergänzend auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestützt. Dem konsistent über die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit hinweg gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder

größerer Schaden gegenüber. Ein Saldieren von positiven und negativen Effekten ist nicht erforderlich.

Nivolumab stellt die einzige zugelassene, wirksame und gut verträgliche Therapieoption für diese Therapielinie als Alternative zu einer Therapie mit Best-Supportive Care (BSC) oder Chemotherapien dar. Der hohe Stellenwert von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet wird auch durch die Aufnahme in US-amerikanische Leitlinien-Empfehlungen bestätigt. [30]

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 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Beträchtlich
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist	Zusatznutzen nicht belegt

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.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.

Entfällt, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

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.

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.

Entfällt, da keine Surrogatendpunkte herangezogen wurden.

[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.

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. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 08.2020. URL: https://www.fachinfo.de [Zugriff: 16.09.2020]. 2020.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgesprach gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-292 Nivolumab zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Osophaguskarzinoms. Stand: 19.03.2020. 2020.

3. Kantar Health. GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. Final Report. Germany. Study Report v1.0. Stand: 02.03.2020. 2020.

4. Kantar Health. Sonderauswertung zum Report Germany: GLOBAL RETROSPECTIVE CHART SURVEY FOR ESOPHAGEAL CANCER TREATMENT PATTERNS. 2019.

5. de Man, F. M., Goey, A. K. L., van Schaik, R. H. N., Mathijssen, R. H. J., Bins, S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. Clin Pharmacokinet 2018; 57(10): 1229-1254.

6. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. CSR ONO-4538 Phase III Study, a multicenter, randomized, open-label study in patients with esophageal cancer refractory or intolerant to combination therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based drugs [online]. Stand: 12.03.2019. 2019.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017 [online]. URL: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html [Zugriff: 17.06.2020]. 2017.

8. Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Rutkowski, P. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. The New England journal of medicine 2019; 381(16): 1535-1546.

9. Pickard, A. S., Wilke, C. T., Lin, H. W., Lloyd, A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. PharmacoEconomics 2007; 25(5): 365-84.

10. Pickard, A. S., Neary, M. P., Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes 2007; 5: 70.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf [Zugriff: 22.01.2019]. 2016.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, NSCLC) [online]. Stand: 20.10.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4023/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab-nAWG-NSCLC_D-231_TrG.pdf [Zugriff: 22.01.2019]. 2016.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 17.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf [Zugriff: 15.01.2019]. 2016.

14. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 13.12.2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2012.

15. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 22.09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff: 03.07.2020]. 2017.

16. Schulenburg, G., Claes, C., Greiner, W., Uber, A. Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften (Journal of public health) 1998; 6(1): 3-20.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A13-35 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-1223_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff: 11.09.2020]. 2013.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A13-37 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-386/2013-1219_A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff: 11.09.2020]. 2013.

19. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. Study of Nivolumab in Unresectable Advanced or Recurrent Esophageal Cancer (Clinicaltrials.gov: NCT02569242) [online]. Stand: 02.07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569242 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.

20. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A multicenter, randomized, open-label phase III study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in esophageal cancer patients (ONO-4538-24/BMS CA209473) (ICTRP: JPRN-JapicCTI-153026) [online]. Stand: 13.07.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153026 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.

21. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs (ICTRP: EU-CTR2015-003339-36) [online]. Stand: 25.11.2019. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003339-36-DE [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.

22. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs (EUCTR2015-003339-36) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003339-36 [Zugriff: 30.09.2020].

23. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs (CENTRAL: EUCTR2015-003339-36-GB) [online]. Stand: 31.03.2019. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01823201/full [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.

24. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A phase III study of ONO-4538 (CENTRAL: JPRN-JapicCTI-153026) [online]. Stand: 31.03.2019. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01839282/full [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.

25. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. Study of Nivolumab in Unresectable Advanced or Recurrent Esophageal Cancer (CENTRAL: Clinicaltrials.gov: NCT02569242) [online]. Stand: 31.01.2020. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02037932/full [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.

26. Kato, K., Cho, B. C., Takahashi, M., Okada, M., Lin, C. Y. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. Oncology 2019; 20(11): 1506-1517.

27. Correction to Lancet Oncol 2019; 20: 1506-517. The Lancet. Oncology 2019; 20(11): e613.

28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) [online]. Stand: 12.2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.

29. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Langversion 2.0 [online]. Stand: 12.2018. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/ [Zugriff: 16.09.2020]. 2018.

30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers V4.14 [online]. Stand: 08.2020. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site [Zugriff: 16.09.2020]. 2020.

31. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020 [online]. Stand: 2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 17.09.2020]. 2020.

32. European Medicines Agency (EMA). Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development [online]. Stand: 19.03.2013. URL: https://www.ema.europa.eu/en/extrapolation-efficacy-safety-medicine-development [Zugriff: 04.05.2020]. 2013.

33. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. OPDIVO. 15 October 2020. EMA/CHMP/507228/2020. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080. 2020.

34. Borcoman, E., Nandikolla, A., Long, G., Goel, S., Le Tourneau, C. Patterns of Response and Progression to Immunotherapy. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 2018; 38: 169-178.

35. Eigentler, T. K., Hassel, J. C., Berking, C., Aberle, J., Bachmann, O. et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer Treat Rev 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	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	30.09.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Nivolumab	6.053
S2	Opdivo	99
S3	BMS-936558	44
S4	"BMS 936558"	44
S5	BMS936558	0
S6	MDX-1106	20
S7	"MDX 1106"	20
S8	MDX1106	1
S9	ONO-4538	41
S10	"ONO 4538"	41
S11	ONO4538	0
S12	946414-94-4	0
S13	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12	6.071
S14	ti(esophag* OR oesophag*) OR pub(esophag* OR oesophag*) OR ab(esophag* OR oesophag*)	169.819
S15	ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	3.423.092
S16	MESH.EXACT.EXPLODE("Esophageal Neoplasms")	50.820
S17	MESH.EXACT.EXPLODE("Esophagus") AND MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	12.223
S18	S14 AND S15	69.638
S19	S18 OR S16 OR S17	82.040
S20	S19 AND S13	**75**
S21	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	514.307
S22	ti,ab,su(randomized)	695.780
S23	ti,ab,su(placebo)	231.873
S24	S21 OR S22 OR S23	965.393

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	30.09.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S25	S24 AND S20	14

Datenbankname	CENTRAL
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	30.09.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Nivolumab	1.696
2	Opdivo	93
3	BMS-936558	134
4	"BMS 936558"	134
5	BMS936558	38
6	MDX-1106	22
7	"MDX 1106"	22
8	MDX1106	26
9	ONO-4538	68
10	"ONO 4538"	68
11	ONO4538	2
12	"946414-94-4"	81
13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	1.705
14	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees	1.584
15	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	212.930
16	(esophag*):ti,ab,kw or (oesophag*):ti,ab,kw	17.053
17	#15 and #16	6.967
18	MeSH descriptor: [Esophagus] explode all trees	1.300
19	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	78.886
20	#18 and #19	313
21	#14 or #17 or #20	6.992
22	#13 and #21	63
23	#13 and #21 in „trials“	62
*word variations have been searched		

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	30.09.2020
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.

S	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	Nivolumab	19.749
S2	Opdivo	705
S3	BMS-936558	491
S4	"BMS 936558"	491
S5	BMS936558	1
S6	MDX-1106	324
S7	"MDX 1106"	324
S8	MDX1106	5
S9	ONO-4538	224
S10	"ONO 4538"	224
S11	ONO4538	2
S12	946414-94-4	17.829
S13	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12	19.853
S14	ti(esophag* OR oesophag*) OR pub(esophag* OR oesophag*) OR ab(esophag* OR oesophag*)	257.638
S15	ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	4.827.822
S16	EMB.EXACT.EXPLODE("esophagus tumor")	90.137
S17	EMB.EXACT.EXPLODE("Esophagus") AND EMB.EXACT.EXPLODE("Neoplasm")	34.486
S18	S14 AND S15	109.067
S19	S18 OR S16 OR S17	134.337
S20	S19 AND S13	489
S21	ti,ab(random*)	1.589.548
S22	ti,ab,su(placebo*)	472.064
S23	ti,ab(double p/0 blind*)	217.934
S24	S21 OR S22 OR S23	1.860.057
S25	S24 AND S20	107

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

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; Basis Search	
Datum der Suche	30.09.2020	
Probesuche	Suchbegriffe [Basic Search]	**Treffer**
	(Nivolumab) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	38
	(Opdivo) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	38
	(BMS-936558) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	8
	("BMS 936558") [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	8
	(BMS936558) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	8
	(MDX-1106) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	38
	("MDX 1106") [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	38
	(MDX1106) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	38
	(ONO-4538) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	8
	("ONO 4538") [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	8

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov; Basis Search	
Datum der Suche	30.09.2020	
	(ONO4538) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	8
	(946414-94-4) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	0
Finale Suchstrategie	(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) [Other terms] AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago) [condition OR disease]	38

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/ Basic Search*	
Datum der Suche	30.09.2020	
Probesuche	**Suchbegriffe**	**Treffer**
1	Nivolumab AND esophageal OR Nivolumab AND esophagus OR Nivolumab AND esophagogastric OR Nivolumab AND oesophageal OR Nivolumab AND oesophagus OR Nivolumab AND oesophagogastric OR Nivolumab AND esophago OR Nivolumab AND oesophago OR Nivolumab AND esophag* OR Nivolumab AND oesophag*	94 Einträge für 51 Studien
2	Opdivo AND esophageal OR Opdivo AND esophagus OR Opdivo AND esophagogastric OR Opdivo AND oesophageal OR Opdivo AND oesophagus OR Opdivo AND oesophagogastric OR Opdivo AND esophago OR Opdivo AND oesophago OR Opdivo AND esophag* OR Opdivo AND oesophag*	32 Einträge für 10 Studien
3	BMS-936558 AND esophageal OR BMS-936558 AND esophagus OR BMS-936558 AND esophagogastric OR BMS-936558 AND oesophageal OR BMS-936558 AND oesophagus OR BMS-936558 AND oesophagogastric OR BMS-936558 AND esophago OR BMS-936558 AND oesophago OR BMS-936558 AND esophag* OR BMS-936558 AND oesophag*	29 Einträge für 7 Studien
4	"BMS 936558" AND esophageal OR "BMS 936558" AND esophagus OR "BMS 936558" AND esophagogastric OR "BMS 936558" AND oesophageal OR "BMS 936558" AND oesophagus OR "BMS 936558" AND oesophagogastric OR "BMS 936558" AND esophago OR "BMS 936558" AND oesophago OR "BMS 936558" AND esophag* OR "BMS 936558" AND oesophag*	29 Einträge für 7 Studien
5	BMS936558 AND esophageal OR BMS936558 AND esophagus OR BMS936558 AND esophagogastric OR BMS936558 AND oesophageal OR BMS936558 AND oesophagus OR BMS936558 AND oesophagogastric OR BMS936558 AND esophago OR BMS936558 AND oesophago OR BMS936558 AND esophag* OR BMS936558 AND oesophag*	33 Einträge für 6 Studien
6	MDX-1106 AND esophageal OR MDX-1106 AND esophagus OR MDX-1106 AND esophagogastric OR MDX-1106 AND oesophageal OR MDX-1106 AND oesophagus OR MDX-1106 AND oesophagogastric OR MDX-1106 AND esophago OR MDX-1106 AND oesophago OR MDX-1106 AND esophag* OR MDX-1106 AND oesophag*	0 Einträge für 0 Studien
7	"MDX 1106" AND esophageal OR "MDX 1106" AND esophagus OR "MDX 1106" AND esophagogastric OR "MDX 1106" AND oesophageal OR "MDX 1106" AND oesophagus OR "MDX 1106" AND oesophagogastric OR "MDX 1106" AND esophago OR "MDX 1106" AND oesophago OR "MDX 1106" AND esophag* OR "MDX 1106" AND oesophag*	0 Einträge für 0 Studien

Studienregister	ICTRP	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/ Basic Search*	
Datum der Suche	30.09.2020	
8	MDX1106 AND esophageal OR MDX1106 AND esophagus OR MDX1106 AND esophagogastric OR MDX1106 AND oesophageal OR MDX1106 AND oesophagus OR MDX1106 AND oesophagogastric OR MDX1106 AND esophago OR MDX1106 AND oesophago OR MDX1106 AND esophag* OR MDX1106 AND oesophag*	4 Einträge für 2 Studien
9	ONO-4538 AND esophageal OR ONO-4538 AND esophagus OR ONO-4538 AND esophagogastric OR ONO-4538 AND oesophageal OR ONO-4538 AND oesophagus OR ONO-4538 AND oesophagogastric OR ONO-4538 AND esophago OR ONO-4538 AND oesophago OR ONO-4538 AND esophag* OR ONO-4538 AND oesophag*	21 Einträge für 9 Studien
10	"ONO 4538" AND esophageal OR "ONO 4538" AND esophagus OR "ONO 4538" AND esophagogastric OR "ONO 4538" AND oesophageal OR "ONO 4538" AND oesophagus OR "ONO 4538" AND oesophagogastric OR "ONO 4538" AND esophago OR "ONO 4538" AND oesophago OR "ONO 4538" AND esophag* OR "ONO 4538" AND oesophag*	21 Einträge für 9 Studien
11	ONO4538 AND esophageal OR ONO4538 AND esophagus OR ONO4538 AND esophagogastric OR ONO4538 AND oesophageal OR ONO4538 AND oesophagus OR ONO4538 AND oesophagogastric OR ONO4538 AND esophago OR ONO4538 AND oesophago OR ONO4538 AND esophag* OR ONO4538 AND oesophag*	0 Einträge für 0 Studien
12	946414-94-4 AND esophageal OR 946414-94-4 AND esophagus OR 946414-94-4 AND esophagogastric OR 946414-94-4 AND oesophageal OR 946414-94-4 AND oesophagus OR 946414-94-4 AND oesophagogastric OR 946414-94-4 AND esophago OR 946414-94-4 AND oesophago OR 946414-94-4 AND esophag* OR 946414-94-4 AND oesophag*	34 Einträge für 10 Studien
Gesamttreffer: 111 Duplikate: 67 Verbleibende Treffer: 44 *Durch die aktuelle gesundheitliche Lage kann bei ICTRP derzeit nur die Basic Search genutzt werden. Weiterhin kommt es auf der Webseite of zu Problemen durch Überlastung.		

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	
Datum der Suche	30.09.2020	
Probesuche	Suchbegriffe	**Treffer**
1	Nivolumab AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	21
2	Opdivo AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	18
3	BMS-936558 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	12
4	"BMS 936558" AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	0
5	BMS936558 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	7
6	MDX-1106 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	3
7	"MDX 1106" AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	0
8	MDX1106 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	3
9	ONO-4538 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	7
10	"ONO 4538" AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	0
11	ONO4538 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	0
12	946414-94-4 AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	17
Finale Suchstrategie	(Nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR 946414-94-4) AND (esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR esophago OR oesophago OR esophag* OR oesophag*)	**21**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

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

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnis-datenbanksuche(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

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT03995017	ClinicalTrials.gov: NCT03995017. Rucaparib Plus Ramucirumab With or Without Nivolumab in Advanced Gastric and Esophageal Adenocarcinoma. [online]. Stand : 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03995017 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[002]	NCT04229459	ClinicalTrials.gov: NCT04229459. Nivolumab and Cetuximab After Chemoradiation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. [online]. Stand 01.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04229459. [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[003]	NCT04561362	ClinicalTrials.gov: NCT04561362. Study BT8009-100 in Subjects With Nectin-4 Expressing Advanced Solid Tumors Malignancies. [online]. Stand 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04561362. [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[004]	NCT03662659	ClinicalTrials.gov: NCT03662659. An Investigational Study of Immunotherapy Combinations With Chemotherapy in Patients With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancers. [online]. Stand 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662659. [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[005]	NCT02743494	ClinicalTrials.gov: NCT02743494. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab or Placebo in Participants With Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. [online]. Stand 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743494. [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[006]	NCT03143153	ClinicalTrials.gov: NCT03143153. A Study to Evaluate Efficacy in Subjects With Esophageal Cancer Treated With Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab Combined With Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin. [online]. Stand 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143153 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A2**
[007]	NCT02872116	ClinicalTrials.gov: NCT02872116. Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction	**A1**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
		Cancer. [online]. Stand 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872116 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	
[008]	NCT03776487	ClinicalTrials.gov: NCT03776487. Nivolumab, Ipilimumab and Chemoradiation in Treating Patients With Resectable Gastric Cancer. [online]. Stand 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776487 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[009]	NCT04114136	ClinicalTrials.gov: NCT04114136. Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. [online]. Stand 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[010]	NCT03437200	ClinicalTrials.gov: NCT03437200. Combination of Chemoradiation With Immunotherapy in Inoperable œsophageal Cancer. [online]. Stand 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437200 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A2**
[011]	NCT03443856	ClinicalTrials.gov: NCT03443856. Postoperative Immunotherapy vs Standard Chemotherapy for Gastric Cancer With High Risk for Recurrence. [online]. Stand 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03443856 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[012]	NCT03959293	ClinicalTrials.gov: NCT03959293. Clinical Trial Evaluating FOLFIRI + Durvalumab vs FOLFIRI + Durvalumab and Tremelimumab in Second-line Treatment of Patients With Advanced Gastric or Gastro-oesophageal Junction Adenocarcinoma. [online]. Stand 08.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959293 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A1**
[013]	NCT03416244	ClinicalTrials.gov: NCT03416244. A Multicenter Open-label Phase II Trial to Evaluate Nivolumab and Ipilimumab for 2nd Line Therapy in Elderly Patients With Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer. [online]. Stand 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416244 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[014]	NCT03409848	ClinicalTrials.gov: NCT03409848. Ipilimumab or FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in HER2 Positive EsophagoGastric Adenocarcinoma. [online]. Stand 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409848 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[015]	NCT02864381	ClinicalTrials.gov: NCT02864381. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Andecaliximab Combined With Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Adults With Unresectable or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. [online]. Stand 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864381 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[016]	NCT02862535	ClinicalTrials.gov: NCT02862535. Andecaliximab as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Agents in Japanese Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. [online]. Stand 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862535 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
[017]	NCT03278626	ClinicalTrials.gov: NCT03278626. Immune Checkpoint Therapy With Nivolumab Esophageal Squamous Cell Carcinoma. [online]. Stand 05.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278626 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[018]	NCT03241173	ClinicalTrials.gov: NCT03241173. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. [online]. Stand 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[019]	NCT03126110	ClinicalTrials.gov: NCT03126110. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. [online]. Stand 07.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[020]	NCT04359199	ClinicalTrials.gov: NCT04359199. QUantitative Assessment of Swallowing After Radiation (QUASAR). [online]. Stand 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04359199 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[021]	NCT04161781	ClinicalTrials.gov: NCT04161781. A Study of PET Scans With the Radioactive Tracer 18F-BMS-986229 in Patients With Esophageal, Stomach, or Gastroesophageal Junction Cancer. [online]. Stand 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161781 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A5**
[022]	NCT03544723	ClinicalTrials.gov: NCT03544723. Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors. [online]. Stand 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[023]	NCT03914443	ClinicalTrials.gov: NCT03914443. A Feasibility Trial of Nivolumab With Neoadjuvant CF or DCF Therapy for Locally Advanced Esophageal Carcinoma. [online]. Stand 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914443 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[024]	NCT03220009	ClinicalTrials.gov: NCT03220009. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. [online]. Stand 10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009 [Zugriff: 30.09.2020]. 2018.	**A1**
[025]	NCT02834013	ClinicalTrials.gov: NCT02834013. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. [online]. Stand 10.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834013 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[026]	NCT02465060	ClinicalTrials.gov: NCT02465060. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). [online]. Stand 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
[027]	NCT03604991	ClinicalTrials.gov: NCT03604991. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Undergoing Surgery. [online]. Stand 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03604991 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[028]	NCT02946671	ClinicalTrials.gov: NCT02946671. Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab and Nivolumab Against Solid Cancer Patients. [online]. Stand 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946671 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[029]	NCT03544736	ClinicalTrials.gov: NCT03544736. Safety and Feasibility of Irradiation and Nivolumab in Esophageal Cancer (INEC). [online]. Stand 10.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544736 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A5**
[030]	NCT03987815	ClinicalTrials.gov: NCT03987815. Neoadjuvant Nivolumab for Operable Esophageal Carcinoma. [online]. Stand 12.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987815 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A1**
[031]	NCT04503967	ClinicalTrials.gov: NCT04503967. Efficacy and Safety of Anlotinib Hydrochloride Combined With Nivolumab in the Treatment of Gastric and Esophageal Cancer. [online]. Stand 08.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503967 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[032]	NCT03044613	ClinicalTrials.gov: NCT03044613. Nivolumab +/- Relatlimab Prior to Chemoradiation With II/III Gastro/Esophageal Cancer. [online]. Stand 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044613 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[033]	NCT03610711	ClinicalTrials.gov: NCT03610711. REACTION (Radiation Enhanced Assessment of Combination Therapies in Immuno-ONcology) - Nivolumab or Nivolumab in Combination With Other Immuno-oncology (IO) Agents After Targeted Systemic Radiation in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer. [online]. Stand 09.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610711 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[034]	NCT04062656	ClinicalTrials.gov: NCT04062656. Perioperative Chemotherapy vs Immunotherapy vs. Chemo-immunotherapy in Patients With Advanced GC and AEG. [online]. Stand 11.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062656 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A1**
[035]	NCT02213289	ClinicalTrials.gov: NCT02213289. PANGEA-IMBBP: Personalized Antibodies for Gastro-Esophageal Adenocarcinoma - A 1st Pilot Metastatic Trial of Biologics Beyond Progression. [online]. Stand 02.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213289 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[036]	NCT03993353	ClinicalTrials.gov: NCT03993353. Tadalafil and Pembrolizumab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
		[online]. Stand 04.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03993353 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	
[037]	NCT04208958	ClinicalTrials.gov: NCT04208958. Study of VE800 and Nivolumab in Patients With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. [online]. Stand 06.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04208958 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
ICTRP			
[038]	JPRN-UMIN000021480	ICTRP: JPRN-UMIN000021480. Phase I study of pre-operative combination therapy with Mogamulizumab (anti-CCR4) and Nivolumab (anti-PD-1) against solid cancer patients - Phase I study of pre-operative combination therapy with Mogamulizumab (anti-CCR4) and Nivolumab (anti-PD-1) against solid cancer patients. [online]. Stand: 04.2020. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024753 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[039]	PER-012-16	ICTRP: PER-012-16. A RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE BLIND, PHASE III STUDY OF ADJUVANT NIVOLUMAB OR PLACEBO IN SUBJECTS WITH RESECTED LOWER ESOPHAGEAL, OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CANCER. [online]. Stand: 09.2020. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=012-16 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[040]	NCT04114136	ICTRP: NCT04114136. A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies. [online]. Stand: 08.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04114136 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[041]	NCT04062656	ICTRP: NCT04062656. Perioperative Chemotherapy vs Immunotherapy vs. Chemo-immunotherapy Stratified by Early Response Evaluation in Patients With Advanced Gastric Cancer (GC) and Adenocarcinoma of the Esophago-gastric Junction (AEG). [online]. Stand: 12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04062656 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A1**
[042]	NCT03995017	ICTRP: NCT03995017. A Phase I/II Trial of Rucaparib in Combination With Ramucirumab With or Without Nivolumab in Previously Treated Patients With Advanced Gastric and Esophageal Adenocarcinoma (RiME). [online]. Stand: 02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03995017 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[043]	NCT03987815	ICTRP: NCT03987815. Neoadjuvant Nivolumab for Operable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. [online]. Stand: 01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03987815 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[044]	NCT03914443	ICTRP: NCT03914443. A Feasibility Trial of Nivolumab With Neoadjuvant CF or DCF Therapy for Locally Advanced Esophageal Carcinoma FRONTiER Trial. [online]. Stand: 09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03914443 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
[045]	NCT03662659	ICTRP: NCT03662659. A Randomized, Open-label, Phase II Clinical Trial of Relatlimab (Anti-LAG-3) and Nivolumab in Combination With Chemotherapy Versus Nivolumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients With Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. [online]. Stand: 09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03662659 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[046]	NCT03604991	ICTRP: NCT03604991. A Phase II/III Study of Peri-Operative Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Locoregional Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. [online]. Stand: 09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03604991 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[047]	NCT03443856	ICTRP: NCT03443856. Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): an Open Label Randomized Controlled Phase-2-study. [online]. Stand: 09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03443856 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[048]	NCT03409848	ICTRP: NCT03409848. Ipilimumab or FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in Previously Untreated HER2 Positive Locally Advanced or Metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma. [online]. Stand: 06.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03409848 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[049]	NCT03220009	ICTRP: NCT03220009. A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Nivolumab or Expectant Observation Following Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab and Surgical Resection of High-Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. [online]. Stand: 10.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03220009 [Zugriff: 30.09.2020]. 2018.	**A1**
[050]	NCT03044613	ICTRP: NCT03044613. Phase IB Trial of Induction Nivolumab or Nivolumab/Relatlimab Prior to Concurrent Chemoradiation in Patients With Operable Stage II/III Esophageal/ Gastroesophageal Junction Cancer. [online]. Stand: 09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03044613 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[051]	NCT02946671	ICTRP: NCT02946671. Phase I Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab (Anti-CCR4) and Nivolumab (Anti-PD-1) Against Solid Cancer Patients. [online]. Stand: 03.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02946671 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[052]	NCT02743494	ICTRP: NCT02743494. A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects With Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer. [online]. Stand: 08.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02743494 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[053]	JPRN-JapicCTI-205400	ICTRP: JPRN-JapicCTI-205400. A Phase II study of Nivolumab plus low dose Ipilimumab as 1st line therapy in patients with advanced gastric or esophago-gastric junction MSI-H tumor.	**A1**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
		[online]. Stand: 08.2020. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205400 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	
[054]	JPRN-JapicCTI-163410	ICTRP: JPRN-JapicCTI-163410. Efficacy Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Against Chemotherapy in Stomach Cancer or Stomach/Esophagus Junction Cancer (CheckMate649) (ONO-4538-44 / CA209649). [online]. Stand: 04.2020. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163410 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[055]	EUCTR2017-002080-18	ICTRP: EUCTR2017-002080-18. Modified FOLFOX plus/minus Nivolumab and Ipilimumab in patients with previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction - A randomized phase 2 trial. - AIO-STO-0417. [online]. Stand: 06.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002080-18 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A1**
[056]	EUCTR2016-001018-76	ICTRP: EUCTR2016-001018-76. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (CheckMate 649: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 649)-CheckMate 649. [online]. Stand: 10.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001018-76 [Zugriff: 30.09.2020]. 2016.	**A1**
[057]	NCT03437200	ICTRP: NCT03437200. Phase II Trial in Inoperable œsophageal Cancer Evaluating the Feasibility of the Combination of Definitive Chemoradiation With the Immune Checkpoint Blockers Nivolumab +/- Ipilimumab. [online]. Stand: 11.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03437200 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A2**
[058]	NCT03143153	ICTRP: NCT03143153. A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Combined With Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin in Subjects With Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma. [online]. Stand: 08.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03143153 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A2**
[059]	JPRN-UMIN000040462	ICTRP: JPRN-UMIN000040462. A study of biomarker predicting the effort and the adverse event of Nivolumab for unresectable advanced or recurrent esophageal cancer - Biomarker research of Nivolumab for esophageal cancer. [online]. Stand: 05.2020. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000046184 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[060]	JPRN-UMIN000035889	ICTRP: JPRN-UMIN000035889. NivOlumaB and chemoradiotherapy for EsophageaL cancer. [online]. Stand: 02.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040891 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
[061]	JPRN-UMIN000033560	ICTRP: JPRN-UMIN000033560. TR accompanied with the study titled A multicenter phase II study of Nivolumab monotherapy in recurrent and/or metastatic gastrointestinal cancer patients with high Tumor Mutation Burden (TMB-H). - TMB-H basket TR. [online]. Stand: 02.2020. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038274 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[062]	JPRN-UMIN000033182	ICTRP: JPRN-UMIN000033182. A multicenter phase II study of Nivolumab monotherapy in recurrent and/or metastatic gastrointestinal cancer patients with high Tumor Mutation Burden (TMB-H). [online]. Stand: 08.2019. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037839 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A5**
[063]	NCT04561362	ICTRP: NCT04561362. Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients With Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies. [online]. Stand: 09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04561362 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[064]	NCT04503967	ICTRP: NCT04503967. A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Anlotinib Hydrochloride Combined With Nivolumab in the Treatment of Advanced Gastric Adenocarcinoma and Esophageal Squamous Cell Carcinoma as Second-line or Salvage Chemotherapy. [online]. Stand: 08.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04503967 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[065]	NCT04229459	ICTRP: NCT04229459. A Phase II Study of the Addition of Nivolumab and Cetuximab to Chemoradiation in Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESqCC). [online]. Stand: 01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04229459 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[066]	NCT03610711	ICTRP: NCT03610711. REACTION (Radiation Enhanced Assessment of Combination Therapies in Immuno-ONcology) - Nivolumab or Nivolumab in Combination With Other Immuno-oncology (IO) Agents After Targeted Systemic Radiation in Patients With Advanced Esophagogastric Cancer. [online]. Stand: 09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03610711 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[067]	NCT03544736	ICTRP: NCT03544736. Safety and Feasibility of Irradiation and Nivolumab in Esophageal Cancer (INEC-study) - a Phase I/II Trial. [online]. Stand: 10.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03544736 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A5**
[068]	NCT03416244	ICTRP: NCT03416244. A Multicenter Open-label Phase II Trial to Evaluate Nivolumab and Ipilimumab for 2nd Line Therapy in Elderly Patients With Advanced Esophageal Squamous Cell Cancer. [online]. Stand: 10.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03416244 [Zugriff: 30.09.2020].	**A5**
[069]	NCT03278626	ICTRP: NCT03278626. A Phase I/II Open Label Multi Center Study of Immune Checkpoint Therapy With Nivolumab for Patients With	**A5**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
		Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. [online]. Stand: 05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03278626 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	
[070]	NCT02834013	ICTRP: NCT02834013. DART: Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors. [online]. Stand: 08.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02834013 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[071]	NCT02465060	ICTRP: NCT02465060. Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH). [online]. Stand: 04.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02465060 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[072]	NCT02213289	ICTRP: NCT02213289. PANGEA-IMBBP: Personalized Antibodies for Gastro-Esophageal Adenocarcinoma - A 1st Pilot Metastatic Trial of Biologics Beyond Progression. [online]. Stand: 02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02213289 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[073]	jRCT1041200029	ICTRP: jRCT1041200029. Safety and efficacy of combination therapy of PDT with Talporfin and nivolumab in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy. [online]. Stand: 07.2020. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1041200029 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[074]	JPRN-JapicCTI-142422	ICTRP: JPRN-JapicCTI-142422. An open-label, uncontrolled, multi-centre phase II study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in esophageal cancer patients (ONO-4538-07). [online]. Stand: 09.2019. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142422 [Zugriff: 30.09.2020]. 2019.	**A5**
[075]	JPRN-Japic CTI-194969	ICTRP: JPRN-Japic CTI-194969. A Phase Ib study to evaluate the safety and efficacy of combination therapy with Nivolumab and Photoimmunotherapy (PIT) using ASP-1929 for the patients with unresectable advanced/recurrent gastric cancer or esophageal cancer. [online]. Stand: 09.2020. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194969 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[076]	JPRN-UMIN000035889	ICTRP: JPRN-UMIN000035889 Nivolumab and chemoradiotherapy for esophageal cancer. [online]. Stand: 03.2020. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035889 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[077]	ACTRN12619001371189	ICTRP: ACTRN12619001371189. PALEO: A multicentre Phase II clinical trial examining progression free survival following treatment with palliative chemoradioimmunotherapy for metastatic oesophageal cancer. [online]. Stand: 03.2020. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12619001371189.aspx [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**
[078]	EUCTR2017-002323-25	ICTRP: EUCTR2017-002323-25. Adoptive cell therapy across cancer diagnoses-ACT basket. [online]. Stand: 09.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25 [Zugriff: 30.09.2020]. 2017.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
[079]	EUCTR2016-001359-36	ICTRP: EUCTR2016-001359-36. A Phase 1/2 Study of the Combination of Lirilumab (Anti-KIR) Plus Nivolumab (Anti-PD-1) or Lirilumab Plus Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Refractory Solid Tumors. [online]. Stand: 02.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36 [Zugriff: 30.09.2020]. 2020.	**A5**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[080]	2016-005187-34	EU-CTR: 2016-005187-34. Stereotactic body radiotherapy with immunotherapy in early stage non-small cell lung cancer: tolerability and lung effects [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005187-34 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A1**
[081]	2018-003546-16	EU-CTR: 2018-003546-16. SMARTPLUS-106: Debio 1143 a SMAC Mimetic In Combination With Nivolumab In Patients Failing Prior PD-1/PD-L1 Treatment: A Basket Trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003546-16 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000	**A5**
[082]	2018-000053-53	EU-CTR: 2018-000053-53. Phase II trial in inoperable œsophageal cancer evaluating the feasibility of the combination of definitive chemoradiation with the immune checkpoint blockers Nivolumab +/- Ipilimumab (CRUCIAL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000053-53 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A2**
[083]	2018-000383-28	EU-CTR: 2018-000383-28. Perioperative chemotherapy vs. immunotherapy vs. chemo-immunotherapy stratified by early response evaluation in patients with advanced gastric cancer (GC) and adenocarcinoma of the esophago-gastric junction (AEG) (IMAGINE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000383-28 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A1**
[084]	2018-004712-22	EU-CTR: 2018-004712-22. Peri-operative association of immunotherapy (pre-operative association of nivolumab and ipilimumab, post-operative nivolumab alone) in localized microsatellite instability (MSI) and/or deficient mismatch repair (dMMR) oeso-gastric adenocarcinoma: An open-label GERCOR phase II study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004712-22 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000	**A1**
[085]	2015-000230-29	EU-CTR: 2015-000230-29. Non-Comparative, Open-Label, Multiple Cohort, Phase 1/2 Study of Nivolumab and Nivolumab plus Ipilimumab in Subjects with Virus-Positive and Virus-Negative Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000230-29 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A1**
[086]	2017-002080-18	EU-CTR: 2017-002080-18. Modified FOLFOX plus/minus Nivolumab and Ipilimumab in patients with previously untreated advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction - A randomized phase 2 trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002080-18 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A1**
[087]	2017-000624-10	EU-CTR: 2017-000624-10. Ipilimumab or FOLFOX in combination with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2	**A1**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
		positive locally advanced or metastastic EsophagoGastric Adenocarcinoma - The randomized phase 2 INTEGA trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000624-10 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	
[088]	2017-002323-25	EU-CTR: 2017-002323-25. Adoptive cell therapy across cancer diagnoses [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A5**
[089]	2018-000406-36	EU-CTR: 2018-000406-36. Adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (N+ and/or R1): an open label randomized controlled phase-2-study (VESTIGE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000406-36 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A1**
[090]	2018-001069-18	EU-CTR: 2018-001069-18. A Randomized, Open-label, Phase II Clinical Trial of Relatlimab (anti-LAG-3) and Nivolumab in Combination with Chemotherapy Versus Nivolumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients with Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001069-18 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A1**
[091]	2016-001018-76	EU-CTR: 2016-001018-76. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001018-76 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A1**
[092]	2015-005556-10	EU-CTR: 2015-005556-10. A Randomized, Multicenter, Double Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005556-10 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A1**
[093]	2018-001070-20	EU-CTR: 2018-001070-20. A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 2 Clinical Trial of BMS-986213, in Combination with Various Standard-of-Care Therapeutic Regimens, in Participants with Recurrent, Locally Advanced, or Metastatic Gastric Cancer (GC) or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001070-20 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A1**
[094]	2017-004896-30	EU-CTR: 2017-004896-30. A Randomized, Active-Controlled, Blinded, Phase III Clinical Trial of BMS- 986213 (Fixed Dose Combination of Relatlimab [anti-LAG-3] and Nivolumab) in Combination with Chemotherapy versus Placebo in Combination	**A1**

#	Registernummer	Titel	Aus-schluss-grund (siehe Tabelle 4-3)
		with Chemotherapy as First-Line Treatment in Participants with Unresectable, Locally Advanced or Metastatic LAG-3 Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004896-30 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	
[095]	2016-001514-20	EU-CTR: 2016-001514-20 A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin in Subjects with Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001514-20 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A2**
[096]	2013-002609-78	EU-CTR: 2013-002609-78. A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002609-78 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A1**
[097]	2016-001359-36	EU-CTR: 2016-001359-36. 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 Refractory Solid Tumors [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A1**
[098]	2016-004989-25	EU-CTR: 2016-004989-25. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A5**
[099]	2017-002056-86	EU-CTR: 2017-002056-86. A multicenter open-label phase II trial to evaluate Nivolumab and Ipilimumab for 2nd line therapy in elderly patients with advanced esophageal squamous cell cancer [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002056-86 [Zugriff: 30.09.2020]. 0000.	**A5**

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt, da keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt, da keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt, da keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt wurde.

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 4-54 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 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <ATTRACTION-3>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Studienziel Vergleich des Gesamtüberlebens (OS, *Overall Survival*) zwischen der Nivolumab-Gruppe und dem mit Docetaxel oder Paclitaxel behandelten Kontrollarm bei Patienten mit Ösophaguskarzinom, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär oder intolerant waren. Sekundäre Studienziele • Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS, *Progression-Free Survival*) zwischen der Nivolumab-Gruppe und dem mit Docetaxel oder Paclitaxel behandelten Kontrollarm bei Patienten mit Ösophaguskarzinom, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär oder intolerant waren. • Vergleich der objektiven Ansprechraten (ORR, *Objective Response Rate*) zwischen der Nivolumab-Gruppe und dem mit Docetaxel oder Paclitaxel behandelten Kontrollarm bei Patienten mit Ösophaguskarzinom, die gegenüber einer fluoro-pyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär oder intolerant waren. Hypothese Der Nivolumab-Arm ist dem Kontrollarm hinsichtlich des OS überlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie (Kontrollarm: Docetaxel oder Paclitaxel) der Phase-III zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in der Behandlung von Patienten mit Ösophaguskarzinom, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär oder intolerant waren und bereits ein Therapieregime erhalten hatten. Nivolumab wurde alle zwei Wochen verabreicht. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Nivolumab-Arm oder den Kontrollarm (Docetaxel oder Paclitaxel), stratifiziert nach Region (Japan vs. Rest der Welt), Anzahl an Organen mit Metastasen (≤ 1 vs. ≥ 2) sowie der *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn	Insgesamt gab es acht Änderungen des Studienprotokolls:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

	(z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Originalprotokoll wurde in der Version 1.0 vom 27. Juli 2015 an die Ethikkommission (IEC, *Independent Ethics Committee*) / *Institutional Review Board* (IRB) übermittelt.
		
		Amendment 2.0 vom 25.08.2015
		• Die folgenden Kriterien wurden aufgrund von Expertenmeinungen nochmals erörtert:
		  o Kriterien für Laborwerte in Einschlusskriterium 9,
		  o Ausschlusskriterien 1 und 2 sowie
		  o Kriterien für die Verabreichung und Dosisreduktion von Docetaxel und Paclitaxel.
		• Die Variable „Nutzung von Ressourcen der Gesundheitsversorgung“ wurde unter „Weitere Testvariablen“ ergänzt. Die Formulierung wurde aufgrund dieser Ergänzung geändert.
		• Die Beschreibung in der Einleitung wurde aktualisiert.
		• Der Wortlaut von Anmerkung #2 in Einschlusskriterium 11 wurde geändert.
		• Aufgrund einer Revision in der Prüfarztbroschüre wurden die Abschnitte „Summary of Non-clinical Data“ und „Summary of Clinical Data and Summary of Known and Potential Risks and Benefits to Subject” geändert.
		• Die Definition von „Weiteren medizinisch wichtigen Ereignissen“ wurde verdeutlicht.
		• Bei den durchgeführten Maßnahmen mit der Studienmedikation durch den Prüfarzt/Zweitprüfer (Sub-Investigator) aufgrund von unerwünschten Ereignisse (UE) wurden „Arzneimittel unterbrochen“ und „Dosis reduziert“ ergänzt.
		
		Amendment 3.0 vom 26.10.2015
		• Da diese Studie in Zusammenarbeit mit dem Co-Entwicklungspartner Bristol-Myers Squibb & Co. KGaA (BMS) durchgeführt wurde, wurden die BMS IND-, European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT)- und BMS-Protokoll-Nummern ergänzt.
		• Die Klassifikation der PD-L1-Expression wurde von „Intensität der PD-L1-Expression (positiv vs. negativ und unbestimmt)“ zu „PD-L1-Expression (≥ 1 % vs.< 1 % oder unbestimmt)“ geändert.
		• Eine Definition des adenosquamösem Karzinoms wurde in Einschlusskriterium 3 ergänzt.
		• Der Wortlaut des Ausschlusskriteriums 30 wurde von „Patienten, die gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel kontraindiziert sind“ in „Patienten, die gegenüber Docetaxel und Paclitaxel kontraindiziert sind“ geändert.
		• Der Wortlaut bezüglich der Verabreichungsdauer von Nivolumab wurde von „ONO-4538 240 mg wird über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten intravenös verabreicht“ in „ONO-4538 240 mg wird über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös verabreicht“ geändert.
		• Der Inhalt der in den USA/der EU zu verwendenden Kontrolle (Docetaxel [DTX]/Paclitaxel [PTX]) wurde in Tabelle 6-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		erläutert. Ferner wurde der Wortlaut in Abschnitt „Handhabung und Lieferung der Studienmedikation“ abgeändert.
		• Die Kriterien für den Abbruch von ONO-4538 (Nivolumab) wurden aktualisiert, um die aktuellsten Kriterien widerzuspiegeln.
		• Vorgaben hinsichtlich Lost-to-follow-up und Rückzug der Einwilligung wurden spezifiziert.
		• Hinsichtlich der Anti-Drug-Antikörper (ADA, *Anti-Drug Antibody*) wurden detaillierte Beschreibungen der Analysemethoden und Analysesets ergänzt.
		• Für die folgenden Parameter wurden geeignete Analysemethoden festgelegt:
		  o OS,
		  o PFS,
		  o Dauer des objektiven Ansprechens (DOR, *Duration of objective Response*),
		  o Zeit bis zum Ansprechen sowie
		  o Bestes Ansprechen (BOR, *Best Overall Response*).
		Die Formulierungen der analytischen Methoden für PFS und Dauer des Ansprechens wurden ebenfalls angepasst.
		
		Amendment 4.0 vom 22.01.2016
		• Der Studienablauf wurde angepasst, um eine Änderung hinsichtlich der Vorgaben über den Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikation nach Erhalt der unterzeichneten Einwilligungserklärung vorzunehmen.
		• Als Teil der Definition von „immunvermittelten unerwünschten Ereignissen“ (imUE) wurde die Formulierung „unabhängig davon, ob eine Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten erfolgte oder nicht“ ergänzt.
		
		Amendment 5.0 vom 09.05.2016
		• In den Einschlusskriterien wurde die Definition des Enddatums der Radiochemotherapie spezifiziert.
		• Die Vorgaben hinsichtlich der im Studienverlauf unzulässigen Therapien für den Nivolumab-Arm und den Kontrollarm wurden erläutert.
		• In den Fußnoten der Tabelle zum Zeitplan der Studie wurden die Prozeduren für Virustests, *Surfactantprotein D* (SP-D) und Krebs von den Lungen-6 (KL-6) sowie für patientenberichtete Ergebnisse und die Nutzung von Ressourcen der Versorgung für jedes Studienmedikament spezifiziert.
		• Ergänzung einer Beschreibung bezüglich des Zugangs zur Studienmedikation nach Ablauf der Studie.
		• Unter den Items zur Verträglichkeit wurden Studienverfahren festgelegt (Abschnitte 8.2.4.1.1, 8.2.4.1.2, 8.2.4.2, 8.2.4.3.1, 8.2.4.3.2, 8.2.4.4, 8.2.4.6, 8.2.8, 8.2.9.1, 8.2.9.2, 8.2.9.3, 8.2.9.4, 8.2.9.5).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Analytische Methoden wurden in den Abschnitten über die „Verteilung der Hintergrundfaktoren von Patienten“ spezifiziert (10.5.3.1, 10.5.3.2, 10.5.3.3, 10.5.3.4). Amendment 6.0 vom 30.08.2016 • Basierend auf den bis dahin erhobenen Daten, einschließlich Daten aus anderen Studien, wurden die notwendige Dauer einer Empfängnisverhütung und der Zeitraum des Stillverbots, angepasst. Amendment 7.0 vom 30.11.2016 • Die Beschreibung bezüglich der Dauer der Empfängnis-verhütung und dem Zeitraum des Stillverbots in den Einschlusskriterien 10 und 11 wurden im Einklang mit der aktuellsten Version der Prüfarztbroschüre angepasst. • Spezifizierung von Details bezüglich der Analysemethoden zur Wirksamkeit. Amendment 8.0 vom 12.07.2017 • Unter Berücksichtigung neuester Ergebnisse aus einer klinischen Studie mit ONO-4538 wurde die Anzahl erforderlicher Ereignisse für die Interimsanalyse des OS sowie die zweiseitigen Signifikanzniveaus für die Interimsanalyse und die finale Analyse geändert. Aufgrund der oben genannten Änderung wurde auch der Abschnitt „Rationale for the Sample Size“ aktualisiert. Amendment 9.0 vom 07.11.2017 • Aufgrund der Streichung der Interimsanalyse wurde das zweiseitige Signifikanzniveau für die finale Analyse geändert sowie die Rolle des Datenkontrollkomitees (DMC, *Data Monitoring Committee*) neu gefasst. • Ergänzung von Beschreibungen, in denen erläutert wurde, dass eine geeignete Behandlung zur prophylaktischen Prämedikation in der Docetaxel-Gruppe gemäß den Empfehlungen in der lokalen Fachinformation/der Packungsbeilage sowie den Behandlungsleitlinien erfolgen sollte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme mussten die Patienten sämtliche der folgenden Kriterien für eine Eignung zur Randomisierung erfüllen. Wurde bei einem randomisierten Patienten vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation festgestellt, dass dieser eines der folgenden Kriterien nicht erfüllte, so begann dieser Patient nicht mit der Studienbehandlung und wurde aus der Studie ausgeschlossen. 1. Geschlecht: männlich oder weiblich.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Alter (zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung): 20 Jahre oder älter. 3. Patienten mit Ösophaguskarzinom, bei denen die Hauptläsion im Ösophagus (sofern bereits reseziert, die Hauptläsion im Ösophagus vor der Resektion) die folgenden Kriterien erfüllte. Bei Patienten mit multiplen Läsionen wurde die gemäß klinischer Diagnose tiefste Invasion als Hauptläsion gewertet. Weitere Läsionen wurden als sekundäre Läsionen betrachtet. Das Ösophaguskarzinom wurde im Rahmen dieser Studie als Krebs definiert, welcher sich primär im Ösophagus entwickelt hatte. • Patienten mit einer Hauptläsion im zervikalen oder im thorakalen Ösophagus (obere, mittlere oder untere Thoraxregion; einschließlich der ösophagogastrischen Verbindung). • Patienten mit einer pathologisch bestätigten Hauptläsion des histologischen Typs „Plattenepithelkarzinom“ oder „adenosquamöses Karzinom“ (eine pathologische Diagnose von sekundären Läsionen im Ösophagus war nicht zwingend erforderlich). Anmerkung: Ein adenosquamöses Karzinom war definiert als seltene maligne Neoplasie des Ösophagus mit koexistierenden Elementen des infiltrierenden Plattenepithelkarzinoms und des Adenokarzinoms. 4. Patienten, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie refraktär oder intolerant waren, bereits ein Therapieregime erhalten hatten und nicht für eine radikale Resektion geeignet waren. „Refraktär“ sollte wie folgt definiert und eine für Nachfolgendes passende Therapie als 1 Regime gezählt werden. • Patienten, deren Krankheitsprogression (PD, *Progressive Disease*) oder Rezidiv während der initialen Chemotherapie (einschließlich Radiochemotherapie) oder innerhalb von acht Wochen nach der letzten Dosis* der Chemotherapie mittels bildgebender Verfahren bestätigt worden war, wurden als „refraktär“ gewertet. • Patienten, die einer radikalen Resektion (bestätigte R0-Resektion) in Verbindung mit Chemotherapie, einschließlich neoadjuvanter/ adjuvanter Therapie oder Radiochemotherapie (einschließlich Patienten, bei denen eine Radiochemotherapie gefolgt von einer Rettungs-operation erfolgt war) unterzogen worden waren und deren Rezidiv mittels bildgebender Verfahren innerhalb von 24 Wochen nach der letzten Dosis* der Chemotherapie bestätigte worden war, wurden als „refraktär“ gewertet. • Wenn ein komplettes Ansprechen (CR, *Complete Response*; ≥ 2 aufeinanderfolgende CR, welche mittels bildgebender Verfahren in einem Intervall von ≥ 4 Wochen bestätigt worden war) als Ergebnis der initialen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Chemotherapie (inkl. Radiochemotherapie) festgestellt worden war, so wurden Patienten, deren Rezidiv mittels bildgebender Verfahren während der initialen Chemotherapie (einschließlich Radiochemotherapie) oder innerhalb von 24 Wochen nach der letzten Dosis* der Chemotherapie bestätigt worden war, als „refraktär“ gewertet. *Im Fall einer Radiochemotherapie, handelte es sich hierbei um die letzte Dosis der Chemotherapie oder um die letzte Strahlenbehandlung, je nachdem was sich später ereignete. 5. Patienten mit mindestens einer messbaren oder nicht messbaren Läsion gemäß der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST)-Leitlinie Version 1.1, welche durch bildgebende Verfahren innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung bestätig worden war. Das Erfüllen der folgenden Vorgaben war ebenfalls zwingend erforderlich: • Das primäre Ösophaguskarzinom musste als nicht messbare Läsion eingestuft worden sein. • Waren bei Patienten sämtliche Läsionen bestrahlt worden, wurde eine Läsion ausgewählt, bei der eine Verschlechterung nach der Bestrahlung mittels bildgebender Verfahren bestätigt worden war. • Sofern ein Patient ausschließlich einen Perikard- oder Pleuraerguss oder eine Aszites aufwies, so wurde eine Läsion mit zytologisch bestätigter Malignität ausgewählt. 6. *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS) 0 oder 1. 7. Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens drei Monaten. 8. Die Patienten konnten für die Analyse der PD-L1-Expression Tumorgewebeproben bereitstellen (gelagertes Gewebe oder Gewebe aus der letzten Biopsie). Bei Patienten, die sich keiner weiteren Biopsie unterziehen konnten, konnten gelagerte Gewebeproben für die Analyse verwendet werden. Die Gewebeproben mussten mindestens 100 bewertbare Tumorzellen enthalten und bereits vor der Randomisierung verfügbar sein. 9. Patienten, die innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung die unten aufgelisteten Laborparameter erfüllten. Sofern das Datum der Laboruntersuchungen zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation lag, musste die Laboruntersuchung innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation wiederholt werden. Diese letzten Ergebnisse der Laboruntersuchung mussten die folgenden Kriterien erfüllen. Anmerkung: Die Labordaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		galten als nicht valide, wenn ein Patient innerhalb der letzten 14 Tage vor der Untersuchung einen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF, *Granulocyte Colony Stimulating Factor*) oder eine Bluttransfusion erhalten hatte. • Leukozyten ≥ 2.000/mm^3 und Neutrophile ≥ 1.500/mm^3; • Thrombozyten ≥ 100.000/mm^3; • Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl; • Aspartataminotransferase (AST bzw. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT]) und Alaninamino-transferase (ALT bzw. Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT]) ≤ 3x der oberen Grenze des Normbereich (ULN, *Upper Limit of Normal*) des jeweiligen Studienzentrums (oder ≤ 5x der ULN des jeweiligen Studienzentrums bei Patienten mit Lebermetastasen). • Gesamtbilirubin ≤ 1,5x ULN des jeweiligen Studienzentrums; • Kreatinin ≤ 1,5x der ULN des jeweiligen Studienzentrums oder Kreatinin-Clearance > 45ml/min (entweder der gemessene Wert oder der mittels der Cockcroft-Gault-Formel geschätzte Wert). 10. Frauen im gebärfähigen Alter (einschließlich Frauen mit einer medikamentös induzierten Menopause oder mit Ausbleiben der Menstruation aus anderen medizinischen Gründen)* mussten sich dazu bereit erklären, ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis mindestens fünf Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation zu verhüten**. Ferner mussten die Frauen sich dazu bereit erklären, ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis mindestens fünf Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation nicht zu stillen. 11. Männer mussten einwilligen, ab dem Zeitpunkt der Studienbehandlung bis mindestens sieben Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation zu verhüten. *Die Definition von Frauen im gebärfähigen Alter umfasste sämtliche Frauen nach Beginn der Menstruation, die nicht postmenopausal oder chirurgisch sterilisiert (z. B. Hyste-rektomie, bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie) worden waren. Postmenopause war definiert als Vorliegen einer Amenorrhö seit ≥ 12 aufeinanderfolgenden Monaten ohne bestimmte Ursachen. Frauen, die orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessare oder mechanische Verhütungsmethoden, wie Barriere-Methoden, anwendeten, wurden als gebärfähig eingestuft.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		**Der Patient musste einwilligen, zwei der folgenden Verhütungsmethoden anzuwenden: Vasektomie oder Kondom bei männlichen Patienten bzw. den Partnern weiblicher Patienten und Tubenligatur, verhütendes Diaphragma, Intrauterinpessar, Spermizid oder orale Kontrazeptiva bei weiblichen Patienten bzw. den Partnerinnen männlicher Patienten. Ausschlusskriterien Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien zum Untersuchungszeitpunkt für die Randomisierung (Screening) erfüllten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Wurde bei einem randomisierten Patienten nachträglich vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation festgestellt, dass dieser eines der folgenden Kriterien erfüllte, so begann dieser Patient nicht mit der Studienbehandlung und wurde aus der Studie ausgeschlossen. 1. Patienten mit erheblicher Unterernährung. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie intravenöse Hyperalimentation erhielten oder eine kontinuierliche Infusionstherapie mit Hospitalisierung erforderlich war. Patienten, deren Ernährungszustand seit ≥ 28 Tagen vor der Randomisierung gut kontrolliert war, konnten eingeschlossen werden. 2. Patienten mit offensichtlicher Tumorinvasion in Organen, die sich in der Nähe der Ösophagus-Erkrankung befanden (z. B. der Aorta oder in den Atemwegen). Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, wenn sie eine Stent-Therapie im Ösophagus oder dem Respirationstrakt erhielten. 3. Patienten mit multiplen Primärtumoren (mit Ausnahme von vollständig reseziertem Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Stufe I, Carcinoma in situ, intramukosales Karzinom, oberflächlicher Blasenkrebs oder jegliche andere Krebsform ohne Rezidiv in den letzten 5 Jahren). 4. Patienten mit bestehenden unerwünschten Wirkungen aus der vorherigen Therapie oder einem chirurgischen Eingriff, die gemäß Einschätzung des Prüfarztes oder Subinvestigators die Verträglichkeitsbewertung der Studienmedikation beeinträchtigen würden. 5. Patienten mit bestehender oder in der Vorgeschichte aufgetretener schwerer Überempfindlichkeit gegenüber jeglichem anderen Antikörperpräparat. 6. Patienten mit bestehender Autoimmunerkrankung oder mit einer chronischen oder wiederkehrenden Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte. 7. Patienten mit bestehender oder in der Vorgeschichte aufgetretenen interstitiellen Lungenerkrankung oder Lungenfibrose, die anhand bildgebender Verfahren oder klinischer Befunde diagnostiziert worden war. Patienten mit Strahlenpneumonitis konnten randomisiert werden, sofern die Strahlenpneumonitis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bestätigt stabil war (jenseits der Akutphase) und keine Bedenken hinsichtlich eines Rezidivs bestanden. 8. Patienten mit bestehender Divertikulitis oder symptomatischer ulzerierender gastrointestinaler Erkrankung. 9. Patienten mit jeglichen Metastasen im Gehirn oder Meninx, die symptomatisch waren oder eine Therapie erforderten. Die Patienten konnten randomisiert werden, sofern die Metastasen asymptomatisch waren und keine Behandlung erforderlich war. 10. Patienten mit Perikardflüssigkeit, Pleuraerguss oder Aszites mit Behandlungsbedarf. 11. Patienten mit unkontrollierbarem Tumor-bedingten Schmerz. 12. Patienten, die innerhalb von 180 Tagen vor der Randomisierung eine transitorische ischämische Attacke, einen Schlaganfall, eine Thrombose oder eine Thromboembolie (pulmonale arterielle Embolie oder tiefe Venenthrombose) erlitten hatten. 13. Patienten mit einer unkontrollierbaren oder signifikanten kardiovaskulären Erkrankung in der Krankengeschichte, die eines folgende Kriterien erfüllte: • Myokardinfarkt innerhalb von 180 Tagen vor der Randomisierung, • unkontrollierbare Angina pectoris innerhalb von 180 Tagen vor der Randomisierung, • Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß *New York Heart Association* (NYHA), • unkontrollierbarer Bluthochdruck trotz angemessener Behandlung (z. B. bestehender systolischer Blutdruck ≥ 150 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg über 24 Stunden oder länger) sowie • Arrhythmie mit Behandlungsbedarf. 14. Patienten, die eine Antikoagulanzientherapie aufgrund einer Erkrankung erhielten oder erforderten. Patienten, die eine antithrombozytäre Therapie erhielten, einschließlich niedrig dosiertem Aspirin, konnten eingeschlossen werden. 15. Patienten mit unkontrollierbarem Diabetes mellitus. 16. Patienten mit behandlungsbedürftigen systemischen Infektionen. 17. Patienten mit peripherer Neuropathie Grad ≥ 2. 18. Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung mit systemischen Kortikosteroiden (mit Ausnahme einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		temporären Behandlung z. B. für eine Untersuchung oder zur Prophylaxe allergischer Reaktionen) oder Immunsuppressiva behandelt worden waren. 19. Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung eine Behandlung mit antineoplastischen Medikamenten (z. B. Chemotherapeutika, zielgerichtete molekulare Therapeutika oder Immuntherapeutika) erhalten hatten. 20. Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung einer operativen Adhäsion der Pleura oder des Perikards unterzogen worden waren. 21. Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung einem chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose unterzogen worden waren. 22. Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung einem operativen Eingriff unter lokaler oder topischer Anästhesie unterzogen worden waren. 23. Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung einer Strahlentherapie oder innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung einer Strahlentherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen unterzogen worden waren. 24. Patienten, die innerhalb von 56 Tagen vor der Randomisierung jegliche Radiopharmazeutika erhalten hatten (mit Ausnahme von Radiopharmazeutika, die zu Untersuchungszwecken oder zur Diagnostik eingesetzt worden waren). 25. Patienten mit einem positiven Ergebnis auf eines der folgenden Tests: Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-1-Antikörper, HIV-2-Antikörper, Humanes T-lymphotropes Virus (HTLV)-1-Antikörper, Hepatitis-B-Virus (HBs)-Antigen oder Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper. 26. Patienten mit negativem HBs-Antigen-Testergebnis aber mit positivem Testergebnis auf den HBs-Antikörper- oder Hepatitis-B-Core-Antigen (HBc)-Antikörper und nachweisbarem Hepatitis-B-Virus (HBV)-Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Spiegel. 27. Schwangere oder stillende Frauen bzw. Frauen, bei denen die Möglichkeit bestand, dass sie schwanger waren. 28. Patienten, die innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung jegliches andere nicht zugelassene Arzneimittel (z. B. investigativer Einsatz von Arzneimitteln, nicht zugelassene Kombination von Formulierungen oder nicht zugelassene Darreichungsformen) erhalten hatten. 29. Patienten, die zuvor Taxane zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms erhalten hatten. Patienten, die nicht nachgewiesen refraktär (siehe Definition von „refraktär“ in Einschlusskriterium 4) oder intolerant gegenüber einer Taxan-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		basierten Kombinationstherapie waren, anschließend eine Kombinationstherapie mit fluoropyrimidin- und platinbasierten Medikamenten erhalten hatten und dann nachgewiesen refraktär oder intolerant waren, konnten randomisiert werden. 30. Patienten, bei denen Docetaxel und Paclitaxel kontraindiziert waren. 31. Patienten, die zuvor Nivolumab (MDX-1106 oder BMS-936558), Anti-PD-1-Antikörper, Anti-PD-L1-Antikörper, Anti-PD-L2-Antikörper, Anti-CD137-Antikörper, Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 (CTLA-4)-Antikörper oder andere therapeutische Antikörper oder Arzneimitteltherapien zur Regulation von T-Zellen erhalten hatten. 32. Patienten, bei denen angenommen wurde, dass sie nicht in der Lage sein würden, ihre Einwilligung zu erteilen, z. B. aufgrund einer bestehenden Demenz. 33. Sonstige Patienten, die gemäß Einschätzung des Prüfarztes oder des Subinvestigators für die Studienteilnahme ungeeignet waren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: 90 Studienzentren in acht Ländern (Dänemark, Deutschland, Italien, Japan, Korea, Taiwan, USA und Vereinigtes Königreich) Sponsor: Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Nivolumab</u> Nivolumab alle zwei Wochen in einer Dosierung von 240 mg intravenös (i. v.). Ein Behandlungszyklus dauerte 6 Wochen. In der vorliegenden Studie gab es keine Kriterien für eine Dosisreduktion von Nivolumab. <u>Docetaxel (Kontrollarm)</u> 75 mg/m^2 i. v. alle drei Wochen. Dosisreduktion bei Auftreten von UE nach festgelegten Schemata. <u>Paclitaxel (Kontrollarm)</u> Wöchentlich über einen Zeitraum von sechs Wochen in einer Dosierung von 100 mg/m^2 i.v. gefolgt von einer zweiwöchigen Auswaschphase. Dosisreduktion bei Auftreten von UE nach festgelegten Schemata. <u>Behandlungsdauer</u> Die Behandlung wurde bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression fortgesetzt, welche durch den Prüfarzt oder Subinvestigator gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 festgestellt wurde.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnis-qualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt Gesamtüberleben (OS) Sekundäre Endpunkte 1. Objektive Ansprechrate (ORR) 2. Krankheitskontrollrate (DCR, *Disease Control Rate*) 3. Progressionsfreies Überleben (PFS) 4. Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) 5. Zeit bis zum Ansprechen 6. Bestes Ansprechen (BOR) 7. Maximale prozentuale Veränderung in der Summe der Durchmesser der Zielläsion gegenüber Studienbeginn (Baseline). Verträglichkeitsendpunkte 1. UE 2. Klinische Laboruntersuchungen 3. Vitalparameter 4. 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) 5. Röntgenthoraxaufnahme 6. ECOG-PS Pharmakokinetik Nivolumab-Konzentration im Serum (nur für die Nivolumab-Gruppe) Anti-Drug-Antikörper (ADA) Anti-Nivolumab-Antikörper (nur für die Nivolumab-Gruppe) Explorative Biomarker 1. Differentialanalyse der Blutzellen (optional) 2. Zytokine im Blut 3. Humanes Leukozytenantigen (HLA)-Analyse 4. Analyse der microRNA-Expression im Serum 5. Genetische Tests anhand von Blutproben (optional) 6. Untersuchungen des Tumorgewebes (Analyse der PD-L1-Expression essentiell, weitere Parameter optional) Weitere Testvariablen 1. Tumormarker 2. Patientenberichtete Ergebnisse (PRO, *Patient Reported Outcome*): generische Lebensqualität gemessen mittels *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions* (EQ-5D) 3. Ressourcenverbrauch <u>Mortalität</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mortalität war als Gesamtüberleben (OS) definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. <u>Bewertung des Tumoransprechens</u> Das Tumoransprechen wurde anhand computertomographischer (CT)-Aufnahmen des Zervix, Thorax, Abdomens und Beckens oder mittels anderer bildgebender Verfahren bewertet. Im Studienverlauf kam stets dieselbe Methode zur Bewertung des Tumoransprechens zur Anwendung. Zur Beurteilung des Tumoransprechens wurden die RECIST-Kriterien Version 1.1 herangezogen. In Abhängigkeit von den klinischen Symptomen wurde der Status von Gehirn- oder Knochenmetastasen basierend auf Daten aus diagnostischen bildgebenden Verfahren bewertet. <u>Follow-up</u> Die Überwachung jeglicher UE und Begleitmedikationen erfolgte bis 28 Tage nach dem Ende der Behandlungsphase. Bei Patienten, bei denen zu Beginn der Follow-up-Phase ein UE aufgetreten war, für welches ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte oder welches zum Abbruch der Behandlung geführt hatte, wurden die Untersuchung des UE und die Behandlung des Ereignisses in angemessenen Zeitabständen fortgesetzt bis sich das Ereignis aufgelöst, verbessert oder stabilisiert hatte und somit keine weitere Nachuntersuchung mehr für erforderlich gehalten wurde. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), imUE und jegliche Behandlung aufgrund von imUE wurden während der Behandlungsperiode sowie für 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Jegliche UE wurden gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Version 21.1 und *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Version 4.0 kodiert. <u>PRO und Ressourcennutzung der Gesundheitsversorgung</u> Patientenberichtete Ergebnisse und Daten zum Ressourcenverbrauch wurden alle sechs Wochen (-6 bis +7 Tage) ab Beginn von Zyklus 1 bis zum Ende der Behandlungsphase und anschließend alle 12 Wochen (-14 bis +14 Tage) während der Follow-up-Periode erhoben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn. OS-Interimanalyse wurde gestrichen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Je Behandlungsgruppe 195 Patienten, insgesamt also 390 Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden. Im Rahmen der Studie sollte die Überlegenheit der Nivolumab- gegenüber dem Kontrollarm (Docetaxel und Paclitaxel) hinsichtlich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des OS als primärem Endpunkt bei Patienten mit Ösophaguskarzinom bestätigt werden, die gegenüber einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie, dem Standard-Chemotherapieregime zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms, refraktär oder intolerant waren. Hinsichtlich des OS wurde für die Nivolumab-Gruppe gegenüber dem Kontrollarm ein Hazard Ratio (HR) 1,0 für die ersten 3 Monate angenommen sowie ein HR von 0,65 (10,0 Monate Gesamtmedian OS für den Nivolumab-Arm) für die Population ohne Langzeit-Überleben für die Zeit danach. Ferner wurde 0,70 als durchschnittliche HR für den Nivolumab-Arm gegenüber den Kontrollarmen angenommen. Basis waren die Annahme einer exponentiellen Verteilung für den Kontrollarm (7,2 Monate medianes OS) und ein „piecewise mixture model“ für den Nivolumab-Arm mit einer Langzeit-Überlebensrate von 5,0 % (gemäß der erwarteten Relation für das Langzeitüberleben aufgrund des Effekts von Nivolumab). Die Anzahl der Ereignisse, die erforderlich waren, um die Überlegenheit des Nivolumab-Arms gegenüber den Kontrollarmen mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % und 90 %, oder einer höheren Power durch den Log-rank-Test zu erkennen, wurde mit 331 berechnet. Unter der Annahme, dass die Rekrutierungsphase 16 Monate und die Follow-up-Phase nach Einschluss des letzten Patienten 18 Monate andauern würden, wurde die Anzahl an Patienten, die zur Gewährleistung der erforderlichen Anzahl an 331 Ereignissen notwendig war, auf 390 geschätzt. Für die Berechnung der erforderlichen Anzahl an Ereignissen und der Stichprobengröße zum Zeitpunkt der Studienplanung wurde die statistische Analysesoftware SAS (Version 9.3) verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über das *Interactive Web Response System* (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten, die sämtliche Einschlusskriterien erfüllten, wurden dem Nivolumab-Arm oder dem Kontrollarm (Docetaxel- oder Paclitaxel-Gruppe) im Verhältnis 1:1 anhand der folgenden Zuweisungsfaktoren zugeordnet: • Region (Japan vs. Rest der Welt), • Anzahl an Organen mit Metastasen (≤ 1 vs. ≥ 2; zum Zeitpunkt der Randomisierung) sowie • PD-L1-Expression (< 1 % oder unbestimmt vs. ≥ 1 %).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die stratifizierte Randomisierung erfolgte mittels einer permutierten Blockmethode.
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	Für jeden Patienten, der eine schriftliche Einwilligung erteilt hatte und dessen Eignung für die Studie bestätigt worden war, wurde eine Registrierungsnummer mittels IWRS vergeben und der Patient in die Studie aufgenommen (Rekrutierung). Nach der Rekrutierung waren die Patienten, die sämtliche Einschlusskriterien erfüllten, für die Randomisierung qualifiziert. Jedem geeigneten Patienten wurde eine Randomisierungsnummer mittels IWRS zugeteilt. Der Prüfarzt oder sein Vertreter informierte den unverblindeten Apotheker über die Randomisierungsnummer des Patienten.
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?	Zuteilung der Randomisierungsnummer und Randomisierung 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, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht verblindete, offene Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Wirksamkeitsendpunkt Das zweiseitige Testen erfolgte auf Basis eines Signifikanzniveaus von 5 %. Wurde für das Gesamtüberleben (OS) eine Überlegenheit festgestellt, kam bei der Hypothesentestung für die wesentlichen sekundären Endpunkte (key secondary endpoints) ein hierarchisches Verfahren zur Anwendung, um die Einhaltung der studienweiten Typ-1-Fehlerrate von 5 % sicher zu stellen. Die wesentlichen sekundären Endpunkte wurden in der folgenden Rangfolge getestet: 1. Objektive Ansprechrate (ORR) 2. Progressionsfreies Überleben (PFS) <u>Gesamtüberleben (OS)</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Daten zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden mittels stratifiziertem Log-rank-Test verglichen. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region (Japan vs. Rest der Welt), Anzahl an Organen mit Metastasen (≤ 1 vs. ≥ 2) sowie PD-L1-Expression (< 1 % oder unbestimmt vs. ≥ 1 %) herangezogen, d.h. die Randomisierungsfaktoren des IWRS. • Das HR und das korrespondierende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) des Nivolumab-Arms gegenüber dem Kontrollarm wurden mittels eines stratifizierten Cox-Modells geschätzt, wobei die Randomisierungsfaktoren als Stratifizierungsfaktoren dienten. • Für jede Behandlungsgruppe wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt. Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden das mediane OS sowie das korrespondierende zweiseitige 95 %-KI je Behandlungsgruppe geschätzt. Das KI des medianen OS wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley über eine Log-Log-Transformation des KI für die Überlebensfunktion berechnet. • Die Überlebensraten in den Monaten 6, 9 und 12 wurden je Behandlungsgruppe aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet. Das korrespondierende zweiseitige 95 %-KI wurde mittels der Greenwood-Formel zur Varianzableitung und mittels Log-Log-Transformation, angewendet auf die Überlebensfunktion, berechnet. <u>Sensitivitätsanalyse für die primäre analytische Methode</u> • Die Verteilung des OS wurde mittels eines nicht-stratifizierten Log-rank-Tests zwischen den beiden Behandlungsgruppen verglichen. • Sofern zwischen den Stratifizierungsfaktoren aus dem IWRS und dem elektronischen Datenerhebungsformular (eCRF, *electronic Case Report Form*) ein Unterschied von über 10 % vorlag, so wurde die Verteilung des OS zwischen den beiden Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-rank-Tests, adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren (Region und Anzahl an Organen mit Metastasen aus dem eCRF als Quelle und sowie die PD-L1-Expression als Testergebnis) verglichen. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte <u>Objektive Ansprechrate (ORR) und Krankheitskonrollrate (DCR)</u> • Die Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode verglichen, wobei die Randomisierungsfaktoren als Strata

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dienten. Die dazugehörige *Odds Ratio* (OR) und das korrespondierende zweiseitige 95 %-KI für den Nivolumab-Arm gegenüber dem Kontrollarm, die Differenzschätzung der ORR sowie das korrespondierende zweiseitige 95 %-KI wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet, adjustiert nach denselben Stratifizierungsfaktoren. • Der Anteil und das korrespondierende zweiseitige 95 %-KI wurden mittels der Clopper-Pearson-Methode je Behandlungsgruppe geschätzt. <u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> • Die Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden mittels eines stratifizierten Log-rank-Tests verglichen, wobei die Randomisierungsfaktoren als Strata dienten. HR und das korrespondierendes zweiseitiges 95 %-KI für den Nivolumab-Arm gegenüber dem Kontrollarm wurden mittels stratifiziertem Cox-Modell geschätzt, wobei wieder die Randomisierungsfaktoren als Strata dienten. • Die Kaplan-Meier-Kurve wurde je Behandlungsgruppe erstellt. Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden das mediane PFS und das korrespondierende 95 %-KI je Behandlungsgruppe geschätzt. Das KI des medianen PFS wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley über eine Log-Log-Transformation des KI für die Überlebensfunktion berechnet. • Die PFS-Raten in den Monaten 3, 6, 9 und 12 wurden je Behandlungsgruppe aus den Kaplan-Meier-Schätzungen abgeleitet. Das korrespondierende zweiseitige 95 %-KI wurde mittels der Greenwood-Formel zur Varianzableitung und mittels Log-Log-Transformation der Überlebensfunktion berechnet. <u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u> Die Kaplan-Meier-Kurve wurde je Behandlungsgruppe erstellt. Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden die mediane Dauer des Ansprechens und das korrespondierende 95 %-KI je Behandlungsgruppe geschätzt. Das KI der medianen Dauer des Ansprechens wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley über eine Log-Log-Transformation des KI für die Überlebensfunktion berechnet. <u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR, *Time To Response*)</u> • Zusammenfassende Statistiken wurden für Patienten mit CR oder partiellem Ansprechen (PR, *Partial Response*) als bestem Ansprechen berechnet. • Die Kaplan-Meier-Kurve wurde für jede Behandlungsgruppe erstellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bestes Gesamtansprechen (BOR) Der prozentuale Anteil an Patienten mit CR, PR, stabiler Erkrankung, PD und dem Status „nicht evaluierbar“ wurde je Behandlungsgruppe berechnet. Für die Prozentanteile an CR, PR und SD wurde das korrespondierende 95 %-KI mittels der Clopper-Pearson-Methode für jede Behandlungsgruppe geschätzt. Maximale prozentuale Veränderung in der Summe der Durchmesser der Zielläsion gegenüber Studienbeginn (Baseline). Ein Wasserfalldiagramm wurde für die Behandlungsgruppe und den Kontrollarm erstellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Adjustierte Analyse Sofern festgestellt wurde, dass Faktoren zwischen den beiden Behandlungsgruppen unausgewogen waren oder die Bewertung der Studienergebnisse beeinflussten, wurde eine adjustierte Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Modells für den primären Endpunkt durchgeführt, wobei die Randomisierungsfaktoren als Strata und die entsprechenden abweichenden Faktoren der Adjustierung dienten. Die Adjustierungsfaktoren für die adjustierte Analyse wurden im statistischen Analyseplan (SAP) beschrieben. Zusammenfassung der getesteten Faktoren

Faktor	Stratum
Alterskategorisierung I	• < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre
Alterskategorisierung II	• < 65 Jahre • ≥ 65 und < 75 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	• Männer • Frauen
Ethnie I	• Asiatisch • Weiß
ECOG-PS zu Baseline	• 0 • 1
Lokalisation der Läsionen (TNM-Klassifikation)	• Zervikaler Ösophagus • Thorakaler Ösophagus (oberer, mittlerer oder unterer Thorax)
Anzahl an Organen mit Metastasen (eCRF)	• ≤ 1 • ≥ 2
Lymphknoten-metastasen	• Nein • Ja
Lebermetastasen	• Nein • Ja
Lungenmetastasen	• Nein • Ja
Knochenmetastasen	• Nein • Ja

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<table><tr><td>Zielläsion</td><td>• Nein • Ja</td></tr><tr><td>Vorherige Krebs-therapie (Operation)</td><td>• Nein • Ja</td></tr><tr><td>Vorherige Krebs-therapie (Strahlen-therapie)</td><td>• Nein • Ja</td></tr><tr><td>Raucherstatus</td><td>• Nie • Früherer • Aktuell</td></tr><tr><td>PD-L1-Expression (IWRS)</td><td>• < 1 % oder unbestimmt • ≥ 1 %</td></tr><tr><td>PD-L1-Expression (Testergebnisse)</td><td>• < 1 %, ≥ 1 % • < 5 %, ≥ 5 % • < 10 %, ≥ 10 % • Nicht quantifizierbar</td></tr><tr><td>Region</td><td>• Japan • Rest der Welt</td></tr><tr><td>Vorgesehene Therapie vor Randomisierung (Prüfarzt)</td><td>• Paclitaxel • Docetaxel</td></tr><tr><td>Rezidiv</td><td>• Nein • Ja</td></tr></table> *Anmerkung: Die weiteren Kategorien 75-< 85 und ≥ 85 Jahre wurden berichtet, sofern Patienten im Alter ≥ 85 Jahre in die Studie eingeschlossen wurden. Subgruppenanalysen laut klinischen Studienbericht (CSR, *Clinical Study Report*)/SAP Für die Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS, ORR und DOR wurden Subgruppenanalysen gemäß der oben dargestellten Merkmale und Ausprägungen durchgeführt. Das Auftreten von UE sowie im Zusammenhang mit dem Arzneimittel stehender UE wurde für die Subgruppenmerkmale PD-L1-Expression, Region, Alter, Geschlecht, Ethnie, ECOG-PS, Rezidiv, vorherige Krebstherapie und das Merkmal Raucherstatus dargestellt. Sonstige Aspekte • Es erfolgte eine Analyse hinsichtlich des Anti-Nivolumab-Antikörpers. • Patientenberichtete Ergebnisse wurden ausgewertet. • Bei Bedarf konnten weitere explorative Analysen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab sowie zu Biomarkern durchgeführt werden. Zudem konnten, falls erforderlich, pharmakokinetische (PK)-/pharmakodynamische-Analysen erfolgen. Wurden diese Auswertungen durchgeführt, wurden separate Berichte erstellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Datenschnitt vom 12. November 2018 a) Anzahl randomisierter Patienten Total N = 419 (100,0 %) Nivolumab-Gruppe N = 210 (100,0 %) Kontrollarm N = 209 (100,0 %; Docetaxel n = 65 [100,0 %]; Paclitaxel n = 144 [100,0 %]) b) Anzahl Patienten, welche tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben Total n = 417 (99,5 %) Nivolumab-Gruppe n = 209 (99,5 %) Kontrollarm n = 208 (99,5 %; Docetaxel n = 65 [100,0 %]; Paclitaxel n = 143 [99,3 %]) c) Anzahl Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums Total n = 419 (100,0 %) Nivolumab n = 210 (100,0 %) Control Group n = 209 (100,0 % Docetaxel n = 65 [100,0 %]; Paclitaxel n = 144 [100,0 %])
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle Nivolumab-Gruppe Randomisiert: N = 210 (100,0 %) Behandelt: n = 209 (99,5 %) Nicht behandelt: n = 1 (0,5 %) Kontrollarm Randomisiert: N = 209 (100,0 %) Behandelt: n = 208 (99,5 %) Nicht behandelt: n = 1 (0,5 %) Gründe: Nivolumab-Gruppe und Kontrollarm Einverständnis zurückgezogen n = 1 (0,5 %) Tod: n = 1 (0,5 %) Behandlungsabbruch (siehe Details im Flow-Chart) Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 12.09.2018 haben 92,3 % der Patienten im Nivolumab-Arm und 98,5 % im Kontrollarm (98,5 % in der Docetaxel-Gruppe und 98,6 % in der Paclitaxel-Gruppe) die Behandlung abgebrochen / unterbrochen. Der häufigste Grund für einen Behandlungsabbruch war eine Krankheitsprogression (68,9 % in der Nivolumab-Gruppe, 65,6 % in der Docetaxel-Gruppe und 67,4 % in der Paclitaxel-Gruppe). Der zweithäufigste Grund für einen Behandlungsabbruch im Nivolumab-Arm waren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verschlechterung der klinischen Symptome aufgrund der Krankheitsprogression (11,9 %). Der zweithäufigste Grund für einen Behandlungsabbruch im Kontrollarm war die Entscheidung des Prüfarztes, dass die Behandlung aus anderen Gründen als Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Patienten ungeeignet ist (20,3 % im Docetaxel-Arm und 9,9 % im Paclitaxel-Arm). <u>Nivolumab-Arm</u> Behandlung fortgeführt: N = 16 (7,7 %) Behandlung abgebrochen: N = 193 (92,3 %) <u>Kontrollarm</u> Behandlung fortgeführt: N = 3 (1,4 %; Docetaxel n = 1 [1,5 %]; Paclitaxel n = 2 [1,4 %]) Behandlung abgebrochen: N = 205 (98,6 %; Docetaxel n = 64 [98,5 %]; Paclitaxel n = 141 [98,6 %])
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 14.12.2015 Zeitpunkt des ersten Datenschnitts: 12.11.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Derzeit dauert die Studie noch an. Geplantes Ende in Q4/2020.

a: nach CONSORT 2010.

ADA: *Anti-Drug-Antibody;* ALT: Alanin¬amino¬transferase; AST: Aspartataminotransferase; BMS: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; BOR: Bestes Ansprechen (*Best Overall Response*); CR: Komplettes Ansprechen (*Complete Response*); CSR: Klinischer Studienbericht (*Clinical Study Report*); CT: Computertomographie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* DCR: Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate);* DMC: Datenkontrollkomitee (*Data Monitoring Committee*); DNA: Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*); DOR: Dauer des objektiven Ansprechens (*Duration of Objective Response*); DTX: Docetaxel; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status;* eCRF: Elektronisches Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form*); EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions;* EudraCT: *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials;* G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*); GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBc: Hepatitis-B-Core-Antigen; HBs: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLA: Humanes Leukozytenantigen; HR: *Hazard Ratio;* HTLV: Humanes T-Lymphotropes Virus; i.v.: Intravenös; IEC: Ethikkommission (*Independent Ethics Committee*); imUE: Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; IRB: *Institutional Review Board;* IWRS: *Interactive Web Response System;* KI: Konfidenzintervall; KL-6: Krebs von den Lungen-6; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities;* NYHA: *New York Heart Association;* OR: *Odds Ratio;* ORR: Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*); OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PD: Progression (*Progressive Disease*); PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1;* PFS: Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*); PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (*Patient Reported Outcome*); PTX: Paclitaxel; RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors;* SAP: Statistischer Analyseplan; SP-D: *Surfactant¬protein D;* SUE: Schwerwiegendes UE; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (*Time To Response*); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normbereichs (*Upper Limit of Normal*)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

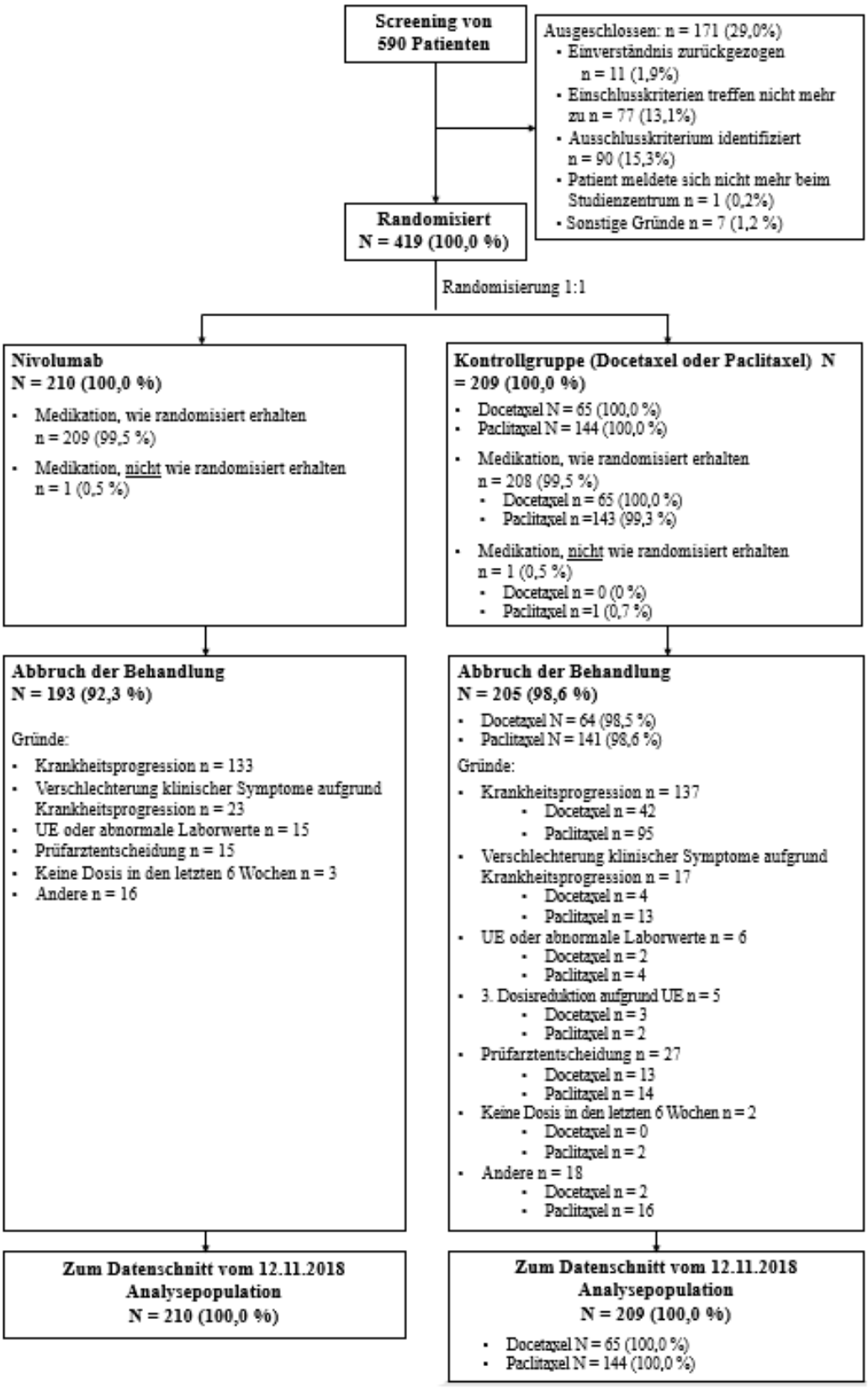


Abbildung 12: Patientenfluss der Studie ATTRACTION-3, Datenschnitt 12.11.2018

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 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <ATTRACTION-3>

Studie: ___ATTRACTION-3___

Tabelle : Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb. CSR ONO-4538 Phase III Study, a multicenter, randomized, open-label study in patients with esophageal cancer refractory or intolerant to combination therapy with fluoro-pyrimidine- and platinum-based drugs. Stand: 12.03.2019. 2019	CSR
Bristol-Myers Squibb. Studienprotokoll ONO-4538: A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyri-midine and´ Platinum-based Drugs. Version Nummer 9.0. Stand: 07.11.2017. 2017	CSP
Bristol-Myers Squibb. Statistischer Analyseplan: ONO-4538 Phase III Study, a multicenter, randomized, open-label study in patients with esophageal cancer refractory or intolerant to combination therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based drugs. Version Nummer 2.0. Stand: 05.03.2018. 2018	SAP

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines *Interactive Web Response System* (IWRS) mittels permutierter Blockrandomisierung durchgeführt.

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 Gruppenzuteilung erfolgte zentral unter Verwendung eines IWRS.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral unter Verwendung eines IWRS.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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 IWRS mittels permutierter Blockrandomisierung durchgeführt. Die Studie wurde nicht verblindet, die fehlende Verblindung wird jedoch bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Somit wird das Verzerrungspotential auf Studienebene 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:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten gingen in die Analyse mit ein.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.
Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) wird auf Basis der *Intention to treat* (ITT)-Population durchgeführt. Es handelt sich um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene trotz des offenen Studiendesigns als niedrig eingestuft. 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. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische antineoplastische Folgetherapie nach Progress erhalten haben, war im Nivolumab-Arm höher als im Kontrollarm (53,3 % vs. 46,9 %). Der Anteil der einzelnen Substanzen war in den Behandlungsarmen zum Teil unterschiedlich, da gemäß Leitlinien u.a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt (siehe Tabelle 4-18). Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Folgetherapien zu einer relevanten Verzerrung zugunsten von Nivolumab führen, sodass die Ergebnissicherheit bezüglich des Zusatznutzens nicht eingeschränkt ist. Daher wird das Verzerrungspotential als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % bis Woche 90 in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die Analyse konnten jedoch basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als „niedrig“ eingestuft.
In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % bis Woche 90 in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. In die Analyse konnten jedoch 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. Da der Endpunkt nicht verblindet erhoben wurde und das Wissen der Gruppenzugehörigkeit die subjektive Einschätzung des Patienten beeinflussen kann, wird insgesamt das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit
Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht: jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), UE ≥ Grad 3, schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch aufgrund von UE, imUE, select UE, OESI, UE auf SOC/PT Ebene). 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 *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (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:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der Safety-Population gingen in die Analyse ein, in welcher jeweils 99,5 % der randomisierten Patienten enthalten sind. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Verträglichkeitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen)
☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad ≥ 3 und 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 (bei AESI nicht analysiert) 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. Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Verträglichkeitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.
Die Behandlungsdauer ist in den beiden Studienarmen unterschiedlich. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß 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-Gesamtraten, UE von besonderem Interesse (AESI; spezifische immunvermittelte UE, spezifische UE, weitere UE von besonderem Interesse) 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

Inhalt

1 Wirksamkeit ... 220
1.1 Mortalität ... 220
1.1.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ... 220
1.1.1.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben ... 221
1.1.1.2 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS) – Signifikante Subgruppen ... 231
1.2 Morbidität ... 233
1.2.1 EQ-5D-VAS ... 233
1.2.1.1 Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS: MMRM ... 234
1.2.1.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MID = 7) ... 235
2 Verträglichkeit ... 244
2.1 Generelle Verträglichkeit ... 244
2.1.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt jegliches UE ... 245
2.1.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt UE ≥ Grad 3 ... 253
2.1.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt SUE ... 261
2.1.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ... 269
2.1.5 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Grades – Signifikante Subgruppen ... 277
2.1.6 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE ≥ Grad 3 – Signifikante Subgruppen ... 281
2.1.7 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE – Signifikante Subgruppen ... 290
2.2 Verträglichkeit nach SOC/PT ... 292
2.2.1 Zeitadjustierte Auswertung zu UE auf SOC/PT-Ebene ... 292
2.2.2 Zeitadjustierte Auswertung zu UE ≥ Grad 3 auf SOC/PT-Ebene ... 303
2.2.3 Zeitadjustierte Auswertung zu SUE auf SOC/PT-Ebene ... 306
2.2.4 Therapieabbruch wegen UE auf SOC/PT-Ebene ... 308
2.2.5 Subgruppenanalysen zu UE auf SOC/PT-Ebene ... 312
2.2.6 Subgruppenanalysen zu UE ≥ Grad 3 auf SOC/PT-Ebene ... 554
2.2.7 Subgruppenanalysen zu SUE auf SOC/PT-Ebene ... 619
2.2.8 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Grades – Signifikante SOC/PT ... 635
2.2.9 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE ≥ Grad 3 – Signifikante SOC/PT ... 667
2.2.10 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE – Signifikante SOC/PT ... 677
2.2.11 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Grades – Signifikante SOC/PT – Signifikante Subgruppen ... 679
2.2.12 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE ≥ Grad 3 – Signifikante SOC/PT – Signifikante Subgruppen ... 733
2.3 Spezifische Verträglichkeit ... 750

2.3.1 Spezifische UE ... 750
2.3.1.1 Zeitadjustierte Auswertung zu spezifischen UE ... 751
2.3.1.2 Subgruppenanalysen zu spezifischen UE ... 757
2.3.1.3 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE ... 810
2.3.1.4 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE ≥ Grad 3 ... 818
2.3.1.5 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen SUE ... 826
2.3.1.6 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE – Signifikante Subgruppen ... 834
2.3.2 Spezifische immunvermittelte UE ... 836
2.3.2.1 Zeitadjustierte Auswertung zu spezifischen imUE ... 837
2.3.2.2 Subgruppenanalysen zu spezifischen imUE ... 846
2.3.2.3 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen imUE jeglichen Grades ... 893
2.3.2.4 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen imUE ≥ Grad 3 ... 905
2.3.2.5 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen imSUE ... 917
2.3.3 Weitere UE von besonderem Interesse (OESI) ... 929
2.3.3.1 Zeitadjustierte Auswertung zu OESI ... 930

1 Wirksamkeit

1.1 Mortalität

1.1.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

1.1.1.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben

Protocol: CA209473 .Page 1 of 10

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Overall Survival Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	210	160 (76.2)	10.91 (9.23, 13.34)	209	173 (82.8)	8.38 (7.20, 9.86)	0.77 (0.62, 0.95) 0.0163	
AGE CATEGORY I								0.2645
<65	112	86 (76.8)	10.74 (8.84, 13.40)	85	73 (85.9)	8.08 (6.11, 10.02)	0.65 (0.47, 0.89) 0.0067	
>=65	98	74 (75.5)	11.86 (7.39, 14.09)	124	100 (80.6)	8.54 (6.70, 10.58)	0.86 (0.63, 1.16) 0.3080	
AGE CATEGORY II								0.0964
<65	112	86 (76.8)	10.74 (8.84, 13.40)	85	73 (85.9)	8.08 (6.11, 10.02)	0.65 (0.47, 0.89) 0.0067	
65-<75	84	64 (76.2)	11.17 (7.20, 14.23)	96	74 (77.1)	9.86 (7.00, 12.85)	0.99 (0.71, 1.38) 0.9334	
>=75	14	10 (71.4)	11.89 (4.27, 18.14)	28	26 (92.9)	5.88 (4.60, 9.36)	0.51 (0.25, 1.07) 0.0705	

DBL - Dec 2018.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total 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 over Control Group Total (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ebr2001.sas 21MAY2020:14:27:55

Protocol: CA209473 Page 2 of 10

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Overall Survival Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
GENDER								0.6833
MALE	179	139 (77.7)	10.74 (8.84, 13.24)	185	156 (84.3)	8.08 (6.93, 9.86)	0.79 (0.63, 0.99) 0.0396	
FEMALE	31	21 (67.7)	14.09 (8.31, 17.81)	24	17 (70.8)	9.36 (5.06, 13.24)	0.72 (0.38, 1.36) 0.3102	
RACE								0.5443
ASIAN	201	153 (76.1)	10.91 (9.33, 13.34)	200	165 (82.5)	8.54 (7.29, 10.02)	0.78 (0.62, 0.97) 0.0234	
WHITE	9	7 (77.8)	6.21 (1.41, 20.14)	9	8 (88.9)	6.11 (2.60, 13.24)	0.53 (0.17, 1.65) 0.2656	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.0399**
0	101	73 (72.3)	13.57 (10.38, 16.85)	107	81 (75.7)	11.30 (8.64, 13.73)	0.90 (0.66, 1.24) 0.5367	
1	109	87 (79.8)	9.20 (6.67, 11.50)	102	92 (90.2)	6.11 (5.16, 7.92)	0.61 (0.45, 0.82) 0.0011	

DBL - Dec 2018.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total 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 over Control Group Total (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ebr2001.sas 21MAY2020:14:27:55

Protocol: CA209473 Page 3 of 10

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Overall Survival Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.7155
CERVICAL ESOPHAGUS	5	4 (80.0)	9.99 (5.95, N.A.)	7	6 (85.7)	7.52 (1.15, 12.19)	0.72 (0.20, 2.59) 0.6140	
THORACIC ESOPHAGUS	84	65 (77.4)	8.48 (7.16, 10.91)	93	78 (83.9)	7.36 (5.75, 9.79)	0.84 (0.61, 1.18) 0.3170	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9822
<=1	85	58 (68.2)	17.05 (13.08, 20.21)	86	65 (75.6)	11.60 (9.69, 15.18)	0.73 (0.51, 1.04) 0.0823	
>=2	125	102 (81.6)	8.38 (7.06, 10.74)	122	107 (87.7)	5.98 (5.39, 7.92)	0.78 (0.60, 1.03) 0.0774	

DBL - Dec 2018.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total 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 over Control Group Total (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ebr2001.sas 21MAY2020:14:27:55

Protocol: CA209473 Page 4 of 10

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Overall Survival Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LYMPH NODE METASTASIS								0.3447
NO	51	33 (64.7)	17.05 (9.17, 20.14)	46	36 (78.3)	10.68 (7.56, 14.36)	0.63 (0.39, 1.01) 0.0546	
YES	159	127 (79.9)	10.35 (8.31, 12.06)	163	137 (84.0)	7.92 (6.18, 9.69)	0.83 (0.65, 1.05) 0.1185	
LIVER METASTASIS								0.5642
NO	153	114 (74.5)	13.08 (10.74, 14.59)	155	126 (81.3)	9.89 (8.51, 11.47)	0.76 (0.59, 0.98) 0.0348	
YES	57	46 (80.7)	5.65 (3.88, 9.17)	54	47 (87.0)	5.13 (4.24, 6.70)	0.76 (0.50, 1.15) 0.1918	
LUNG METASTASIS								0.9054
NO	112	87 (77.7)	10.58 (8.31, 13.40)	117	95 (81.2)	8.34 (6.87, 9.89)	0.78 (0.58, 1.04) 0.0902	
YES	98	73 (74.5)	11.86 (8.38, 14.65)	92	78 (84.8)	8.51 (6.14, 11.10)	0.76 (0.55, 1.04) 0.0866	

DBL - Dec 2018.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total 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 over Control Group Total (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ebr2001.sas 21MAY2020:14:27:55

Protocol: CA209473 Page 5 of 10

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Overall Survival Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
BONE METASTASIS								0.5801
NO	187	141 (75.4)	11.04 (9.92, 13.57)	184	151 (82.1)	9.36 (7.52, 10.32)	0.78 (0.62, 0.98) 0.0320	
YES	23	19 (82.6)	7.33 (4.34, 14.09)	25	22 (88.0)	5.13 (3.91, 7.92)	0.72 (0.38, 1.33) 0.2811	
TARGET LESION								0.6552
NO	38	26 (68.4)	11.56 (7.95, 21.13)	50	36 (72.0)	11.99 (7.56, 16.16)	0.80 (0.48, 1.34) 0.4006	
YES	172	134 (77.9)	10.87 (8.84, 13.24)	159	137 (86.2)	7.69 (6.18, 9.40)	0.73 (0.57, 0.93) 0.0098	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.5470
NO	99	72 (72.7)	10.22 (7.39, 12.22)	115	96 (83.5)	7.52 (5.85, 9.69)	0.74 (0.55, 1.01) 0.0562	
YES	111	88 (79.3)	12.75 (9.23, 14.49)	94	77 (81.9)	9.69 (7.56, 11.60)	0.81 (0.59, 1.10) 0.1689	

DBL - Dec 2018.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total 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 over Control Group Total (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ebr2001.sas 21MAY2020:14:27:55

Protocol: CA209473 Page 6 of 10

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Overall Survival Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.4839
NO	57	40 (70.2)	11.50 (9.23, 17.45)	67	52 (77.6)	7.20 (5.75, 9.69)	0.68 (0.45, 1.03) 0.0645	
YES	153	120 (78.4)	10.74 (8.31, 13.24)	142	121 (85.2)	9.33 (7.39, 10.68)	0.80 (0.62, 1.04) 0.0906	
HISTORY OF SMOKING								0.1414
NEVER	30	20 (66.7)	12.98 (6.67, 17.45)	32	23 (71.9)	8.38 (5.22, 12.91)	0.64 (0.35, 1.18) 0.1521	
FORMER	159	125 (78.6)	10.87 (9.17, 13.34)	147	122 (83.0)	9.33 (7.56, 10.61)	0.87 (0.68, 1.12) 0.2801	
CURRENT	21	15 (71.4)	9.92 (6.08, 25.95)	30	28 (93.3)	5.80 (4.07, 9.89)	0.52 (0.27, 0.97) 0.0385	

DBL - Dec 2018.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total 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 over Control Group Total (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ebr2001.sas 21MAY2020:14:27:55

Protocol: CA209473 Page 7 of 10

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Overall Survival Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.2472
>=1%	101	77 (76.2)	10.91 (7.98, 14.23)	101	89 (88.1)	8.05 (5.85, 9.69)	0.67 (0.49, 0.91) 0.0107	
<1% OR INDETERMINATE	109	83 (76.1)	10.91 (8.38, 13.90)	108	84 (77.8)	9.33 (7.20, 11.99)	0.87 (0.64, 1.18) 0.3652	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.3763
>=1%	101	77 (76.2)	10.91 (7.98, 14.23)	102	89 (87.3)	8.05 (5.98, 9.86)	0.69 (0.51, 0.94) 0.0193	
<1%	109	83 (76.1)	10.91 (8.38, 13.90)	107	84 (78.5)	9.33 (7.20, 11.96)	0.84 (0.62, 1.14) 0.2678	

DBL - Dec 2018.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total 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 over Control Group Total (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ebr2001.sas 21MAY2020:14:27:55

Protocol: CA209473 Page 8 of 10

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Overall Survival Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.7017
>=5%	74	56 (75.7)	10.74 (7.33, 13.86)	72	61 (84.7)	7.62 (5.68, 10.18)	0.73 (0.51, 1.06) 0.0950	
<5%	136	104 (76.5)	11.04 (8.94, 14.09)	137	112 (81.8)	9.33 (7.29, 10.32)	0.78 (0.60, 1.03) 0.0761	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.4726
>=10%	64	48 (75.0)	11.50 (7.59, 14.23)	57	48 (84.2)	7.62 (5.45, 10.25)	0.69 (0.46, 1.04) 0.0717	
<10%	146	112 (76.7)	10.87 (8.84, 13.73)	152	125 (82.2)	8.64 (7.29, 10.32)	0.80 (0.62, 1.04) 0.0932	

DBL - Dec 2018.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total 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 over Control Group Total (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ebr2001.sas 21MAY2020:14:27:55

Protocol: CA209473 Page 9 of 10

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Overall Survival Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LOCATION								0.9055
JAPAN	136	101 (74.3)	13.40 (10.35, 15.05)	138	109 (79.0)	9.36 (7.39, 10.58)	0.77 (0.59, 1.01) 0.0621	
REST OF THE WORLD	74	59 (79.7)	8.31 (6.08, 10.87)	71	64 (90.1)	7.29 (5.22, 10.18)	0.78 (0.55, 1.12) 0.1742	
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.1102
PACLITAXEL	132	97 (73.5)	12.75 (10.05, 14.65)	144	121 (84.0)	8.51 (6.87, 9.89)	0.66 (0.51, 0.87) 0.0025	
DOCETAXEL	78	63 (80.8)	9.92 (7.16, 12.16)	65	52 (80.0)	7.62 (6.11, 10.68)	0.99 (0.68, 1.42) 0.9361	

DBL - Dec 2018.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total 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 over Control Group Total (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ebr2001.sas 21MAY2020:14:27:55

Protocol: CA209473 Page 10 of 10

Subgroup Analyses of Overall Survival
All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Overall Survival Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.0542
NO	107	79 (73.8)	10.35 (8.08, 14.23)	120	103 (85.8)	7.36 (5.85, 8.54)	0.65 (0.48, 0.87) 0.0038	
YES	103	81 (78.6)	11.50 (9.20, 13.73)	89	70 (78.7)	10.68 (8.38, 13.40)	0.96 (0.70, 1.32) 0.8076	

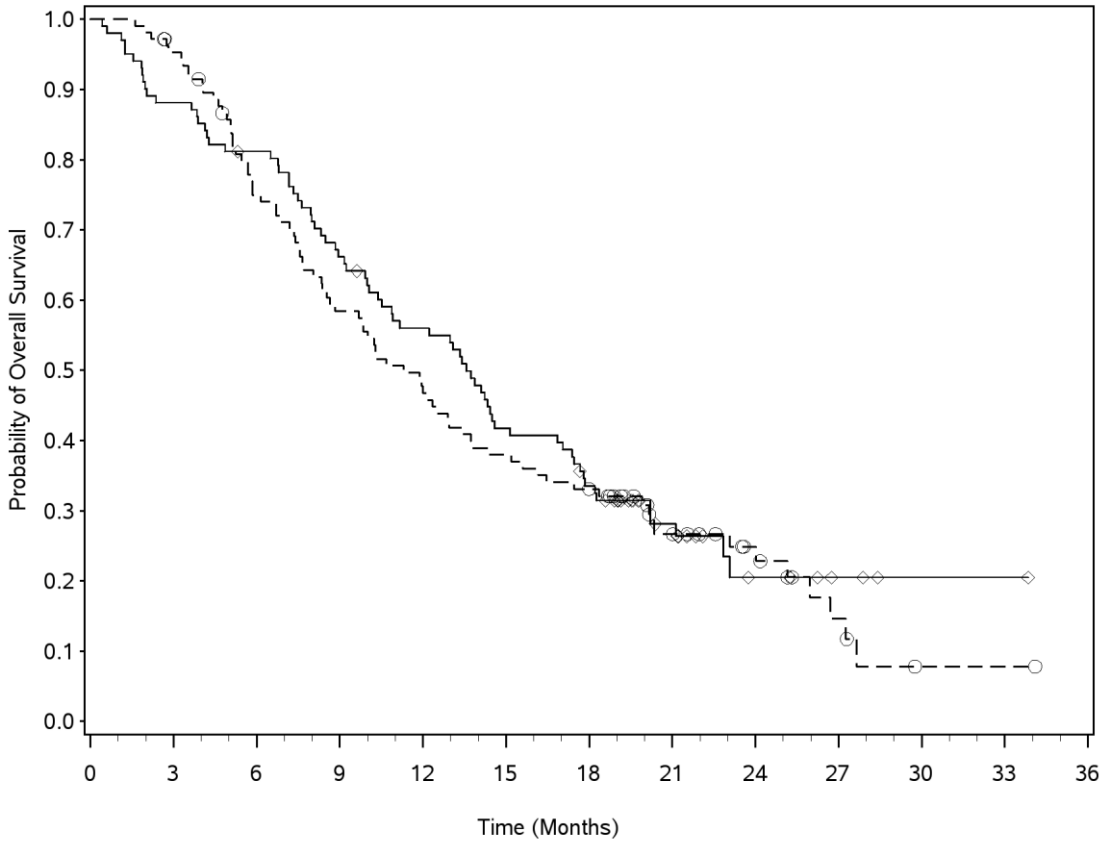
DBL - Dec 2018.
HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate. (1) KME of median time
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
If all subgroups individually have less than 10 events, display corresponding test for interaction p-value as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo over Control Group Total (3) Unstratified Log-rank Test
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ebr2001.sas 21MAY2020:14:27:5

1.1.1.2 Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS) – Signifikante Subgruppen

Protocol: CA209473 Page 1 of 2

Figure 13.1:
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival - by Significant Subgroups - All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ECOG PS Score at Baseline: 0



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	101	89	81	66	55	41	32	16	6	3	1	1	0
Control Group Total	107	100	77	60	48	39	34	19	12	5	1	1	0

Nivolumab (events : 73/101), median and 95% CI : 13.57 (10.38, 16.85)

Control Group Total (events : 81/107), median and 95% CI : 11.30 (8.64, 13.73)

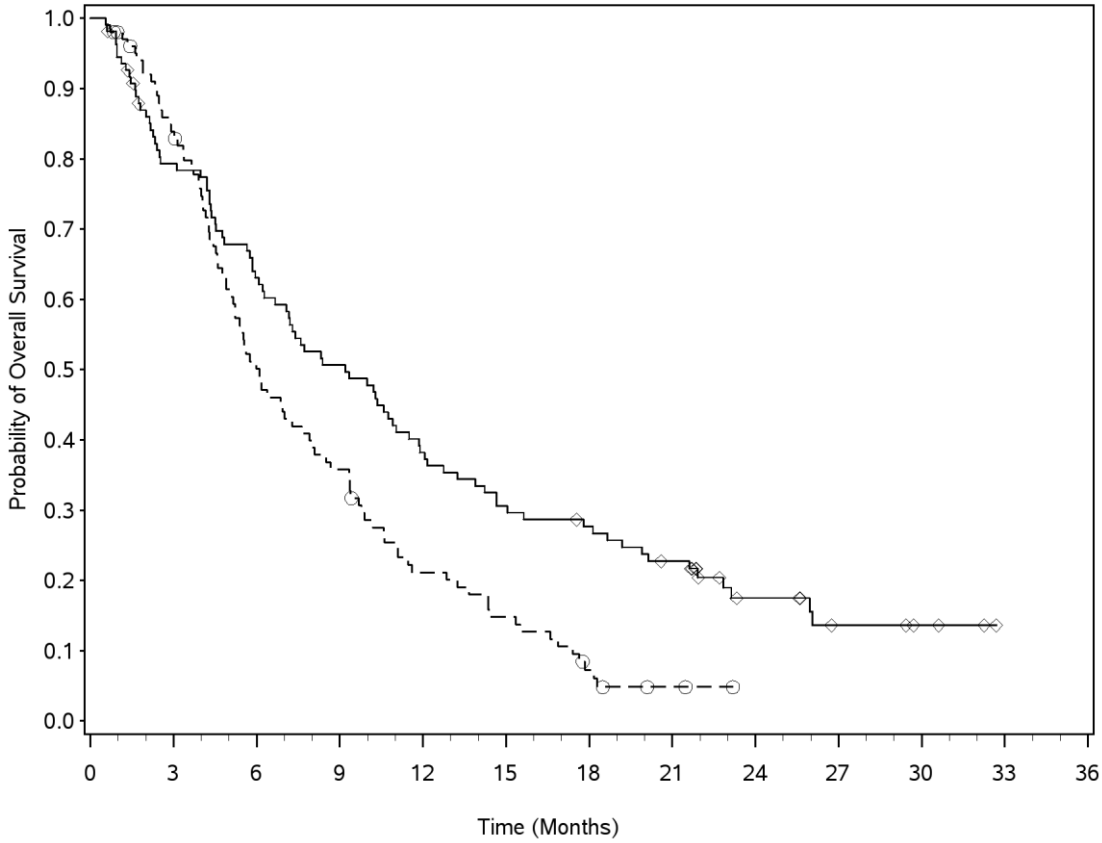
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.90 (0.66, 1.24), P-value : 0.5367

DBL - Dec 2018.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ef-ossub-ebr2001.sas 26MAY2020:15:02:41

Protocol: CA209473 Page 2 of 2

Figure 13.1:
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival - by Significant Subgroups - All Randomized Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ECOG PS Score at Baseline: 1



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	109	83	66	53	40	32	28	22	11	5	3	0	0
Control Group Total	102	83	49	35	20	14	6	2	0	0	0	0	0

Nivolumab (events : 87/109), median and 95% CI : 9.20 (6.67, 11.50)

Control Group Total (events : 92/102), median and 95% CI : 6.11 (5.16, 7.92)

Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.61 (0.45, 0.82), P-value : 0.0011

DBL - Dec 2018.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ef-ossub-ebr2001.sas 26MAY2020:15:02:41

1.2 Morbidität

1.2.1 EQ-5D-VAS

1.2.1.1 Sensitivitätsanalyse 2 zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS: MMRM

Overall MMRM (N=419)

	Nivolumab [A]			Control Group [B]			[A] vs. [B]	
	N [1]	Values at Start of Study: Mean (SD)[2]	Change compared to Start of Study: LS Mean (SE)[3]	N [1]	Values at Start of Study: Mean (SD)[2]	Change compared to Start of Study: LS Mean (SE)[3]	Difference in Mean Change [95% CI]: p-value[3]	SMD as Hedges' g [95% CI][4]
EQ-5D-3L:								
Mobility [5]	175	1.15 (0.38)	0.13 (0.04)	184	1.13 (0.34)	0.35 (0.05)	-0.22 (-0.34, -0.10) 0.0003	-0.39 (-0.60, -0.18)
Self-Care [5]	175	1.06 (0.27)	0.20 (0.04)	184	1.03 (0.21)	0.28 (0.04)	-0.08 (-0.19, 0.02) 0.1147	-0.17 (-0.37, 0.04)
Usual Activities [5]	175	1.19 (0.44)	0.19 (0.04)	184	1.22 (0.44)	0.35 (0.05)	-0.16 (-0.29, -0.03) 0.0168	-0.25 (-0.46, -0.05)
Pain/Discomfort [5]	175	1.46 (0.55)	0.02 (0.04)	184	1.55 (0.61)	0.19 (0.05)	-0.17 (-0.29, -0.06) 0.0031	-0.31 (-0.52, -0.11)
Anxiety/~Depression [5]	175	1.20 (0.42)	0.08 (0.03)	184	1.24 (0.46)	0.13 (0.04)	-0.05 (-0.14, 0.04) 0.2533	-0.12 (-0.33, 0.09)
VAS [6]	175	70.90 (18.01)	-3.52 (1.39)	184	72.27 (15.91)	-10.46 (1.55)	6.94 (2.97, 10.91) 0.0007	0.36 (0.15, 0.57)
Index Score (UK) [6]	175	0.845 (0.207)	-0.075 (0.021)	184	0.817 (0.222)	-0.152 (0.026)	0.077 (0.011, 0.142) 0.0224	0.24 (0.03, 0.45)

NOTE: Control Group consists of Docetaxel 75mg/m2 or Paclitaxel 100mg/m2.
Only timepoints with 10 patients or more in both treatment groups are used in the analysis.
[1] Number of patients in the analysis at the specific assessment timepoint used in the calculation of change compared to start of study.
[2] Mean and SD are based on observed values.
[3] 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.
[4] Hedges' g is calculated as the mean change in Nivolumab+Ipilimumab minus the mean change in chemotherapy divided by the pooled-standard deviation all multiplied by a correction factor (1-(3/(4*df-1))).
[5] Negative difference favors Nivolumab while a positive difference favors control group.
[6] Positive difference favors Nivolumab while a negative difference favors control group.
PROGRAM: \\global.adelphigroup.com\av\SHARED\Projs\US\BS8057A - esophageal (ONO)\Datasets\Analysis\Programs\AMNOG\BS8057A-Esophageal (ONO) -04- MMRM (AMNOG)_v0_7.sas EXECUTED: July 28, 2020 at 8:27:36 by alejandro.moreno-koe

1.2.1.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MID = 7)

Subgroup Time to First Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=7) (N=419)

	Nivolumab [A]				Control Group [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]
Overall	210	85 (40.5%)	125 (59.5%)	4.34 (2.83, 8.21)	209	117 (56.0%)	92 (44.0%)	2.73 (1.68, 2.92)	0.70 (0.52, 0.93)	0.0127	
Age Category I:											0.2604
<65	112	45 (40.2%)	67 (59.8%)	4.24 (2.79, N.A.)	85	45 (52.9%)	40 (47.1%)	2.92 (1.61, 4.21)	0.57 (0.37, 0.88)	0.0105	
>=65	98	40 (40.8%)	58 (59.2%)	4.34 (1.58, N.A.)	124	72 (58.1%)	52 (41.9%)	2.63 (1.64, 2.89)	0.81 (0.54, 1.20)	0.2977	
Age Category II:											0.1334*
<65	112	45 (40.2%)	67 (59.8%)	4.24 (2.79, N.A.)	85	45 (52.9%)	40 (47.1%)	2.92 (1.61, 4.21)	0.57 (0.37, 0.88)	0.0105	
>=65 and <75	84	36 (42.9%)	48 (57.1%)	3.06 (1.51, N.A.)	96	55 (57.3%)	41 (42.7%)	2.86 (1.68, 4.34)	0.93 (0.60, 1.43)	0.7324	
>=75	14	4 (28.6%)	10 (71.4%)	N.A. (0.79, N.A.)	28	17 (60.7%)	11 (39.3%)	1.64 (1.54, 2.76)	0.36 (0.11, 1.12)	0.0772	

NOTE: Control Group consists of Docetaxel 75mg/m2 or Paclitaxel 100mg/m2.
[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 over Control Group, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab 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: \\global.adelphigroup.com\av\SHARED\Projs\US\BS8057A - esophageal (ONO)\Datasets\Analysis\Programs\AMNOG\BS8057A-Esophageal (ONO) -02- TTE (AMNOG)_v0_5.sas EXECUTED: July 22, 2020 at 12:10:35 by alejandro.moreno-koe

Table 3.1.1 (CONT.): Subgroup Time to First Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=7) (N=419)

	Nivolumab [A]				Control Group [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]
Sex:										0.5869
Male	179	74 (41.3%)	105 (58.7%)	4.21 (2.83, 9.92)	185	101 (54.6%)	84 (45.4%)	2.66 (1.68, 2.96)	0.71 (0.52, 0.96) 0.0245	
Female	31	11 (35.5%)	20 (64.5%)	4.44 (1.61, N.A.)	24	16 (66.7%)	8 (33.3%)	2.73 (1.45, 4.34)	0.53 (0.24, 1.16) 0.1119	
Race:										0.6543
Asian	201	84 (41.8%)	117 (58.2%)	4.34 (2.83, 8.21)	200	114 (57.0%)	86 (43.0%)	2.76 (1.68, 2.96)	0.69 (0.52, 0.91) 0.0095	
Whtie	9	1 (11.1%)	8 (88.9%)	N.A. (1.51, N.A.)	9	3 (33.3%)	6 (66.7%)	2.27 (0.53, N.A.)	0.16 (0.00, 7.69) 0.3556	
ECOG PS score at Basline:										0.6292
0	101	42 (41.6%)	59 (58.4%)	4.44 (2.79, N.A.)	107	67 (62.6%)	40 (37.4%)	2.63 (1.64, 2.96)	0.64 (0.44, 0.95) 0.0272	
1	109	43 (39.4%)	66 (60.6%)	4.24 (2.37, 6.83)	102	50 (49.0%)	52 (51.0%)	2.83 (1.61, 3.52)	0.69 (0.46, 1.06) 0.0881	

NOTE: Control Group consists of Docetaxel 75mg/m2 or Paclitaxel 100mg/m2.
[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 over Control Group, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab 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: \\global.adelphigroup.com\av\SHARED\Projs\US\BS8057A - esophageal (ONO)\Datasets\Analysis\Programs\AMNOG\BS8057A-Esophageal (ONO) -02- TTE (AMNOG)_v0_5.sas EXECUTED: July 22, 2020 at 12:10:35 by alejandro.moreno-koe

Table 3.1.1 (CONT.): Subgroup Time to First Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=7) (N=419)

	Nivolumab [A]				Control Group [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]
Lesion sites (TNM classification):										0.7289
Cervical Esophagus	5	3 (60.0%)	2 (40.0%)	2.18 (1.48, N.A.)	7	2 (28.6%)	5 (71.4%)	7.00 (1.45, 7.00)	0.13 (0.00, 11.68) 0.3713	
Thoracic Esophagus	84	36 (42.9%)	48 (57.1%)	3.06 (2.37, 5.68)	93	46 (49.5%)	47 (50.5%)	2.83 (1.68, 4.21)	0.83 (0.54, 1.29) 0.4172	
Number of organs with metastases (eCRF source):										0.5548
<=1	89	43 (48.3%)	46 (51.7%)	4.21 (1.64, 8.21)	91	55 (60.4%)	36 (39.6%)	2.89 (1.74, 4.21)	0.72 (0.48, 1.07) 0.1067	
>=2	121	42 (34.7%)	79 (65.3%)	5.59 (2.79, N.A.)	118	62 (52.5%)	56 (47.5%)	1.74 (1.58, 2.89)	0.66 (0.45, 0.99) 0.0442	
Lymph Node metastasis:										0.4405
No	51	19 (37.3%)	32 (62.7%)	5.72 (1.54, N.A.)	46	26 (56.5%)	20 (43.5%)	2.89 (1.68, 4.21)	0.51 (0.28, 0.95) 0.0330	
Yes	159	66 (41.5%)	93 (58.5%)	4.21 (2.83, 8.21)	163	91 (55.8%)	72 (44.2%)	2.60 (1.64, 2.96)	0.72 (0.52, 1.00) 0.0484	

NOTE: Control Group consists of Docetaxel 75mg/m2 or Paclitaxel 100mg/m2.
[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 over Control Group, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab 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: \\global.adelphigroup.com\av\SHARED\Projs\US\BS8057A - esophageal (ONO)\Datasets\Analysis\Programs\AMNOG\BS8057A-Esophageal (ONO) -02- TTE (AMNOG)_v0_5.sas EXECUTED: July 22, 2020 at 12:10:35 by alejandro.moreno-koe

Table 3.1.1 (CONT.): Subgroup Time to First Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=7) (N=419)

	Nivolumab [A]				Control Group [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:										0.6275
No	153	65 (42.5%)	88 (57.5%)	5.59 (2.89, 9.92)	155	90 (58.1%)	65 (41.9%)	2.83 (1.74, 3.29)	0.65 (0.47, 0.90) 0.0096	
Yes	57	20 (35.1%)	37 (64.9%)	2.83 (1.51, N.A.)	54	27 (50.0%)	27 (50.0%)	1.68 (1.48, 2.96)	0.85 (0.47, 1.54) 0.5996	
Lung metastasis:										0.0712*
No	112	51 (45.5%)	61 (54.5%)	2.99 (1.64, 8.21)	117	63 (53.8%)	54 (46.2%)	2.73 (1.68, 4.34)	0.87 (0.60, 1.26) 0.4632	
Yes	98	34 (34.7%)	64 (65.3%)	6.83 (2.89, N.A.)	92	54 (58.7%)	38 (41.3%)	2.63 (1.61, 2.92)	0.52 (0.34, 0.81) 0.0034	
Bone metastasis:										0.5190
No	187	75 (40.1%)	112 (59.9%)	4.44 (2.83, 9.92)	184	107 (58.2%)	77 (41.8%)	2.66 (1.68, 2.92)	0.66 (0.49, 0.89) 0.0067	
Yes	23	10 (43.5%)	13 (56.5%)	3.06 (1.51, N.A.)	25	10 (40.0%)	15 (60.0%)	4.40 (1.45, N.A.)	0.90 (0.37, 2.17) 0.8075	

NOTE: Control Group consists of Docetaxel 75mg/m2 or Paclitaxel 100mg/m2.
[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 over Control Group, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab 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: \\global.adelphigroup.com\av\SHARED\Projs\US\BS8057A - esophageal (ONO)\Datasets\Analysis\Programs\AMNOG\BS8057A-Esophageal (ONO) -02- TTE (AMNOG)_v0_5.sas EXECUTED: July 22, 2020 at 12:10:35 by alejandro.moreno-koe

Table 3.1.1 (CONT.): Subgroup Time to First Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=7) (N=419)

	Nivolumab [A]				Control Group [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]
Target Lesion:										0.7105
No	38	19 (50.0%)	19 (50.0%)	2.99 (2.76, N.A.)	50	29 (58.0%)	21 (42.0%)	2.92 (1.87, 3.88)	0.71 (0.39, 1.28) 0.2585	
Yes	172	66 (38.4%)	106 (61.6%)	5.68 (2.79, N.A.)	159	88 (55.3%)	71 (44.7%)	1.77 (1.61, 2.89)	0.65 (0.47, 0.91) 0.0107	
Past treatments for cancer (surgery):										0.8433
No	99	38 (38.4%)	61 (61.6%)	4.34 (2.83, N.A.)	115	61 (53.0%)	54 (47.0%)	2.73 (1.64, 3.52)	0.64 (0.43, 0.97) 0.0358	
Yes	111	47 (42.3%)	64 (57.7%)	4.24 (1.61, N.A.)	94	56 (59.6%)	38 (40.4%)	2.37 (1.64, 2.92)	0.72 (0.49, 1.06) 0.0975	

NOTE: Control Group consists of Docetaxel 75mg/m2 or Paclitaxel 100mg/m2.
[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 over Control Group, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab 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: \\global.adelphigroup.com\av\SHARED\Projs\US\BS8057A - esophageal (ONO)\Datasets\Analysis\Programs\AMNOG\BS8057A-Esophageal (ONO) -02- TTE (AMNOG)_v0_5.sas EXECUTED: July 22, 2020 at 12:10:35 by alejandro.moreno-koe

Table 3.1.1 (CONT.): Subgroup Time to First Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=7) (N=419)

	Nivolumab [A]				Control Group [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]
Past treatments for cancer (radiotherapy):										0.7402
No	57	21 (36.8%)	36 (63.2%)	4.44 (1.61, N.A.)	67	35 (52.2%)	32 (47.8%)	2.92 (1.68, 4.63)	0.71 (0.41, 1.23) 0.2271	
Yes	153	64 (41.8%)	89 (58.2%)	4.24 (2.79, 9.92)	142	82 (57.7%)	60 (42.3%)	1.77 (1.64, 2.89)	0.66 (0.47, 0.92) 0.0138	
History of Smoking:										0.0847*
Never	30	10 (33.3%)	20 (66.7%)	8.21 (1.61, N.A.)	32	21 (65.6%)	11 (34.4%)	1.63 (1.51, 2.86)	0.46 (0.21, 0.99) 0.0465	
Former	159	62 (39.0%)	97 (61.0%)	4.34 (2.83, N.A.)	147	80 (54.4%)	67 (45.6%)	2.83 (1.68, 3.02)	0.67 (0.48, 0.94) 0.0204	
Current	21	13 (61.9%)	8 (38.1%)	2.76 (1.41, 6.83)	30	16 (53.3%)	14 (46.7%)	2.83 (1.58, 4.63)	1.49 (0.69, 3.22) 0.3066	
PD-L1 Expression (IWRS):										0.7312
>=1%	101	43 (42.6%)	58 (57.4%)	4.44 (2.76, N.A.)	101	54 (53.5%)	47 (46.5%)	2.83 (1.64, 4.34)	0.71 (0.47, 1.06) 0.0962	
<1%	109	42 (38.5%)	67 (61.5%)	3.75 (2.60, N.A.)	108	63 (58.3%)	45 (41.7%)	1.87 (1.64, 2.92)	0.69 (0.46, 1.02) 0.0646	

NOTE: Control Group consists of Docetaxel 75mg/m2 or Paclitaxel 100mg/m2.
[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 over Control Group, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab 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: \\global.adelphigroup.com\av\SHARED\Projs\US\BS8057A - esophageal (ONO)\Datasets\Analysis\Programs\AMNOG\BS8057A-Esophageal (ONO) -02- TTE (AMNOG)_v0_5.sas EXECUTED: July 22, 2020 at 12:10:35 by alejandro.moreno-koe

Table 3.1.1 (CONT.): Subgroup Time to First Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=7) (N=419)

	Nivolumab [A]				Control Group [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]
PD-L1 Expression (Test Results):										0.5478
>=1%	101	43 (42.6%)	58 (57.4%)	4.44 (2.76, N.A.)	102	54 (52.9%)	48 (47.1%)	2.83 (1.64, 4.34)	0.73 (0.49, 1.10) 0.1319	
<1%	109	42 (38.5%)	67 (61.5%)	3.75 (2.60, N.A.)	107	63 (58.9%)	44 (41.1%)	1.74 (1.64, 2.92)	0.66 (0.44, 0.98) 0.0392	
PD-L1 Expression (Test Results):										0.9320
>=5%	74	31 (41.9%)	43 (58.1%)	4.24 (2.69, N.A.)	72	37 (51.4%)	35 (48.6%)	2.83 (1.58, 4.63)	0.70 (0.43, 1.14) 0.1500	
<5%	136	54 (39.7%)	82 (60.3%)	4.34 (2.79, N.A.)	137	80 (58.4%)	57 (41.6%)	2.63 (1.68, 2.96)	0.69 (0.49, 0.98) 0.0406	

NOTE: Control Group consists of Docetaxel 75mg/m2 or Paclitaxel 100mg/m2.
[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 over Control Group, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab 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: \\global.adelphigroup.com\av\SHARED\Projs\US\BS8057A - esophageal (ONO)\Datasets\Analysis\Programs\AMNOG\BS8057A-Esophageal (ONO) -02- TTE (AMNOG)_v0_5.sas EXECUTED: July 22, 2020 at 12:10:35 by alejandro.moreno-koe

Table 3.1.1 (CONT.): Subgroup Time to First Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=7) (N=419)

	Nivolumab [A]				Control Group [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]
PD-L1 Expression (Test Results):										0.7350
>=10%	64	26 (40.6%)	38 (59.4%)	4.44 (1.64, N.A.)	57	28 (49.1%)	29 (50.9%)	2.60 (1.45, 4.37)	0.65 (0.38, 1.11) 0.1170	
<10%	146	59 (40.4%)	87 (59.6%)	3.75 (2.83, N.A.)	152	89 (58.6%)	63 (41.4%)	2.76 (1.68, 2.96)	0.71 (0.51, 0.99) 0.0417	
Region:										0.5484
Japan	136	53 (39.0%)	83 (61.0%)	5.59 (2.96, N.A.)	138	84 (60.9%)	54 (39.1%)	2.66 (1.68, 3.02)	0.63 (0.45, 0.90) 0.0098	
Rest of world	74	32 (43.2%)	42 (56.8%)	2.79 (1.51, 5.72)	71	33 (46.5%)	38 (53.5%)	2.73 (1.54, 3.29)	0.82 (0.50, 1.34) 0.4236	

NOTE: Control Group consists of Docetaxel 75mg/m2 or Paclitaxel 100mg/m2.
[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 over Control Group, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab 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: \\global.adelphigroup.com\av\SHARED\Projs\US\BS8057A - esophageal (ONO)\Datasets\Analysis\Programs\AMNOG\BS8057A-Esophageal (ONO) -02- TTE (AMNOG)_v0_5.sas EXECUTED: July 22, 2020 at 12:10:35 by alejandro.moreno-koe

Table 3.1.1 (CONT.): Subgroup Time to First Deterioration for EQ-5D-3L: VAS (MID=7) (N=419)

	Nivolumab [A]				Control Group [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]
Intended Investigator's Choice Therapy Prior to Rrandomization:											0.5447
Paclitaxel	132	56 (42.4%)	76 (57.6%)	4.34 (2.83, 9.92)	144	79 (54.9%)	65 (45.1%)	2.83 (1.64, 3.02)	0.64 (0.45, 0.91)	0.0133	
Docetaxel	78	29 (37.2%)	49 (62.8%)	4.24 (1.51, N.A.)	65	38 (58.5%)	27 (41.5%)	1.87 (1.64, 3.02)	0.76 (0.47, 1.25)	0.2848	
Recurrent:											0.4265
Yes	103	43 (41.7%)	60 (58.3%)	3.75 (1.58, N.A.)	89	55 (61.8%)	34 (38.2%)	2.83 (1.64, 3.02)	0.77 (0.51, 1.16)	0.2105	
No	107	42 (39.3%)	65 (60.7%)	4.44 (2.96, 9.92)	120	62 (51.7%)	58 (48.3%)	2.66 (1.61, 3.52)	0.60 (0.40, 0.89)	0.0120	

NOTE: Control Group consists of Docetaxel 75mg/m2 or Paclitaxel 100mg/m2.
[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 over Control Group, with hazard ratios greater than 1 indicating a larger number of events occurring in the Nivolumab 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: \\global.adelphigroup.com\av\SHARED\Projs\US\BS8057A - esophageal (ONO)\Datasets\Analysis\Programs\AMNOG\BS8057A-Esophageal (ONO) -02- TTE (AMNOG)_v0_5.sas EXECUTED: July 22, 2020 at 12:10:35 by alejandro.moreno-koe

2 Verträglichkeit

2.1 Generelle Verträglichkeit

2.1.1 Subgruppenanalysen zum Endpunkt jegliches UE

Protocol: CA209473 Page 1 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	190 (90.9)	0.46 (0.30, 0.53)	208	206 (99.0)	0.26 (0.20, 0.26)	0.40 (0.32, 0.49) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.8603
<65	112	101 (90.2)	0.49 (0.30, 0.79)	85	85 (100.0)	0.26 (0.13, 0.26)	0.39 (0.28, 0.54) <0.0001	
>=65	97	89 (91.8)	0.46 (0.26, 0.53)	123	121 (98.4)	0.23 (0.16, 0.26)	0.41 (0.30, 0.55) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.8318
<65	112	101 (90.2)	0.49 (0.30, 0.79)	85	85 (100.0)	0.26 (0.13, 0.26)	0.39 (0.28, 0.54) <0.0001	
65-<75	83	75 (90.4)	0.46 (0.26, 0.53)	95	95 (100.0)	0.23 (0.16, 0.26)	0.35 (0.24, 0.49) <0.0001	
>=75	14	14 (100.0)	0.61 (0.10, 2.53)	28	26 (92.9)	0.23 (0.10, 0.26)	0.53 (0.26, 1.08) 0.0852	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:00

Protocol: CA209473 Page 2 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
SEX								0.7202
MALE	178	161 (90.4)	0.46 (0.30, 0.49)	184	182 (98.9)	0.26 (0.20, 0.26)	0.41 (0.32, 0.51) <0.0001	
FEMALE	31	29 (93.5)	0.49 (0.23, 0.82)	24	24 (100.0)	0.23 (0.10, 0.26)	0.30 (0.15, 0.59) 0.0003	
RACE								0.5513
ASIAN	200	181 (90.5)	0.49 (0.33, 0.56)	200	198 (99.0)	0.26 (0.20, 0.26)	0.39 (0.31, 0.49) <0.0001	
WHITE	9	9 (100.0)	0.30 (0.03, 0.49)	8	8 (100.0)	0.20 (0.03, 0.30)	0.61 (0.21, 1.72) 0.3635	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.0332**
0	101	90 (89.1)	0.49 (0.36, 0.79)	107	107 (100.0)	0.23 (0.16, 0.26)	0.27 (0.19, 0.39) <0.0001	
1	108	100 (92.6)	0.46 (0.26, 0.49)	101	99 (98.0)	0.26 (0.20, 0.26)	0.51 (0.38, 0.69) <0.0001	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:00

Protocol: CA209473 Page 3 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.8797
CERVICAL ESOPHAGUS	5	5 (100.0)	0.26 (0.10, 3.02)	7	7 (100.0)	0.23 (0.07, 0.26)	0.59 (0.17, 2.12) 0.3759	
THORACIC ESOPHAGUS	84	77 (91.7)	0.38 (0.26, 0.53)	93	91 (97.8)	0.26 (0.20, 0.26)	0.50 (0.36, 0.70) <0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.1934
<=1	85	79 (92.9)	0.49 (0.43, 0.95)	86	85 (98.8)	0.25 (0.13, 0.26)	0.33 (0.23, 0.46) <0.0001	
>=2	124	111 (89.5)	0.30 (0.26, 0.49)	121	120 (99.2)	0.26 (0.20, 0.26)	0.45 (0.34, 0.60) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.6216
NO	51	46 (90.2)	0.46 (0.26, 0.82)	45	45 (100.0)	0.26 (0.13, 0.26)	0.35 (0.22, 0.57) <0.0001	
YES	158	144 (91.1)	0.46 (0.30, 0.56)	163	161 (98.8)	0.23 (0.16, 0.26)	0.41 (0.32, 0.52) <0.0001	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:00

Protocol: CA209473 Page 4 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.9075
NO	152	141 (92.8)	0.49 (0.43, 0.72)	155	153 (98.7)	0.26 (0.20, 0.26)	0.38 (0.29, 0.49) <0.0001	
YES	57	49 (86.0)	0.26 (0.26, 0.46)	53	53 (100.0)	0.23 (0.13, 0.26)	0.44 (0.29, 0.67) 0.0002	
LUNG METASTASIS								0.8437
NO	111	102 (91.9)	0.46 (0.30, 0.53)	117	115 (98.3)	0.23 (0.16, 0.26)	0.42 (0.31, 0.56) <0.0001	
YES	98	88 (89.8)	0.49 (0.30, 0.72)	91	91 (100.0)	0.26 (0.16, 0.26)	0.38 (0.27, 0.52) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.7150
NO	187	169 (90.4)	0.46 (0.30, 0.56)	183	181 (98.9)	0.26 (0.20, 0.26)	0.40 (0.32, 0.50) <0.0001	
YES	22	21 (95.5)	0.46 (0.10, 0.95)	25	25 (100.0)	0.26 (0.13, 0.26)	0.37 (0.19, 0.73) 0.0037	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:00

Protocol: CA209473 Page 5 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.8546
NO	38	37 (97.4)	0.53 (0.30, 0.95)	50	49 (98.0)	0.26 (0.13, 0.26)	0.36 (0.22, 0.58) <0.0001	
YES	171	153 (89.5)	0.46 (0.30, 0.49)	158	157 (99.4)	0.25 (0.16, 0.26)	0.40 (0.32, 0.52) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.7307
NO	99	89 (89.9)	0.49 (0.26, 0.62)	114	112 (98.2)	0.26 (0.20, 0.26)	0.42 (0.31, 0.57) <0.0001	
YES	110	101 (91.8)	0.46 (0.30, 0.56)	94	94 (100.0)	0.23 (0.13, 0.26)	0.36 (0.26, 0.49) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.5429
NO	57	50 (87.7)	0.43 (0.26, 0.95)	66	65 (98.5)	0.26 (0.16, 0.26)	0.47 (0.31, 0.69) 0.0001	
YES	152	140 (92.1)	0.48 (0.30, 0.56)	142	141 (99.3)	0.26 (0.16, 0.26)	0.37 (0.28, 0.48) <0.0001	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:00

Protocol: CA209473 Page 6 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.6279
NEVER	30	27 (90.0)	0.43 (0.26, 0.95)	31	31 (100.0)	0.20 (0.13, 0.26)	0.34 (0.18, 0.61) 0.0002	
FORMER	158	142 (89.9)	0.46 (0.30, 0.53)	147	145 (98.6)	0.26 (0.20, 0.26)	0.41 (0.32, 0.53) <0.0001	
CURRENT	21	21 (100.0)	0.49 (0.26, 0.95)	30	30 (100.0)	0.25 (0.10, 0.30)	0.40 (0.22, 0.74) 0.0025	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.3553
>=1%	101	89 (88.1)	0.46 (0.26, 0.56)	101	100 (99.0)	0.23 (0.16, 0.26)	0.38 (0.28, 0.52) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	101 (93.5)	0.48 (0.30, 0.79)	107	106 (99.1)	0.26 (0.20, 0.26)	0.41 (0.30, 0.55) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.3237
>=1%	101	89 (88.1)	0.46 (0.26, 0.56)	102	101 (99.0)	0.23 (0.16, 0.26)	0.38 (0.28, 0.52) <0.0001	
<1%	108	101 (93.5)	0.48 (0.30, 0.79)	106	105 (99.1)	0.26 (0.20, 0.26)	0.41 (0.31, 0.56) <0.0001	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:00

Protocol: CA209473 Page 7 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9269
>=5%	74	68 (91.9)	0.34 (0.26, 0.49)	72	72 (100.0)	0.25 (0.13, 0.26)	0.41 (0.28, 0.59) <0.0001	
<5%	135	122 (90.4)	0.49 (0.36, 0.79)	136	134 (98.5)	0.26 (0.20, 0.26)	0.39 (0.30, 0.51) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.5269
>=10%	64	58 (90.6)	0.48 (0.26, 0.59)	57	57 (100.0)	0.23 (0.13, 0.26)	0.36 (0.24, 0.55) <0.0001	
<10%	145	132 (91.0)	0.46 (0.30, 0.56)	151	149 (98.7)	0.26 (0.20, 0.26)	0.41 (0.32, 0.53) <0.0001	
LOCATION								0.0003**
JAPAN	135	120 (88.9)	0.62 (0.46, 0.95)	138	137 (99.3)	0.23 (0.16, 0.26)	0.28 (0.21, 0.38) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	70 (94.6)	0.26 (0.26, 0.46)	70	69 (98.6)	0.26 (0.20, 0.26)	0.67 (0.48, 0.95) 0.0303	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:00

Protocol: CA209473 Page 8 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.3369
PACLITAXEL	131	120 (91.6)	0.46 (0.30, 0.56)	143	142 (99.3)	0.26 (N.A., N.A.)	0.39 (0.30, 0.52) <0.0001	
DOCETAXEL	78	70 (89.7)	0.46 (0.26, 0.62)	65	64 (98.5)	0.16 (0.13, 0.20)	0.38 (0.27, 0.55) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9249
NO	107	96 (89.7)	0.49 (0.30, 0.82)	119	117 (98.3)	0.26 (0.20, 0.26)	0.40 (0.29, 0.53) <0.0001	
YES	102	94 (92.2)	0.46 (0.30, 0.49)	89	89 (100.0)	0.23 (0.13, 0.26)	0.38 (0.27, 0.52) <0.0001	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:00

2.1.2 Subgruppenanalysen zum Endpunkt UE ≥ Grad 3

Protocol: CA209473 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 - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	99 (47.4)	7.62 (5.39, N.A.)	208	159 (76.4)	0.71 (0.49, 0.99)	0.37 (0.28, 0.47) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.0035**
<65	112	56 (50.0)	6.80 (4.24, 20.07)	85	57 (67.1)	2.17 (0.72, 4.24)	0.53 (0.37, 0.78) 0.0009	
>=65	97	43 (44.3)	9.49 (4.63, N.A.)	123	102 (82.9)	0.49 (0.49, 0.66)	0.27 (0.19, 0.40) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.0076**
<65	112	56 (50.0)	6.80 (4.24, 20.07)	85	57 (67.1)	2.17 (0.72, 4.24)	0.53 (0.37, 0.78) 0.0009	
65-<75	83	39 (47.0)	8.61 (2.92, N.A.)	95	79 (83.2)	0.49 (0.49, 0.72)	0.30 (0.20, 0.44) <0.0001	
>=75	14	4 (28.6)	N.A. (3.02, N.A.)	28	23 (82.1)	0.49 (0.30, 0.76)	0.18 (0.06, 0.53) 0.0005	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:31

Protocol: CA209473 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 - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.9662
MALE	178	82 (46.1)	8.61 (5.42, N.A.)	184	139 (75.5)	0.72 (0.49, 0.99)	0.37 (0.28, 0.48) <0.0001	
FEMALE	31	17 (54.8)	8.97 (1.41, N.A.)	24	20 (83.3)	0.54 (0.43, 2.10)	0.36 (0.18, 0.72) 0.0026	
RACE								0.9725
ASIAN	200	94 (47.0)	8.61 (5.42, N.A.)	200	151 (75.5)	0.71 (0.49, 0.99)	0.37 (0.28, 0.48) <0.0001	
WHITE	9	5 (55.6)	3.02 (0.26, N.A.)	8	8 (100.0)	0.90 (0.26, 3.32)	0.39 (0.13, 1.21) 0.0925	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.0094**
0	101	39 (38.6)	N.A. (7.62, N.A.)	107	85 (79.4)	0.49 (0.49, 0.69)	0.26 (0.18, 0.38) <0.0001	
1	108	60 (55.6)	5.09 (2.73, 13.67)	101	74 (73.3)	0.95 (0.72, 1.41)	0.50 (0.35, 0.70) <0.0001	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:31

Protocol: CA209473 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 - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9579
CERVICAL ESOPHAGUS	5	4 (80.0)	3.02 (0.62, 3.48)	7	7 (100.0)	0.49 (0.07, 2.33)	0.32 (0.08, 1.26) 0.0862	
THORACIC ESOPHAGUS	84	42 (50.0)	5.65 (2.79, N.A.)	93	71 (76.3)	0.72 (0.49, 1.64)	0.42 (0.28, 0.61) <0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.5517
<=1	85	37 (43.5)	13.67 (7.06, N.A.)	86	63 (73.3)	0.69 (0.49, 1.41)	0.34 (0.22, 0.51) <0.0001	
>=2	124	62 (50.0)	5.55 (2.92, N.A.)	121	95 (78.5)	0.72 (0.49, 0.95)	0.39 (0.28, 0.54) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.6623
NO	51	22 (43.1)	8.61 (5.09, N.A.)	45	34 (75.6)	0.49 (0.49, 3.02)	0.33 (0.19, 0.57) <0.0001	
YES	158	77 (48.7)	7.06 (4.57, 20.07)	163	125 (76.7)	0.72 (0.49, 0.99)	0.38 (0.28, 0.50) <0.0001	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:31

Protocol: CA209473 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 - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.1492
NO	152	69 (45.4)	9.49 (5.65, N.A.)	155	120 (77.4)	0.72 (0.49, 1.18)	0.32 (0.24, 0.44) <0.0001	
YES	57	30 (52.6)	2.92 (1.41, N.A.)	53	39 (73.6)	0.66 (0.46, 1.41)	0.52 (0.32, 0.84) 0.0069	
LUNG METASTASIS								0.8523
NO	111	51 (45.9)	13.67 (4.57, N.A.)	117	89 (76.1)	0.69 (0.49, 1.15)	0.36 (0.25, 0.51) <0.0001	
YES	98	48 (49.0)	6.80 (4.63, N.A.)	91	70 (76.9)	0.72 (0.49, 1.28)	0.38 (0.26, 0.54) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.8882
NO	187	89 (47.6)	8.61 (5.42, N.A.)	183	140 (76.5)	0.69 (0.49, 0.99)	0.37 (0.28, 0.49) <0.0001	
YES	22	10 (45.5)	N.A. (1.87, N.A.)	25	19 (76.0)	0.92 (0.46, 3.22)	0.32 (0.14, 0.71) 0.0032	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:31

Protocol: CA209473 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 - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.9263
NO	38	19 (50.0)	8.97 (3.02, N.A.)	50	40 (80.0)	0.84 (0.49, 2.33)	0.35 (0.20, 0.61) 0.0001	
YES	171	80 (46.8)	7.06 (5.09, N.A.)	158	119 (75.3)	0.69 (0.49, 0.95)	0.37 (0.28, 0.50) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.7828
NO	99	48 (48.5)	8.97 (4.24, N.A.)	114	89 (78.1)	0.64 (0.49, 1.05)	0.36 (0.25, 0.52) <0.0001	
YES	110	51 (46.4)	7.06 (5.09, N.A.)	94	70 (74.5)	0.72 (0.49, 1.64)	0.38 (0.26, 0.55) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9312
NO	57	26 (45.6)	13.67 (2.56, N.A.)	66	51 (77.3)	0.95 (0.49, 1.68)	0.37 (0.23, 0.60) <0.0001	
YES	152	73 (48.0)	7.62 (5.39, N.A.)	142	108 (76.1)	0.53 (0.49, 0.95)	0.37 (0.27, 0.50) <0.0001	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:31

Protocol: CA209473 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 - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.1111
NEVER	30	15 (50.0)	13.67 (1.51, N.A.)	31	25 (80.6)	0.69 (0.43, 2.33)	0.41 (0.22, 0.79) 0.0056	
FORMER	158	69 (43.7)	8.97 (5.55, N.A.)	147	112 (76.2)	0.59 (0.49, 0.92)	0.33 (0.24, 0.44) <0.0001	
CURRENT	21	15 (71.4)	2.79 (0.95, 20.07)	30	22 (73.3)	1.79 (0.49, 4.24)	0.66 (0.33, 1.29) 0.2196	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.9476
>=1%	101	48 (47.5)	9.49 (3.25, N.A.)	101	77 (76.2)	0.69 (0.49, 0.99)	0.38 (0.26, 0.54) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	51 (47.2)	7.62 (4.63, N.A.)	107	82 (76.6)	0.72 (0.49, 1.51)	0.36 (0.25, 0.51) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.9860
>=1%	101	48 (47.5)	9.49 (3.25, N.A.)	102	78 (76.5)	0.69 (0.49, 0.99)	0.37 (0.26, 0.54) <0.0001	
<1%	108	51 (47.2)	7.62 (4.63, N.A.)	106	81 (76.4)	0.72 (0.49, 1.51)	0.36 (0.25, 0.52) <0.0001	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:31

Protocol: CA209473 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 - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.7295
>=5%	74	35 (47.3)	9.49 (2.56, N.A.)	72	58 (80.6)	0.69 (0.49, 1.28)	0.36 (0.23, 0.55) <0.0001	
<5%	135	64 (47.4)	7.62 (5.09, 20.07)	136	101 (74.3)	0.72 (0.49, 1.18)	0.38 (0.27, 0.52) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.7338
>=10%	64	32 (50.0)	9.49 (2.17, N.A.)	57	47 (82.5)	0.66 (0.46, 1.28)	0.36 (0.23, 0.56) <0.0001	
<10%	145	67 (46.2)	7.62 (5.42, 20.07)	151	112 (74.2)	0.72 (0.49, 1.18)	0.37 (0.27, 0.51) <0.0001	
LOCATION								<0.0001**
JAPAN	135	54 (40.0)	13.67 (7.62, N.A.)	138	109 (79.0)	0.49 (0.49, 0.69)	0.26 (0.19, 0.36) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	45 (60.8)	4.63 (1.68, 5.65)	70	50 (71.4)	2.20 (1.15, 3.48)	0.68 (0.45, 1.02) 0.0581	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:31

Protocol: CA209473 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 - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.2169
PACLITAXEL	131	60 (45.8)	8.97 (5.55, N.A.)	143	108 (75.5)	0.95 (0.69, 1.64)	0.36 (0.26, 0.50) <0.0001	
DOCETAXEL	78	39 (50.0)	5.42 (2.17, N.A.)	65	51 (78.5)	0.26 (0.26, 0.33)	0.34 (0.22, 0.52) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.8229
NO	107	51 (47.7)	8.97 (4.24, N.A.)	119	90 (75.6)	0.72 (0.49, 1.31)	0.39 (0.27, 0.55) <0.0001	
YES	102	48 (47.1)	7.06 (5.09, N.A.)	89	69 (77.5)	0.69 (0.49, 0.99)	0.35 (0.24, 0.51) <0.0001	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:31

2.1.3 Subgruppenanalysen zum Endpunkt SUE

Protocol: CA209473 Page 1 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Serious Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	79 (37.8)	20.34 (8.11, N.A.)	208	88 (42.3)	11.10 (6.93, N.A.)	0.82 (0.61, 1.12) 0.2084	
AGE CATEGORY I								0.8510
<65	112	42 (37.5)	20.34 (6.83, N.A.)	85	35 (41.2)	11.10 (4.40, N.A.)	0.86 (0.55, 1.35) 0.5060	
>=65	97	37 (38.1)	9.49 (7.62, N.A.)	123	53 (43.1)	9.66 (5.06, N.A.)	0.81 (0.53, 1.23) 0.3161	
AGE CATEGORY II								0.2079
<65	112	42 (37.5)	20.34 (6.83, N.A.)	85	35 (41.2)	11.10 (4.40, N.A.)	0.86 (0.55, 1.35) 0.5060	
65-<75	83	34 (41.0)	8.54 (6.41, N.A.)	95	39 (41.1)	N.A. (5.19, N.A.)	0.97 (0.61, 1.54) 0.8964	
>=75	14	3 (21.4)	N.A. (3.02, N.A.)	28	14 (50.0)	7.56 (1.41, N.A.)	0.31 (0.09, 1.08) 0.0526	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:45

Protocol: CA209473 Page 2 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Serious Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.5767
MALE	178	68 (38.2)	20.34 (7.62, N.A.)	184	80 (43.5)	9.66 (5.45, N.A.)	0.79 (0.57, 1.10) 0.1605	
FEMALE	31	11 (35.5)	N.A. (3.02, N.A.)	24	8 (33.3)	N.A. (1.41, N.A.)	1.10 (0.44, 2.74) 0.8406	
RACE								0.3835
ASIAN	200	74 (37.0)	20.34 (8.11, N.A.)	200	81 (40.5)	11.10 (7.33, N.A.)	0.84 (0.61, 1.15) 0.2845	
WHITE	9	5 (55.6)	3.02 (0.30, N.A.)	8	7 (87.5)	1.91 (0.26, 3.32)	0.53 (0.17, 1.70) 0.2788	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.2807
0	101	34 (33.7)	N.A. (8.54, N.A.)	107	37 (34.6)	N.A. (7.56, N.A.)	0.96 (0.60, 1.54) 0.8778	
1	108	45 (41.7)	8.11 (5.59, N.A.)	101	51 (50.5)	4.73 (2.20, N.A.)	0.69 (0.46, 1.03) 0.0694	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:45

Protocol: CA209473 Page 3 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Serious Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.3268
CERVICAL ESOPHAGUS	5	4 (80.0)	2.79 (0.62, N.A.)	7	4 (57.1)	3.35 (0.20, N.A.)	1.71 (0.38, 7.71) 0.4799	
THORACIC ESOPHAGUS	84	35 (41.7)	20.34 (5.55, N.A.)	93	44 (47.3)	6.93 (3.32, N.A.)	0.80 (0.51, 1.26) 0.3335	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.8526
<=1	85	36 (42.4)	20.34 (6.14, N.A.)	86	37 (43.0)	N.A. (5.06, N.A.)	0.85 (0.54, 1.35) 0.4937	
>=2	124	43 (34.7)	N.A. (7.06, N.A.)	121	50 (41.3)	9.66 (4.73, N.A.)	0.82 (0.54, 1.23) 0.3292	
LYMPH NODE METASTASIS								0.8355
NO	51	20 (39.2)	N.A. (6.14, N.A.)	45	20 (44.4)	9.66 (3.02, N.A.)	0.76 (0.41, 1.42) 0.3927	
YES	158	59 (37.3)	20.34 (7.06, N.A.)	163	68 (41.7)	11.10 (5.45, N.A.)	0.84 (0.59, 1.19) 0.3177	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:45

Protocol: CA209473 Page 4 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Serious Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.5913
NO	152	59 (38.8)	20.34 (7.62, N.A.)	155	68 (43.9)	11.10 (5.19, N.A.)	0.78 (0.55, 1.11) 0.1662	
YES	57	20 (35.1)	N.A. (2.96, N.A.)	53	20 (37.7)	7.33 (3.02, N.A.)	0.98 (0.52, 1.82) 0.9405	
LUNG METASTASIS								0.2528
NO	111	47 (42.3)	20.34 (5.49, N.A.)	117	50 (42.7)	N.A. (5.06, N.A.)	0.97 (0.65, 1.45) 0.8873	
YES	98	32 (32.7)	N.A. (7.62, N.A.)	91	38 (41.8)	11.10 (4.27, N.A.)	0.67 (0.42, 1.08) 0.0966	
BONE METASTASIS								0.3995
NO	187	73 (39.0)	20.34 (7.06, N.A.)	183	77 (42.1)	11.10 (5.45, N.A.)	0.86 (0.62, 1.18) 0.3456	
YES	22	6 (27.3)	N.A. (4.14, N.A.)	25	11 (44.0)	6.93 (1.97, N.A.)	0.59 (0.22, 1.59) 0.2887	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:45

Protocol: CA209473 Page 5 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Serious Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.2945
NO	38	17 (44.7)	20.34 (4.14, 20.34)	50	20 (40.0)	11.10 (4.73, N.A.)	1.06 (0.55, 2.05) 0.8579	
YES	171	62 (36.3)	N.A. (7.62, N.A.)	158	68 (43.0)	7.56 (5.06, N.A.)	0.77 (0.54, 1.08) 0.1280	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9752
NO	99	41 (41.4)	20.34 (5.55, N.A.)	114	51 (44.7)	11.10 (4.24, N.A.)	0.83 (0.55, 1.25) 0.3687	
YES	110	38 (34.5)	N.A. (8.11, N.A.)	94	37 (39.4)	9.66 (6.93, N.A.)	0.83 (0.53, 1.31) 0.4213	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.1632
NO	57	16 (28.1)	N.A. (N.A., N.A.)	66	30 (45.5)	7.56 (2.89, N.A.)	0.57 (0.31, 1.04) 0.0655	
YES	152	63 (41.4)	20.34 (6.83, N.A.)	142	58 (40.8)	11.10 (6.93, N.A.)	0.93 (0.65, 1.34) 0.7163	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:45

Protocol: CA209473 Page 6 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Serious Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.5325
NEVER	30	7 (23.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	12 (38.7)	N.A. (2.76, N.A.)	0.58 (0.23, 1.47) 0.2439	
FORMER	158	59 (37.3)	N.A. (7.62, N.A.)	147	60 (40.8)	N.A. (6.93, N.A.)	0.85 (0.60, 1.22) 0.3905	
CURRENT	21	13 (61.9)	4.14 (0.95, 20.34)	30	16 (53.3)	4.40 (2.30, N.A.)	1.00 (0.47, 2.12) 0.9883	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.8489
>=1%	101	37 (36.6)	N.A. (7.06, N.A.)	101	40 (39.6)	11.10 (6.93, N.A.)	0.86 (0.55, 1.34) 0.5039	
<1% OR INDETERMINATE	108	42 (38.9)	20.34 (6.47, N.A.)	107	48 (44.9)	7.56 (3.61, N.A.)	0.79 (0.52, 1.20) 0.2693	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.7644
>=1%	101	37 (36.6)	N.A. (7.06, N.A.)	102	40 (39.2)	11.10 (6.93, N.A.)	0.87 (0.56, 1.37) 0.5580	
<1%	108	42 (38.9)	20.34 (6.47, N.A.)	106	48 (45.3)	7.56 (3.61, N.A.)	0.78 (0.51, 1.18) 0.2363	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:45

Protocol: CA209473 Page 7 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Serious Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.7911
>=5%	74	30 (40.5)	N.A. (5.59, N.A.)	72	31 (43.1)	11.10 (4.40, N.A.)	0.89 (0.54, 1.47) 0.6420	
<5%	135	49 (36.3)	20.34 (6.83, N.A.)	136	57 (41.9)	9.66 (5.19, N.A.)	0.79 (0.54, 1.16) 0.2246	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.6309
>=10%	64	28 (43.8)	N.A. (2.76, N.A.)	57	25 (43.9)	7.33 (3.02, N.A.)	0.95 (0.55, 1.63) 0.8515	
<10%	145	51 (35.2)	20.34 (7.06, N.A.)	151	63 (41.7)	11.10 (5.45, N.A.)	0.77 (0.53, 1.11) 0.1614	
LOCATION								0.2751
JAPAN	135	47 (34.8)	N.A. (8.54, N.A.)	138	48 (34.8)	N.A. (9.66, N.A.)	0.94 (0.63, 1.40) 0.7597	
REST OF THE WORLD	74	32 (43.2)	7.06 (4.14, N.A.)	70	40 (57.1)	4.24 (2.30, 7.33)	0.66 (0.41, 1.05) 0.0763	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:45

Protocol: CA209473 Page 8 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Serious Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9508
PACLITAXEL	131	45 (34.4)	20.34 (8.54, N.A.)	143	57 (39.9)	N.A. (7.33, N.A.)	0.79 (0.54, 1.18) 0.2476	
DOCETAXEL	78	34 (43.6)	8.11 (4.34, N.A.)	65	31 (47.7)	5.45 (2.30, N.A.)	0.81 (0.49, 1.31) 0.3890	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.6372
NO	107	42 (39.3)	20.34 (7.06, N.A.)	119	53 (44.5)	11.10 (4.24, N.A.)	0.78 (0.52, 1.17) 0.2214	
YES	102	37 (36.3)	N.A. (6.47, N.A.)	89	35 (39.3)	9.66 (5.45, N.A.)	0.89 (0.56, 1.42) 0.6261	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:45

2.1.4 Subgruppenanalysen zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE

Protocol: CA209473 Page 1 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Leading to Discontinuation of Therapy of Study Treatment Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	30 (14.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	33 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.86 (0.52, 1.41) 0.5365	
AGE CATEGORY I								0.8829
<65	112	15 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	85	12 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.91 (0.42, 1.95) 0.8058	
>=65	97	15 (15.5)	N.A. (N.A., N.A.)	123	21 (17.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.85 (0.44, 1.67) 0.6426	
AGE CATEGORY II								0.7869
<65	112	15 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	85	12 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.91 (0.42, 1.95) 0.8058	
65-<75	83	13 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	95	15 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.96 (0.46, 2.03) 0.9212	
>=75	14	2 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	28	6 (21.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.67 (0.13, 3.32) 0.6199	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:59

Protocol: CA209473 Page 2 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Leading to Discontinuation of Therapy of Study Treatment Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.2049
MALE	178	26 (14.6)	N.A. (N.A., N.A.)	184	32 (17.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.77 (0.46, 1.30) 0.3248	
FEMALE	31	4 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	24	1 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	3.35 (0.37, 30.03) 0.2504	
RACE								0.2379
ASIAN	200	27 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	32 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.79 (0.47, 1.32) 0.3594	
WHITE	9	3 (33.3)	N.A. (0.30, N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (3.45, N.A.)	3.30 (0.34, 31.86) 0.2749	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.8756
0	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	13 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.74 (0.33, 1.70) 0.4827	
1	108	20 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	101	20 (19.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.90 (0.48, 1.68) 0.7465	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:59

Protocol: CA209473 Page 3 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Leading to Discontinuation of Therapy of Study Treatment Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.6662
CERVICAL ESOPHAGUS	5	2 (40.0)	N.A. (0.26, N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (3.35, N.A.)	1.47 (0.21, 10.45) 0.6987	
THORACIC ESOPHAGUS	84	11 (13.1)	N.A. (N.A., N.A.)	93	14 (15.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.85 (0.38, 1.88) 0.6877	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.2171
<=1	85	10 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	86	15 (17.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.59 (0.26, 1.31) 0.1871	
>=2	124	20 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	121	17 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.14 (0.60, 2.19) 0.6828	
LYMPH NODE METASTASIS								0.1029
NO	51	8 (15.7)	N.A. (10.02, N.A.)	45	3 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.33 (0.61, 8.81) 0.2024	
YES	158	22 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	163	30 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.71 (0.41, 1.23) 0.2165	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:59

Protocol: CA209473 Page 4 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Leading to Discontinuation of Therapy of Study Treatment Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.7656
NO	152	22 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	155	25 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.82 (0.46, 1.45) 0.4913	
YES	57	8 (14.0)	N.A. (8.08, N.A.)	53	8 (15.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.96 (0.36, 2.56) 0.9299	
LUNG METASTASIS								0.1282
NO	111	13 (11.7)	N.A. (N.A., N.A.)	117	21 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.60 (0.30, 1.20) 0.1408	
YES	98	17 (17.3)	N.A. (N.A., N.A.)	91	12 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.31 (0.62, 2.75) 0.4737	
BONE METASTASIS								0.2969
NO	187	27 (14.4)	N.A. (N.A., N.A.)	183	26 (14.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.96 (0.56, 1.65) 0.8800	
YES	22	3 (13.6)	N.A. (6.18, N.A.)	25	7 (28.0)	N.A. (4.40, N.A.)	0.44 (0.11, 1.72) 0.2258	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:59

Protocol: CA209473 Page 5 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Leading to Discontinuation of Therapy of Study Treatment Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.1251
NO	38	8 (21.1)	N.A. (10.02, N.A.)	50	6 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.73 (0.60, 4.98) 0.3075	
YES	171	22 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	158	27 (17.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.69 (0.39, 1.22) 0.1982	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.6214
NO	99	14 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	20 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.78 (0.39, 1.55) 0.4822	
YES	110	16 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	94	13 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.98 (0.47, 2.05) 0.9603	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.4711
NO	57	7 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	66	12 (18.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.67 (0.26, 1.71) 0.3985	
YES	152	23 (15.1)	N.A. (N.A., N.A.)	142	21 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.95 (0.53, 1.73) 0.8764	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:59

Protocol: CA209473 Page 6 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Leading to Discontinuation of Therapy of Study Treatment Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.7436
NEVER	30	4 (13.3)	N.A. (8.18, N.A.)	31	3 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.35 (0.30, 6.05) 0.6931	
FORMER	158	22 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	147	25 (17.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.78 (0.44, 1.39) 0.3962	
CURRENT	21	4 (19.0)	N.A. (8.08, N.A.)	30	5 (16.7)	N.A. (7.39, N.A.)	0.93 (0.25, 3.50) 0.9125	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.0653
>=1%	101	11 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	19 (18.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.26, 1.15) 0.1074	
<1% OR INDETERMINATE	108	19 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	107	14 (13.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.29 (0.64, 2.58) 0.4718	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.0747
>=1%	101	11 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	19 (18.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.26, 1.17) 0.1160	
<1%	108	19 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	106	14 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.27 (0.63, 2.53) 0.5058	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:59

Protocol: CA209473 Page 7 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Leading to Discontinuation of Therapy of Study Treatment Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.0757
>=5%	74	8 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	72	15 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.48 (0.20, 1.13) 0.0866	
<5%	135	22 (16.3)	N.A. (N.A., N.A.)	136	18 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.17 (0.63, 2.20) 0.6172	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.0327**
>=10%	64	7 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	57	14 (24.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.40 (0.16, 0.99) 0.0391	
<10%	145	23 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	151	19 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.22 (0.66, 2.25) 0.5166	
LOCATION								0.3955
JAPAN	135	20 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	138	19 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.01 (0.54, 1.89) 0.9825	
REST OF THE WORLD	74	10 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	70	14 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.65 (0.29, 1.47) 0.3012	

DBL - Dec 2018. 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:59

Protocol: CA209473 Page 8 of 8

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment on Hazard Ratio
Excluding Progression Terms
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events Leading to Discontinuation of Therapy of Study Treatment Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.3484
PACLITAXEL	131	17 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	143	24 (16.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.71 (0.38, 1.33) 0.2820	
DOCETAXEL	78	13 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	65	9 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.22 (0.52, 2.88) 0.6435	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.6585
NO	107	12 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	119	17 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.77 (0.37, 1.61) 0.4816	
YES	102	18 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	89	16 (18.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.91 (0.46, 1.80) 0.7909	

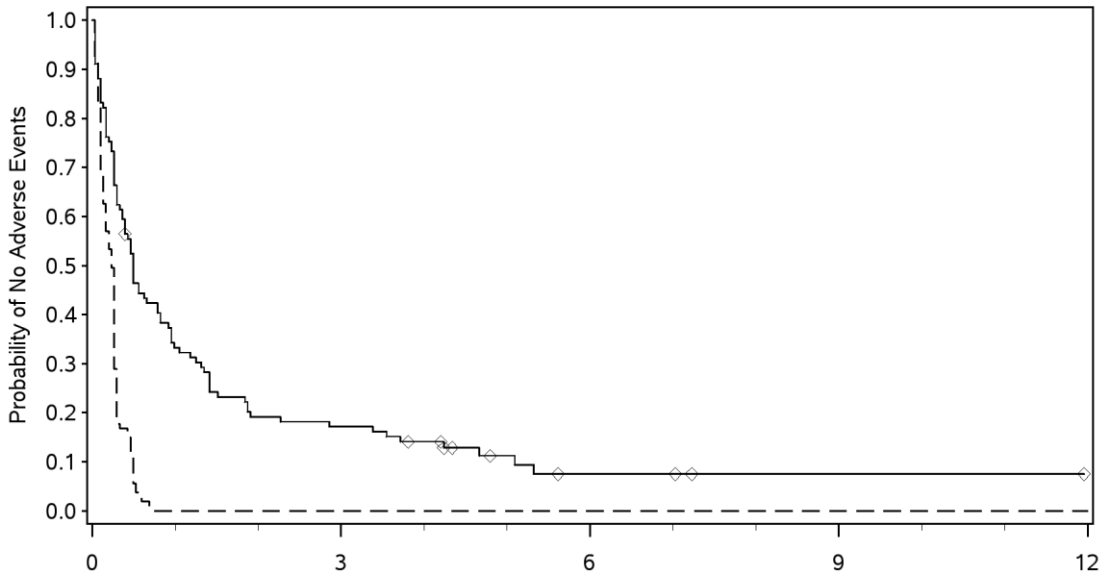
DBL - Dec 2018. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivolumab over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001.sas 22MAY2020:09:15:59

2.1.5 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Grades – Signifikante Subgruppen

Protocol: CA209473 Page 1 of 4

Figure 102.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ECOG PS score at baseline (0)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	101	17	3	1	0
Control Group Total	107	0	0	0	0

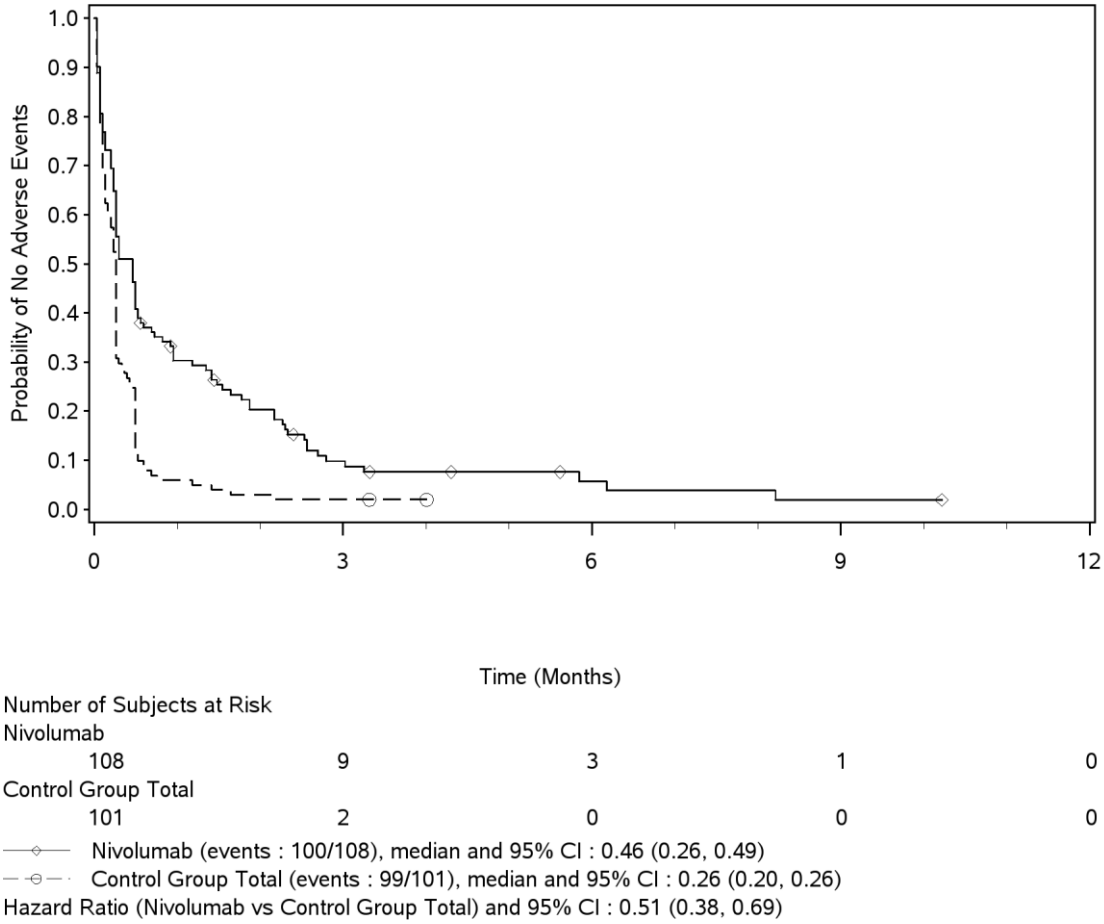
Nivolumab (events : 90/101), median and 95% CI : 0.49 (0.36, 0.79)
Control Group Total (events : 107/107), median and 95% CI : 0.23 (0.16, 0.26)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI : 0.27 (0.19, 0.39)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:19

Protocol: CA209473 Page 2 of 4

Figure 102.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ECOG PS score at baseline (1)

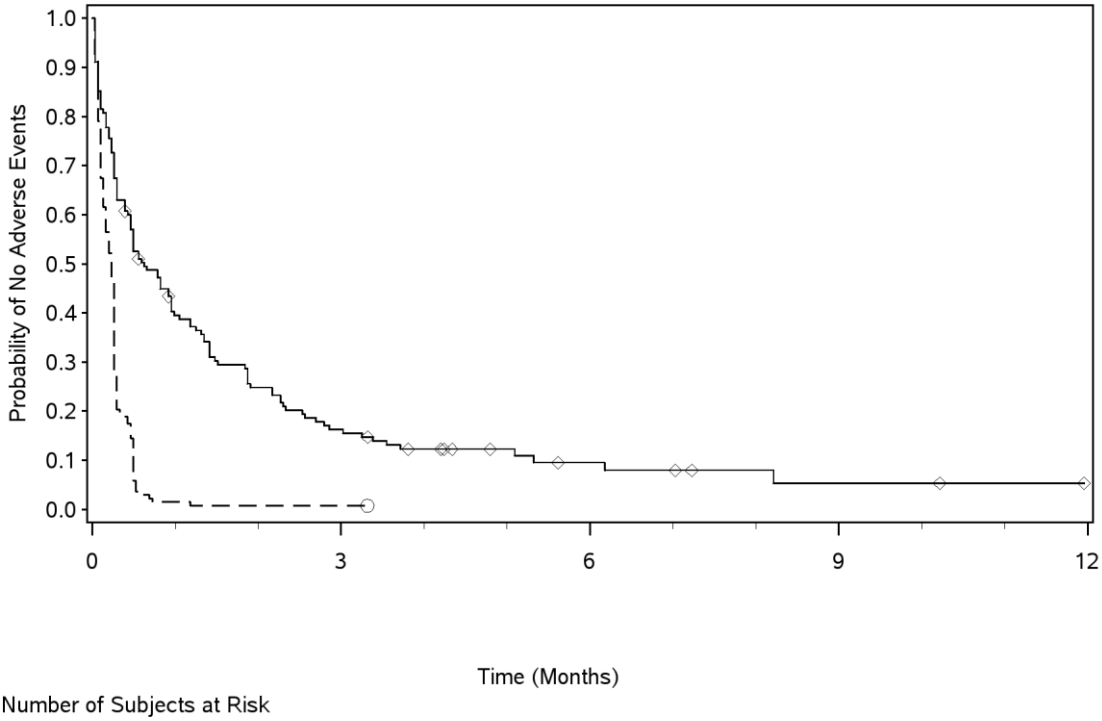


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:19

Protocol: CA209473 Page 3 of 4

Figure 102.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Location (Japan)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab				
135	21	6	2	0
Control Group Total				
138	1	0	0	0

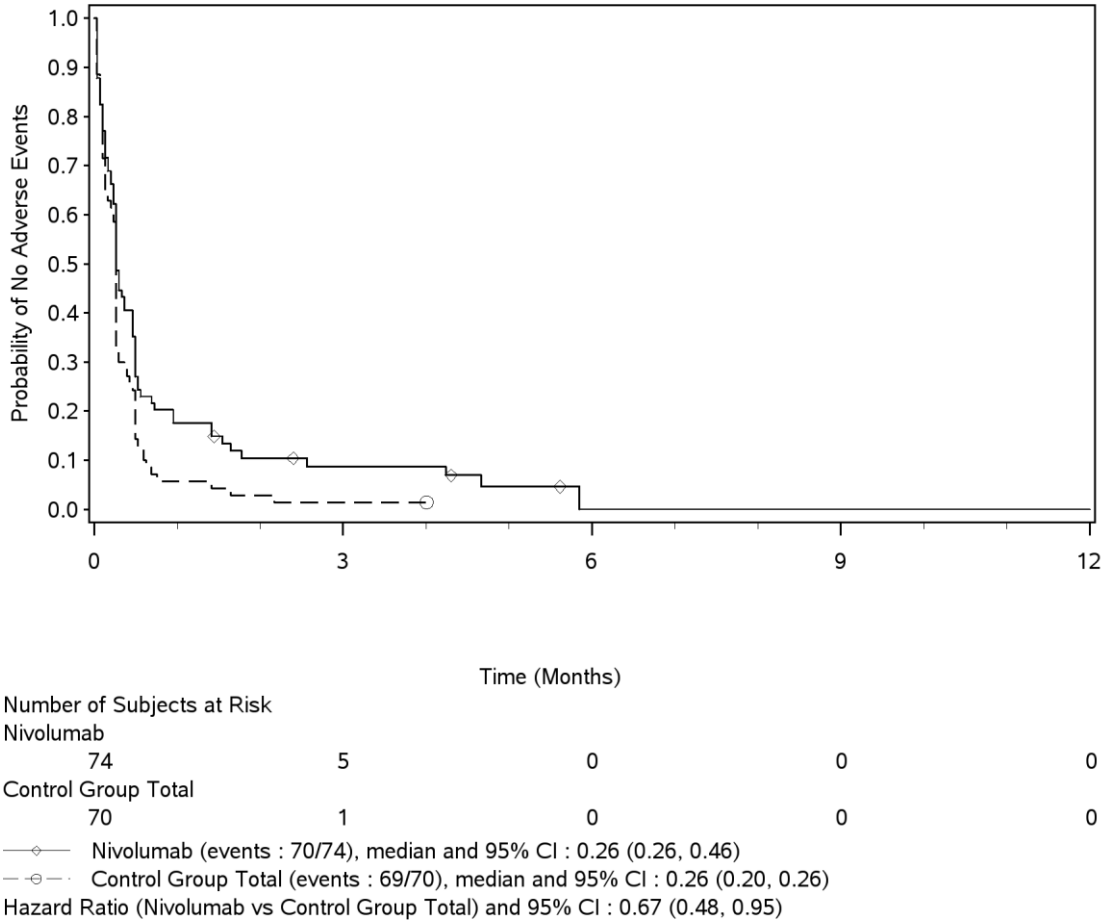
Nivolumab (events : 120/135), median and 95% CI : 0.62 (0.46, 0.95)
Control Group Total (events : 137/138), median and 95% CI : 0.23 (0.16, 0.26)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI : 0.28 (0.21, 0.38)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:19

Protocol: CA209473 Page 4 of 4

Figure 102.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Location (Rest of the World)



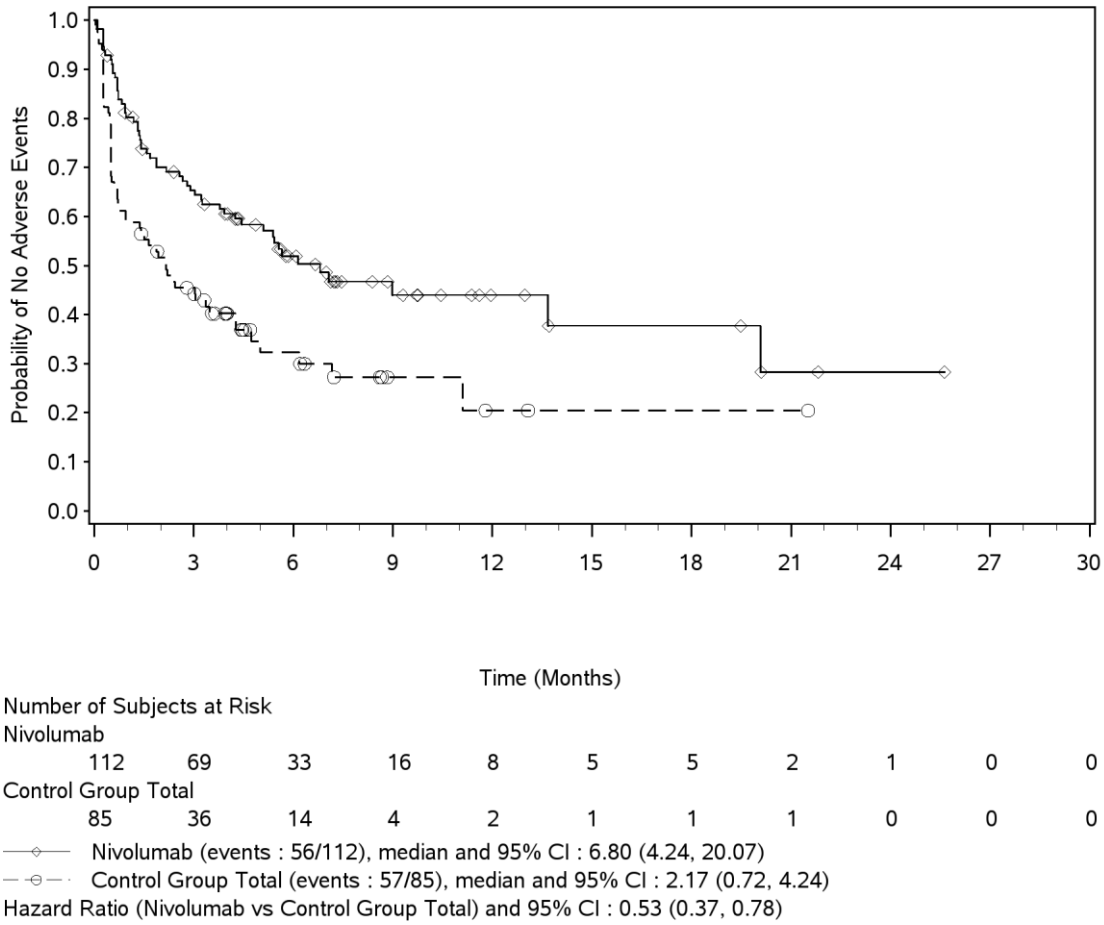
DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:19

2.1.6 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE ≥ Grad 3 – Signifikante Subgruppen

Protocol: CA209473 Page 1 of 9

Figure 102.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Age category I (<65)

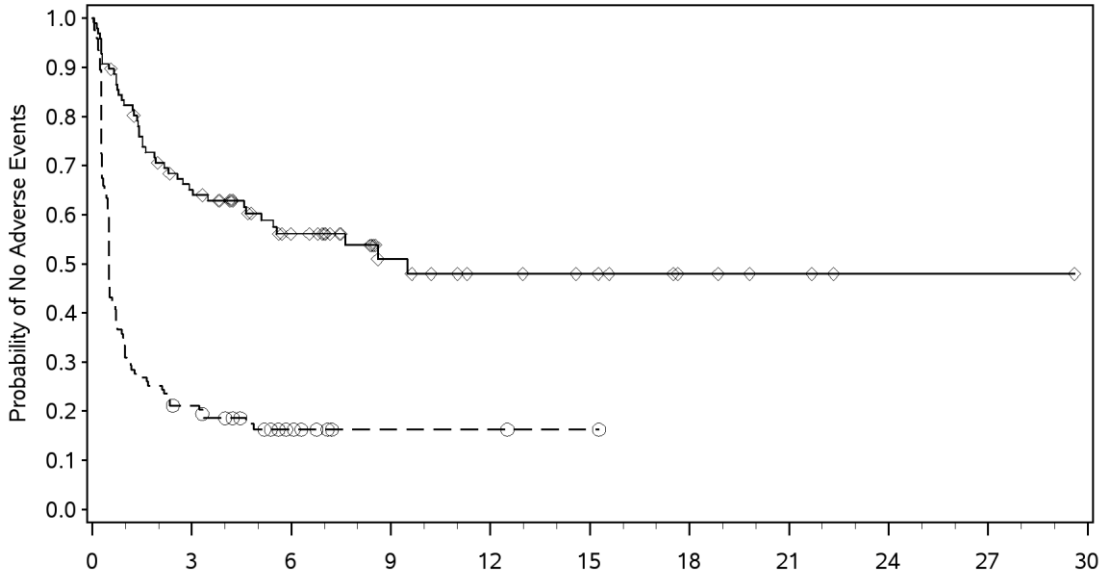


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:51

Protocol: CA209473 Page 2 of 9

Figure 102.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Age category I (>=65)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	97	59	32	17	11	9	5	3	1	1	0
Control Group Total	123	25	10	2	2	1	0	0	0	0	0

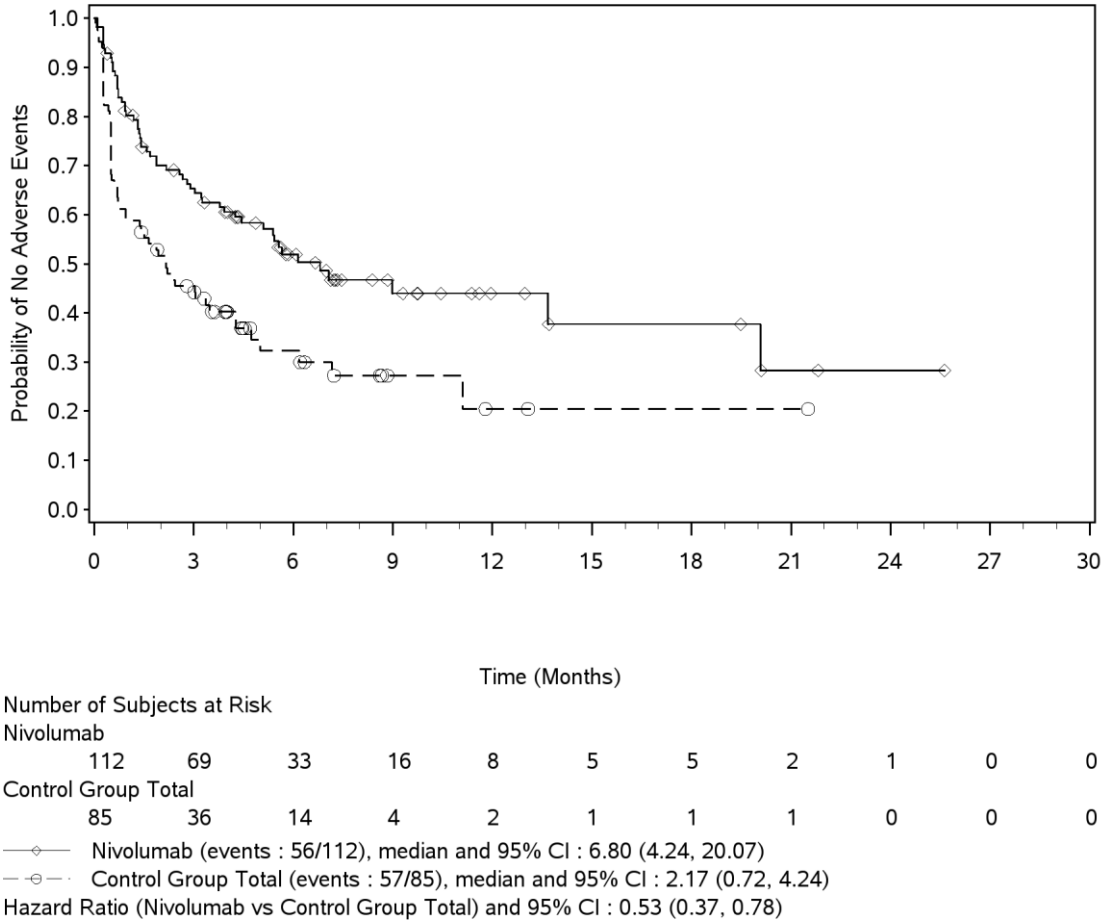
Nivolumab (events : 43/97), median and 95% CI : 9.49 (4.63, N.A.)
Control Group Total (events : 102/123), median and 95% CI : 0.49 (0.49, 0.66)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI : 0.27 (0.19, 0.40)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:51

Protocol: CA209473 Page 3 of 9

Figure 102.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Age category II (<65)

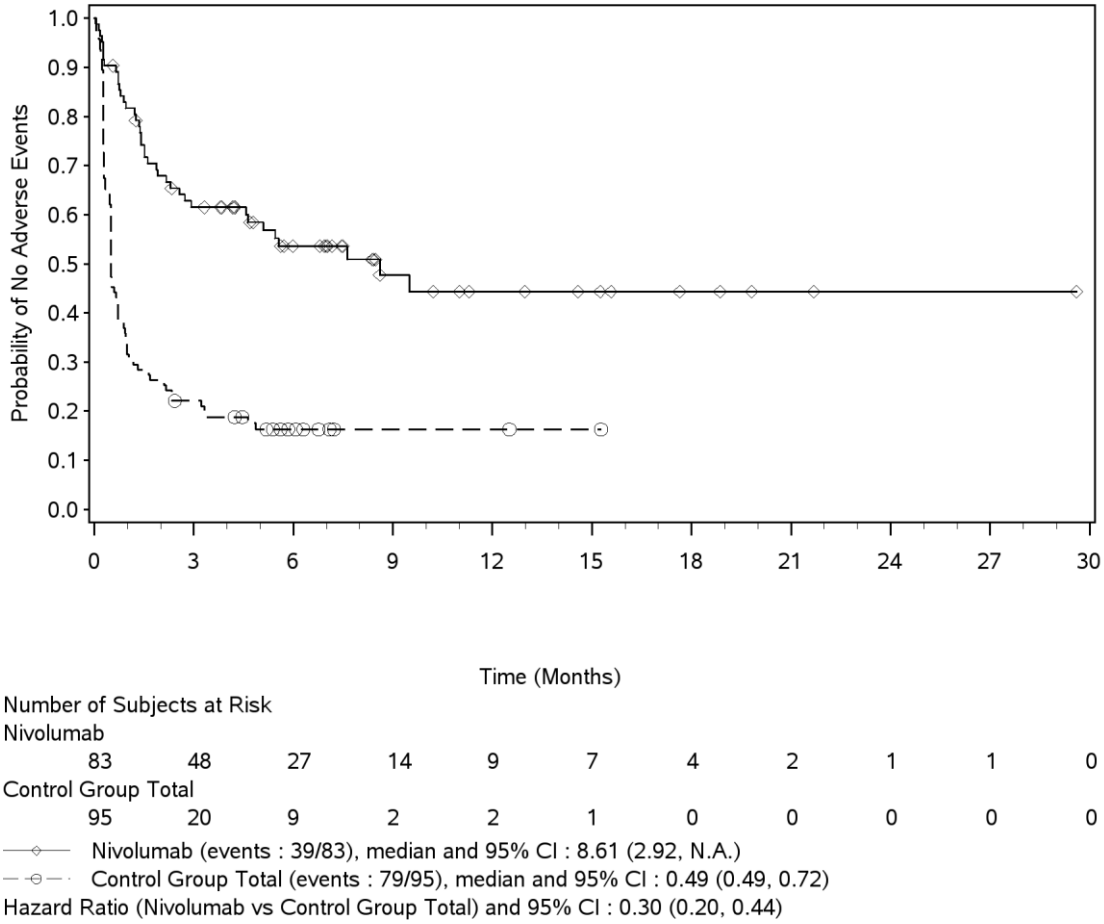


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:51

Protocol: CA209473 Page 4 of 9

Figure 102.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Age category II (65-<75)

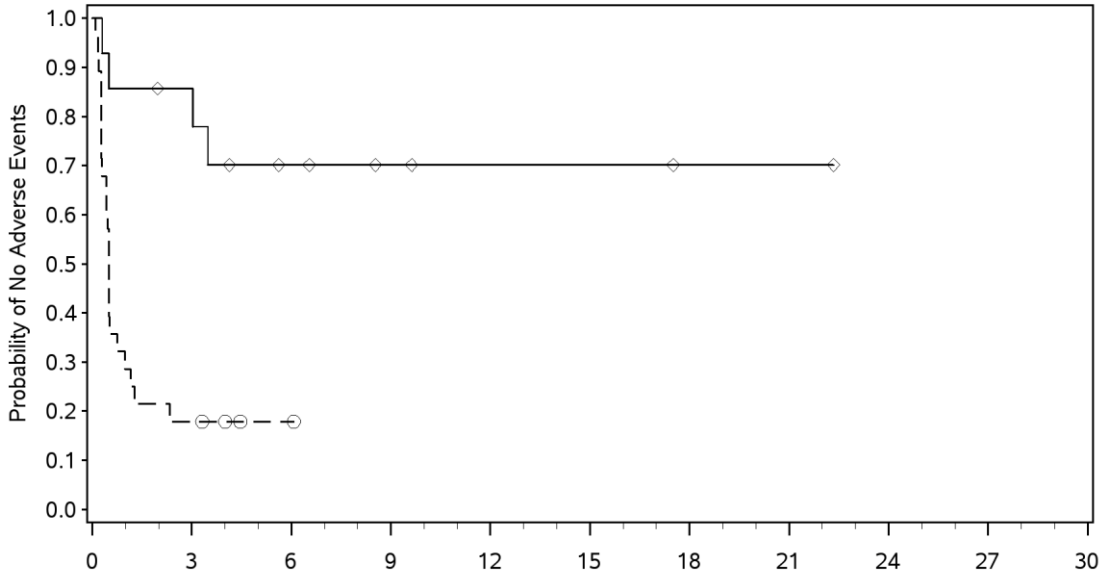


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:51

Protocol: CA209473 Page 5 of 9

Figure 102.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Age category II (>=75)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	14	11	5	3	2	2	1	1	0	0	0
Control Group Total	28	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0

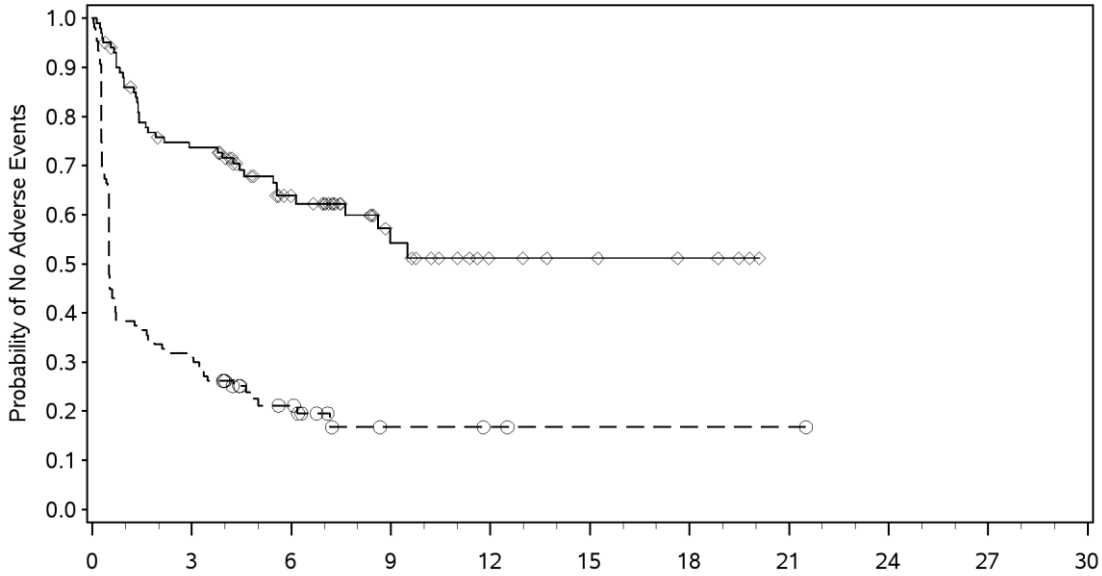
Nivolumab (events : 4/14), median and 95% CI : N.A. (3.02, N.A.)
Control Group Total (events : 23/28), median and 95% CI : 0.49 (0.30, 0.76)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI : 0.18 (0.06, 0.53)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:51

Protocol: CA209473 Page 6 of 9

Figure 102.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ECOG PS score at baseline (0)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	101	71	39	18	9	6	4	0	0	0	0
Control Group Total	107	34	15	3	2	1	1	1	0	0	0

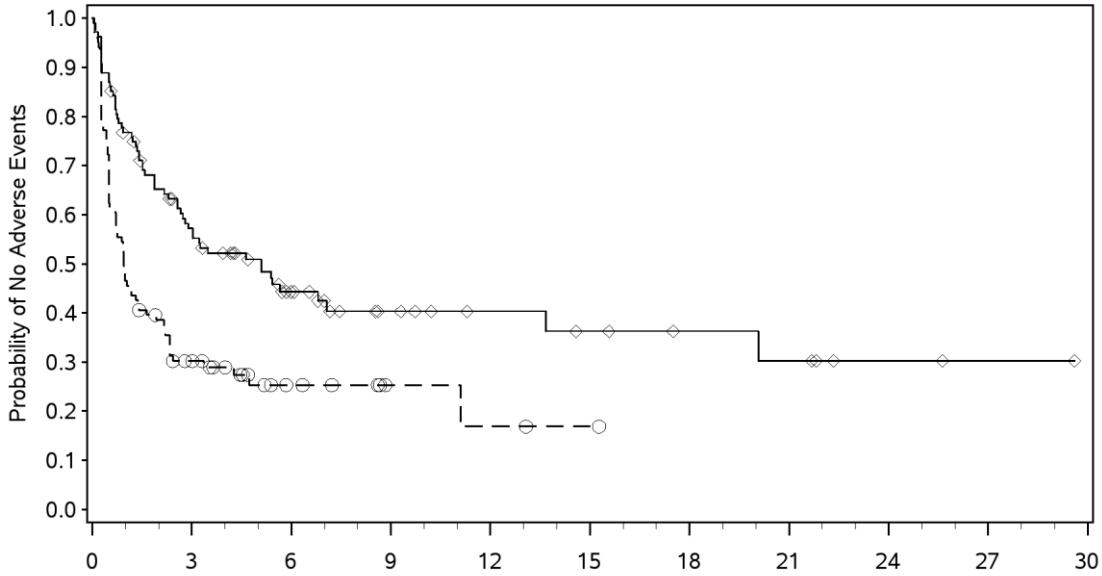
Nivolumab (events : 39/101), median and 95% CI : N.A. (7.62, N.A.)
Control Group Total (events : 85/107), median and 95% CI : 0.49 (0.49, 0.69)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI : 0.26 (0.18, 0.38)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:51

Protocol: CA209473 Page 7 of 9

Figure 102.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ECOG PS score at baseline (1)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	108	57	26	15	10	8	6	5	2	1	0
Control Group Total	101	27	9	3	2	1	0	0	0	0	0

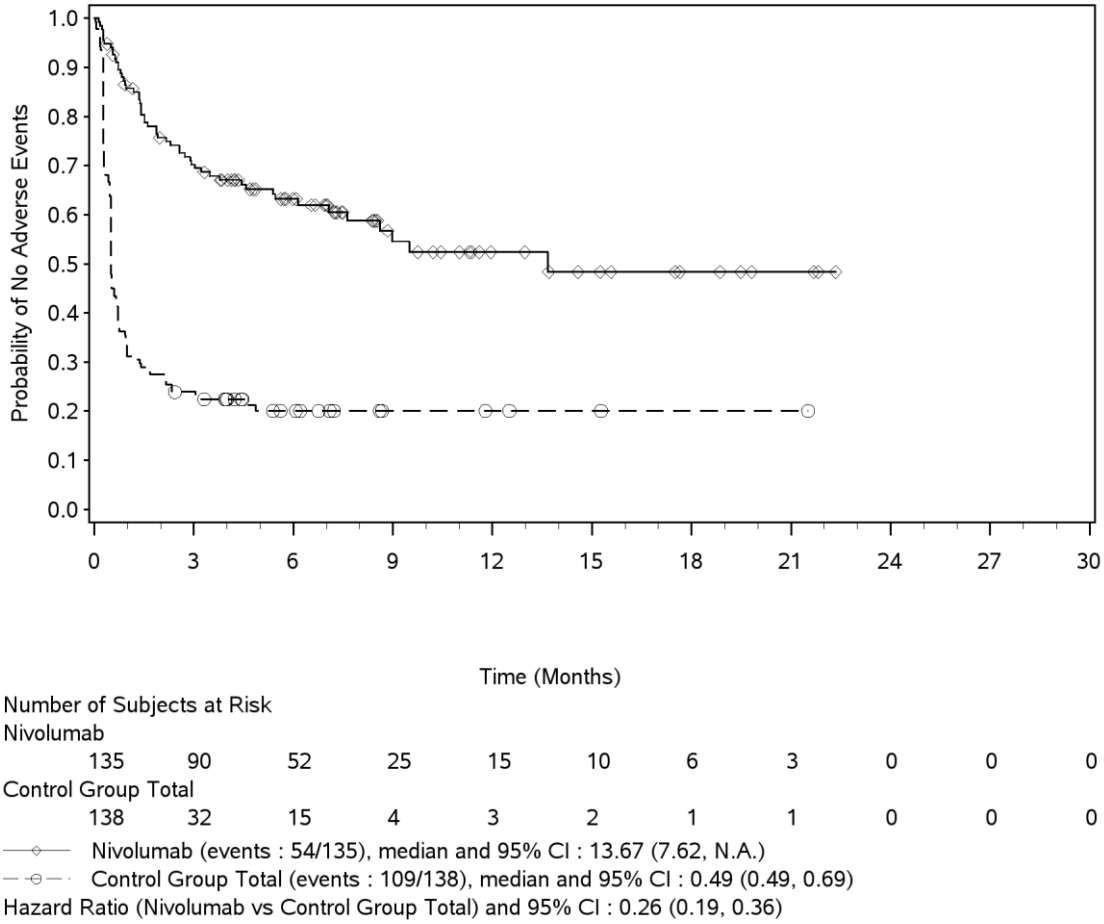
Nivolumab (events : 60/108), median and 95% CI : 5.09 (2.73, 13.67)
Control Group Total (events : 74/101), median and 95% CI : 0.95 (0.72, 1.41)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI : 0.50 (0.35, 0.70)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:51

Protocol: CA209473 Page 8 of 9

Figure 102.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Location (Japan)

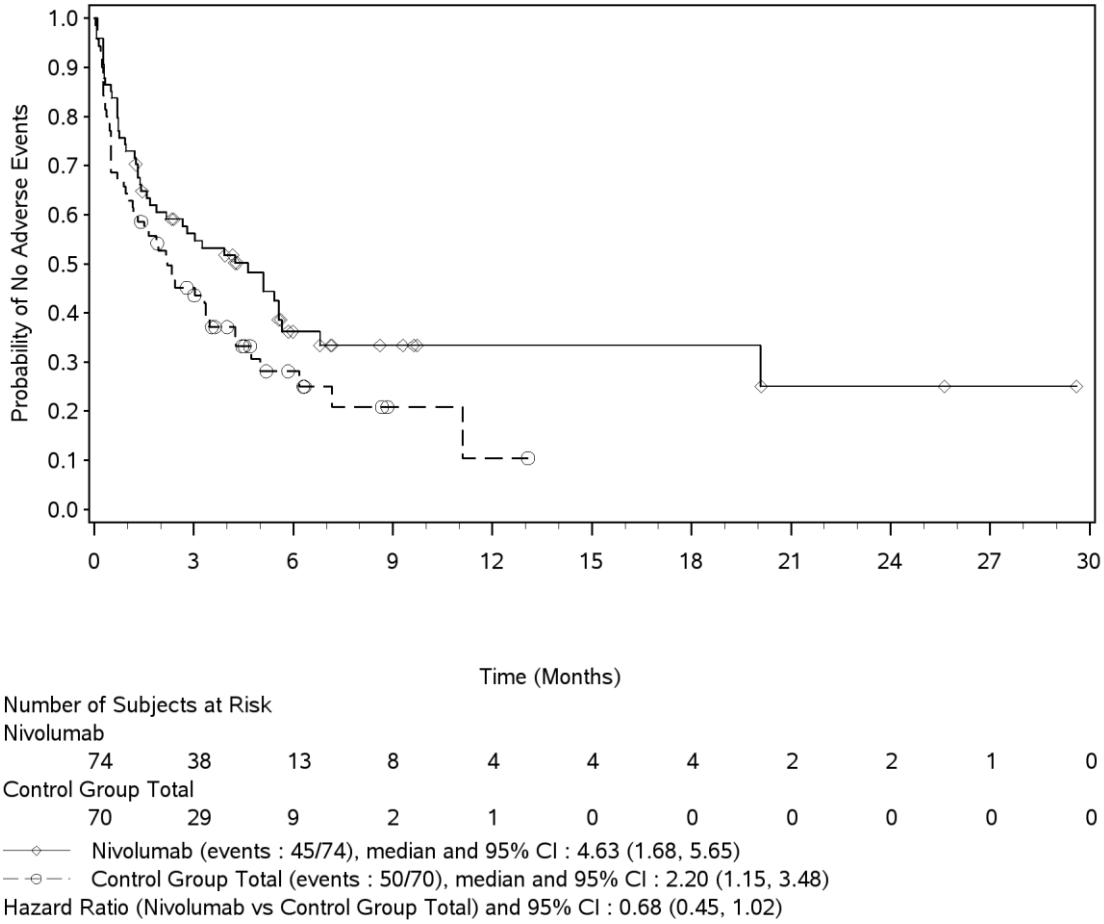


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:51

Protocol: CA209473 Page 9 of 9

Figure 102.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Location (Rest of the World)



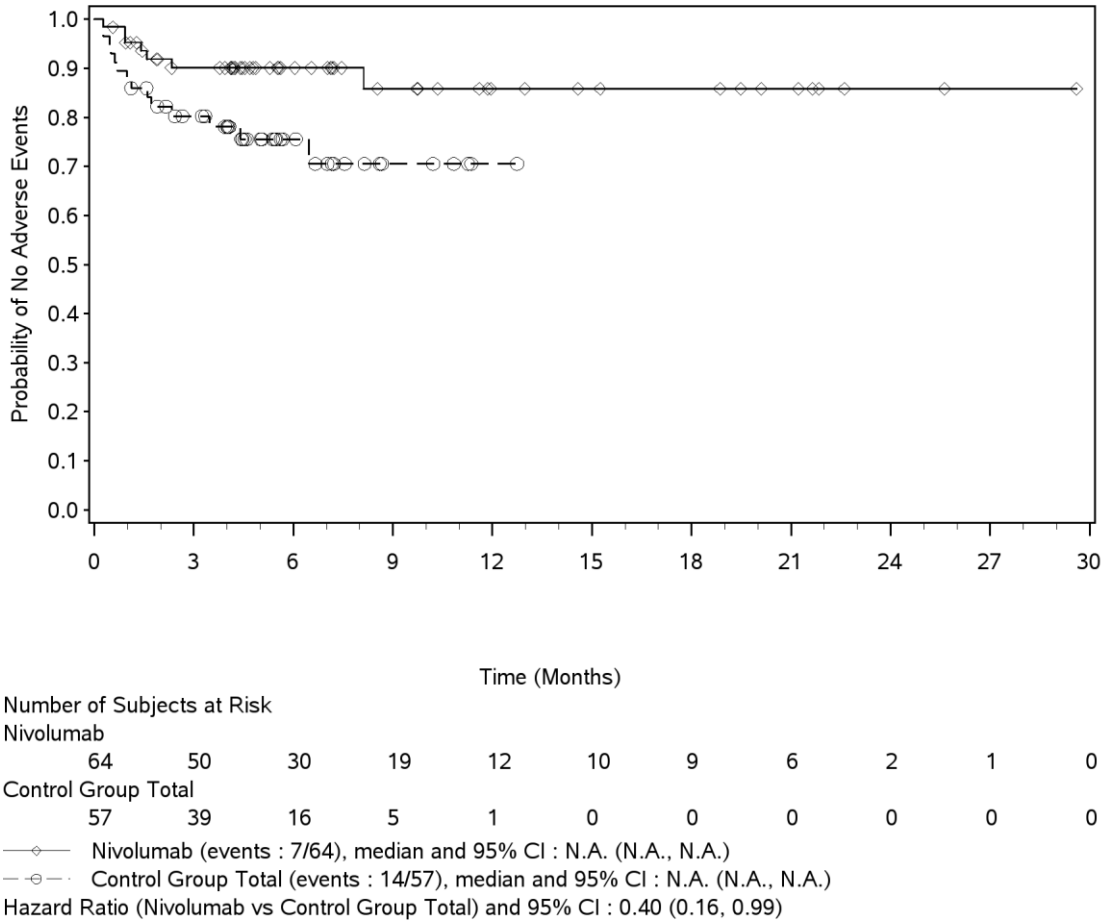
DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:05:51

2.1.7 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE – Signifikante Subgruppen

Protocol: CA209473 Page 1 of 2

Figure 102.5:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PDL1 expression (test results) 10% cut-off (>=10%)

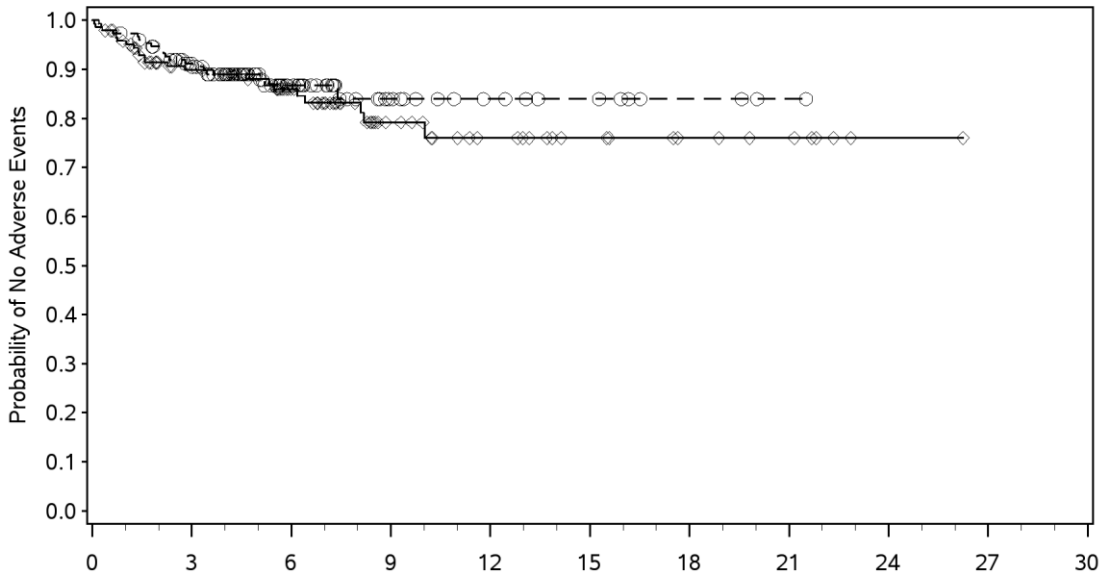


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using an unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:06:12

Protocol: CA209473 Page 2 of 2

Figure 102.5:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment - Excluding Progression Terms - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PDL1 expression (test results) 10% cut-off (<10%)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	145	112	62	28	18	12	8	6	1	0	0
Control Group Total	151	125	60	17	10	7	3	1	0	0	0

Nivolumab (events : 23/145), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 19/151), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI : 1.22 (0.66, 2.25)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:06:12

2.2 Verträglichkeit nach SOC/PT

2.2.1 Zeitadjustierte Auswertung zu UE auf SOC/PT-Ebene

Protocol: CA209473 Page 1 of 10

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	209	190 (90.9)	19 (9.1)	0.46 (0.30, 0.53)	208	206 (99.0)	2 (1.0)	0.26 (0.20, 0.26)	0.39 (0.31, 0.49)	<0.0001
GASTROINTESTINAL DISORDERS	209	116 (55.5)	93 (44.5)	5.32 (3.09, 7.20)	208	128 (61.5)	80 (38.5)	1.97 (1.08, 2.89)	0.75 (0.58, 0.97)	0.0291
DIARRHOEA	209	40 (19.1)	169 (80.9)	N.A. (19.58, N.A.)	208	38 (18.3)	170 (81.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.98 (0.63, 1.54)	0.9470
CONSTIPATION	209	37 (17.7)	172 (82.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	40 (19.2)	168 (80.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.86 (0.55, 1.36)	0.5236
NAUSEA	209	23 (11.0)	186 (89.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	42 (20.2)	166 (79.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.30, 0.82)	0.0056
ABDOMINAL PAIN	209	14 (6.7)	195 (93.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	11 (5.3)	197 (94.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.24 (0.56, 2.75)	0.5877
DYSPHAGIA	209	14 (6.7)	195 (93.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	5 (2.4)	203 (97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.24 (0.78, 6.40)	0.1228

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.

(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:40

Protocol: CA209473 Page 2 of 10

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	P-value (3)
VOMITING	209	13 (6.2)	196 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	19 (9.1)	189 (90.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.64 (0.31, 1.29)	0.2087
STOMATITIS	209	9 (4.3)	200 (95.7)	N.A. (N.A., N.A.)	208	26 (12.5)	182 (87.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.15, 0.68)	0.0018
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	209	86 (41.1)	123 (58.9)	12.06 (7.06, N.A.)	208	138 (66.3)	70 (33.7)	1.41 (1.02, 2.46)	0.46 (0.35, 0.60)	<0.0001
PYREXIA	209	35 (16.7)	174 (83.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	42 (20.2)	166 (79.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.84 (0.53, 1.32)	0.4412
FATIGUE	209	20 (9.6)	189 (90.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	53 (25.5)	155 (74.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.17, 0.49)	<0.0001
CHEST PAIN	209	14 (6.7)	195 (93.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	5 (2.4)	203 (97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.66 (0.95, 7.46)	0.0516
MALAISE	209	13 (6.2)	196 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	50 (24.0)	158 (76.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.13, 0.43)	<0.0001

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:40

Protocol: CA209473 Page 3 of 10

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Patients with Event n (%)	Censored Patients n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	P-value (3)
OEDEMA PERIPHERAL	209	7 (3.3)	202 (96.7)	N.A. (N.A., N.A.)	208	10 (4.8)	198 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.61 (0.23, 1.62)	0.3156
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	209	84 (40.2)	125 (59.8)	17.51 (8.08, N.A.)	208	100 (48.1)	108 (51.9)	7.33 (2.56, N.A.)	0.69 (0.51, 0.92)	0.0123
DECREASED APPETITE	209	44 (21.1)	165 (78.9)	N.A. (N.A., N.A.)	208	72 (34.6)	136 (65.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.53 (0.37, 0.78)	0.0009
HYPERCALCAEMIA	209	14 (6.7)	195 (93.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	9 (4.3)	199 (95.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.54 (0.67, 3.56)	0.3085
HYPOKALAEMIA	209	10 (4.8)	199 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	5 (2.4)	203 (97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.68 (0.57, 4.99)	0.3435
HYPONATRAEMIA	209	5 (2.4)	204 (97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	12 (5.8)	196 (94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.15, 1.20)	0.0971
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	209	82 (39.2)	127 (60.8)	11.76 (6.47, N.A.)	208	83 (39.9)	125 (60.1)	9.66 (7.33, N.A.)	0.92 (0.68, 1.25)	0.5965

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:40

Protocol: CA209473 Page 4 of 10

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
COUGH	209	34 (16.3)	175 (83.7)	N.A. (N.A., N.A.)	208	26 (12.5)	182 (87.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.20 (0.72, 2.02)	0.4800
DYSPNOEA	209	15 (7.2)	194 (92.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	12 (5.8)	196 (94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.15 (0.53, 2.51)	0.7195
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	209	10 (4.8)	199 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	6 (2.9)	202 (97.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.78 (0.65, 4.90)	0.2589
PRODUCTIVE COUGH	209	10 (4.8)	199 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	9 (4.3)	199 (95.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.94 (0.37, 2.36)	0.8877
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	209	80 (38.3)	129 (61.7)	11.27 (7.85, N.A.)	208	135 (64.9)	73 (35.1)	0.72 (0.72, 0.95)	0.34 (0.25, 0.45)	<0.0001
RASH	209	27 (12.9)	182 (87.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	38 (18.3)	170 (81.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.70 (0.43, 1.15)	0.1553
PRURITUS	209	25 (12.0)	184 (88.0)	N.A. (21.42, N.A.)	208	15 (7.2)	193 (92.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.56 (0.82, 2.98)	0.1715

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:40

Protocol: CA209473 Page 5 of 10

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
DRY SKIN	209	12 (5.7)	197 (94.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	7 (3.4)	201 (96.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.71 (0.67, 4.36)	0.2561
ALOPECIA	209	5 (2.4)	204 (97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	100 (48.1)	108 (51.9)	N.A. (0.95, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.07)	<0.0001
INFECTIONS AND INFESTATIONS	209	74 (35.4)	135 (64.6)	9.89 (8.21, N.A.)	208	94 (45.2)	114 (54.8)	6.37 (5.09, 9.99)	0.69 (0.50, 0.94)	0.0173
PNEUMONIA	209	18 (8.6)	191 (91.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	29 (13.9)	179 (86.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.57 (0.31, 1.04)	0.0634
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	209	16 (7.7)	193 (92.3)	N.A. (19.75, N.A.)	208	12 (5.8)	196 (94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.05 (0.48, 2.27)	0.9101
NASOPHARYNGITIS	209	13 (6.2)	196 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	9 (4.3)	199 (95.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.40 (0.59, 3.30)	0.4358
LUNG INFECTION	209	6 (2.9)	203 (97.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	13 (6.3)	195 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.18, 1.23)	0.1153

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:40

Protocol: CA209473 Page 6 of 10

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
INVESTIGATIONS	209	60 (28.7)	149 (71.3)	N.A. (10.84, N.A.)	208	124 (59.6)	84 (40.4)	0.95 (0.59, 2.76)	0.31 (0.22, 0.42)	<0.0001
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	209	14 (6.7)	195 (93.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	7 (3.4)	201 (96.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.75 (0.70, 4.38)	0.2236
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	209	13 (6.2)	196 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	7 (3.4)	201 (96.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.74 (0.69, 4.36)	0.2355
WEIGHT DECREASED	209	12 (5.7)	197 (94.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	11 (5.3)	197 (94.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.02 (0.45, 2.32)	0.9569
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	209	8 (3.8)	201 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	21 (10.1)	187 (89.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.15, 0.77)	0.0070
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	209	4 (1.9)	205 (98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	77 (37.0)	131 (63.0)	N.A. (9.46, N.A.)	0.04 (0.01, 0.10)	<0.0001

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:40

Protocol: CA209473 Page 7 of 10

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	209	4 (1.9)	205 (98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	72 (34.6)	136 (65.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (0.02, 0.12)	<0.0001
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	209	38 (18.2)	171 (81.8)	22.57 (15.31, 22.57)	208	59 (28.4)	149 (71.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.33, 0.77)	0.0013
ARTHRALGIA	209	11 (5.3)	198 (94.7)	22.57 (22.57, N.A.)	208	27 (13.0)	181 (87.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.15, 0.67)	0.0015
MYALGIA	209	6 (2.9)	203 (97.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	22 (10.6)	186 (89.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.27 (0.11, 0.66)	0.0021
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	209	35 (16.7)	174 (83.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	104 (50.0)	104 (50.0)	4.40 (2.10, N.A.)	0.23 (0.16, 0.34)	<0.0001
ANAEMIA	209	28 (13.4)	181 (86.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	61 (29.3)	147 (70.7)	N.A. (11.17, N.A.)	0.39 (0.25, 0.62)	<0.0001
FEBRILE NEUTROPENIA	209	2 (1.0)	207 (99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	23 (11.1)	185 (88.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.02, 0.35)	<0.0001

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:40

Protocol: CA209473 Page 8 of 10

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
NEUTROPENIA	209	1 (0.5)	208 (99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	40 (19.2)	168 (80.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.17)	<0.0001
LEUKOPENIA	209	0	209 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	19 (9.1)	189 (90.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	<0.0001
ENDOCRINE DISORDERS	209	27 (12.9)	182 (87.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	4 (1.9)	204 (98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	6.48 (2.26, 18.58)	<0.0001
HYPOTHYROIDISM	209	21 (10.0)	188 (90.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	3 (1.4)	205 (98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.46 (1.92, 21.76)	0.0006
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	209	27 (12.9)	182 (87.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	107 (51.4)	101 (48.6)	3.48 (2.17, 14.29)	0.18 (0.12, 0.28)	<0.0001
DYSGEUSIA	209	5 (2.4)	204 (97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	14 (6.7)	194 (93.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.12, 0.94)	0.0296
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	209	1 (0.5)	208 (99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	46 (22.1)	162 (77.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.13)	<0.0001

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:40

Protocol: CA209473 Page 9 of 10

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
NEUROPATHY PERIPHERAL	209	0	209 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	23 (11.1)	185 (88.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	<0.0001
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	209	22 (10.5)	187 (89.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	10 (4.8)	198 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.03 (0.96, 4.32)	0.0600
PSYCHIATRIC DISORDERS	209	20 (9.6)	189 (90.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	23 (11.1)	185 (88.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.88 (0.48, 1.60)	0.6683
INSOMNIA	209	12 (5.7)	197 (94.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	14 (6.7)	194 (93.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.88 (0.40, 1.90)	0.7346
RENAL AND URINARY DISORDERS	209	18 (8.6)	191 (91.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	7 (3.4)	201 (96.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.45 (1.01, 5.93)	0.0392
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	209	15 (7.2)	194 (92.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	9 (4.3)	199 (95.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.76 (0.77, 4.02)	0.1771

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:40

Protocol: CA209473 Page 10 of 10

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
VASCULAR DISORDERS	209	14 (6.7)	195 (93.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	17 (8.2)	191 (91.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.84 (0.41, 1.70)	0.6265
HEPATOBILIARY DISORDERS	209	12 (5.7)	197 (94.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	2 (1.0)	206 (99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	5.72 (1.28, 25.71)	0.0102
EYE DISORDERS	209	8 (3.8)	201 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	12 (5.8)	196 (94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.60 (0.24, 1.49)	0.2694

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:40

2.2.2 Zeitadjustierte Auswertung zu UE ≥ Grad 3 auf SOC/PT-Ebene

Protocol: CA209473 Page 1 of 3

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	209	101 (48.3)	108 (51.7)	7.62 (5.09, 20.07)	208	159 (76.4)	49 (23.6)	0.71 (0.49, 0.99)	0.37 (0.29, 0.48)	<0.0001
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	209	36 (17.2)	173 (82.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	38 (18.3)	170 (81.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.91 (0.58, 1.44)	0.6943
DECREASED APPETITE	209	5 (2.4)	204 (97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	12 (5.8)	196 (94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.15, 1.19)	0.0913
HYPONATRAEMIA	209	3 (1.4)	206 (98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	11 (5.3)	197 (94.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.08, 1.00)	0.0366
INVESTIGATIONS	209	25 (12.0)	184 (88.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	79 (38.0)	129 (62.0)	N.A. (7.39, N.A.)	0.23 (0.15, 0.36)	<0.0001
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	209	5 (2.4)	204 (97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	15 (7.2)	193 (92.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.11, 0.83)	0.0143
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	209	1 (0.5)	208 (99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	59 (28.4)	149 (71.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.01 (<0.01, 0.10)	<0.0001

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:56

Protocol: CA209473 Page 2 of 3

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	209	1 (0.5)	208 (99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	46 (22.1)	162 (77.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.14)	<0.0001
INFECTIONS AND INFESTATIONS	209	23 (11.0)	186 (89.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	33 (15.9)	175 (84.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.38, 1.12)	0.1191
PNEUMONIA	209	8 (3.8)	201 (96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	17 (8.2)	191 (91.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.19, 1.05)	0.0578
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	209	22 (10.5)	187 (89.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	70 (33.7)	138 (66.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.15, 0.40)	<0.0001
ANAEMIA	209	19 (9.1)	190 (90.9)	N.A. (N.A., N.A.)	208	24 (11.5)	184 (88.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.74 (0.40, 1.36)	0.3328
FEBRILE NEUTROPENIA	209	2 (1.0)	207 (99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	23 (11.1)	185 (88.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.02, 0.35)	<0.0001
LEUKOPENIA	209	0	209 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	15 (7.2)	193 (92.8)	N.A. (18.20, N.A.)	N.M.E.	<0.0001

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:56

Protocol: CA209473 Page 3 of 3

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
NEUTROPENIA	209	0	209 (100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	29 (13.9)	179 (86.1)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E.	<0.0001
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	209	21 (10.0)	188 (90.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	22 (10.6)	186 (89.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.82 (0.44, 1.51)	0.5207
GASTROINTESTINAL DISORDERS	209	17 (8.1)	192 (91.9)	N.A. (N.A., N.A.)	208	17 (8.2)	191 (91.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.91 (0.46, 1.78)	0.7736
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	209	9 (4.3)	200 (95.7)	N.A. (N.A., N.A.)	208	13 (6.3)	195 (93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.63 (0.27, 1.48)	0.2865

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/rog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:20:56

2.2.3 Zeitadjustierte Auswertung zu SUE auf SOC/PT-Ebene

Protocol: CA209473 Page 1 of 2

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	209	80 (38.3)	129 (61.7)	20.34 (7.62, N.A.)	208	88 (42.3)	120 (57.7)	11.10 (6.93, N.A.)	0.80 (0.59, 1.08)	0.1445
INFECTIONS AND INFESTATIONS	209	25 (12.0)	184 (88.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	34 (16.3)	174 (83.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.65 (0.39, 1.11)	0.1103
PNEUMONIA	209	11 (5.3)	198 (94.7)	N.A. (N.A., N.A.)	208	20 (9.6)	188 (90.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.23, 1.04)	0.0577
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	209	25 (12.0)	184 (88.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	22 (10.6)	186 (89.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.09 (0.61, 1.94)	0.7692
GASTROINTESTINAL DISORDERS	209	15 (7.2)	194 (92.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	14 (6.7)	194 (93.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.97 (0.47, 2.03)	0.9425
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	209	12 (5.7)	197 (94.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	11 (5.3)	197 (94.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.08 (0.48, 2.46)	0.8476

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:21:00

Protocol: CA209473 Page 2 of 2

Time-Adjusted Analyses of Adverse Events for
Serious Adverse Events
by SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	209	10 (4.8)	199 (95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	7 (3.4)	201 (96.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.42 (0.54, 3.74)	0.4733
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	209	4 (1.9)	205 (98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	19 (9.1)	189 (90.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.07, 0.59)	0.0013
FEBRILE NEUTROPENIA	209	2 (1.0)	207 (99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	17 (8.2)	191 (91.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.03, 0.48)	0.0004

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
If there are no patients with events in Nivo or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e.
(1) KME of median time to first AE
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-taesocpthr-ono24_fa01-ebr2001.sas 03JUN2020:13:21:00

2.2.4 Therapieabbruch wegen UE auf SOC/PT-Ebene

Protocol: CA209473 Page 1 of 4

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment Summary
by Worst CTC Grade (Any Grade, Grade 3-4, Grade 5)
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%)	Nivolumab N = 209			Control Group Total N = 208		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	31 (14.8)	10 (4.8)	9 (4.3)	33 (15.9)	20 (9.6)	6 (2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (6.7)	2 (1.0)	4 (1.9)	7 (3.4)	4 (1.9)	0
Interstitial lung disease	6 (2.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	0
Pneumonitis	5 (2.4)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0
Pneumothorax	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Tracheal fistula	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Dyspnoea	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Pleural effusion	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Pneumonia aspiration	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Gastrointestinal disorders	5 (2.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	0
Dysphagia	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0
Diarrhoea	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Oesophageal disorder	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Endocrine disorders	3 (1.4)	1 (0.5)	0	0	0	0
Hypothyroidism	2 (1.0)	0	0	0	0	0
Adrenocorticotropic hormone deficiency	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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-ebr2001.sas 19MAY2020:14:52:55

Protocol: CA209473 Page 2 of 4

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment Summary
by Worst CTC Grade (Any Grade, Grade 3-4, Grade 5)
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%)	Nivolumab N = 209			Control Group Total N = 208		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
General disorders and administration site conditions	2 (1.0)	0	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	2 (1.0)
Pyrexia	1 (0.5)	0	0	0	0	0
Sudden death	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
Disease progression	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
Fatigue	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Hepatobiliary disorders	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Hepatitis acute	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Infections and infestations	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (3.8)	5 (2.4)	3 (1.4)
Lung infection	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Pneumonia	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.0)
Infectious pleural effusion	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
Sepsis	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
Hypercalcaemia	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Cachexia	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Hyponatraemia	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Hypophagia	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Malignant neoplasm progression	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Cancer pain	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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-ebr2001.sas 19MAY2020:14:52:55

Protocol: CA209473 Page 3 of 4

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment Summary
by Worst CTC Grade (Any Grade, Grade 3-4, Grade 5)
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%)	Nivolumab N = 209			Control Group Total N = 208		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
Tumour haemorrhage	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Stevens-Johnson syndrome	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Unassigned	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Unassigned	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Neutropenia	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Cardiac disorders	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Pericarditis	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Investigations	0	0	0	3 (1.4)	3 (1.4)	0
Neutrophil count decreased	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
Weight decreased	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	4 (1.9)	2 (1.0)	0
Arthralgia	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Fistula	0	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0
Muscular weakness	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Nervous system disorders	0	0	0	5 (2.4)	3 (1.4)	0
Neuropathy peripheral	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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-ebr2001.sas 19MAY2020:14:52:55

Protocol: CA209473 Page 4 of 4

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment Summary
by Worst CTC Grade (Any Grade, Grade 3-4, Grade 5)
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

System Organ Class (%)	Nivolumab N = 209			Control Group Total N = 208		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
Neurotoxicity	0	0	0	1 (0.5)	0	0
Peripheral motor neuropathy	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Peripheral sensory neuropathy	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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-ebr2001.sas 19MAY2020:14:52:55

2.2.5 Subgruppenanalysen zu UE auf SOC/PT-Ebene

Protocol: CA209473 Page 1 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	116 (55.5)	5.32 (3.09, 7.20)	208	128 (61.5)	1.97 (1.08, 2.89)	0.74 (0.58, 0.95) 0.0210	
AGE CATEGORY I								0.6571
<65	112	62 (55.4)	5.49 (2.30, 7.20)	85	55 (64.7)	1.64 (0.72, 3.52)	0.69 (0.48, 1.00) 0.0487	
>=65	97	54 (55.7)	4.67 (2.56, 10.02)	123	73 (59.3)	2.23 (1.05, 3.78)	0.78 (0.55, 1.11) 0.1642	
AGE CATEGORY II								0.6701
<65	112	62 (55.4)	5.49 (2.30, 7.20)	85	55 (64.7)	1.64 (0.72, 3.52)	0.69 (0.48, 1.00) 0.0487	
65-<75	83	47 (56.6)	4.17 (2.33, 10.02)	95	56 (58.9)	2.23 (0.99, 6.34)	0.83 (0.56, 1.22) 0.3452	
>=75	14	7 (50.0)	19.58 (0.30, 19.58)	28	17 (60.7)	2.14 (0.46, N.A.)	0.55 (0.22, 1.41) 0.2070	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 2 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9862
MALE	178	98 (55.1)	5.49 (3.35, 7.20)	184	113 (61.4)	2.14 (1.18, 2.89)	0.74 (0.56, 0.97) 0.0294	
FEMALE	31	18 (58.1)	3.48 (1.02, 19.58)	24	15 (62.5)	1.15 (0.26, N.A.)	0.73 (0.36, 1.46) 0.3658	
RACE								0.5439
ASIAN	200	111 (55.5)	5.49 (3.09, 7.20)	200	122 (61.0)	2.14 (1.18, 2.99)	0.75 (0.58, 0.97) 0.0298	
WHITE	9	5 (55.6)	4.67 (0.07, N.A.)	8	6 (75.0)	0.26 (0.03, N.A.)	0.57 (0.17, 1.91) 0.3747	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.8826
0	101	51 (50.5)	6.41 (4.17, 10.02)	107	60 (56.1)	2.99 (1.54, N.A.)	0.74 (0.51, 1.08) 0.1172	
1	108	65 (60.2)	3.35 (2.10, 5.65)	101	68 (67.3)	1.22 (0.66, 2.23)	0.73 (0.52, 1.02) 0.0672	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 3 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.6654
CERVICAL ESOPHAGUS	5	5 (100.0)	1.41 (0.10, 4.99)	7	5 (71.4)	1.41 (0.07, N.A.)	1.05 (0.30, 3.69) 0.9388	
THORACIC ESOPHAGUS	84	53 (63.1)	2.27 (1.41, 5.32)	93	57 (61.3)	1.94 (0.72, 6.24)	0.95 (0.65, 1.38) 0.8041	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.0121**
<=1	85	40 (47.1)	8.57 (5.49, N.A.)	86	56 (65.1)	2.20 (0.72, 3.35)	0.50 (0.34, 0.76) 0.0009	
>=2	124	76 (61.3)	2.56 (1.84, 5.65)	121	71 (58.7)	1.87 (1.05, 6.34)	0.98 (0.71, 1.35) 0.8982	
LYMPH NODE METASTASIS								0.1299
NO	51	25 (49.0)	10.02 (2.30, N.A.)	45	31 (68.9)	1.94 (0.46, 3.22)	0.54 (0.32, 0.91) 0.0196	
YES	158	91 (57.6)	4.99 (3.02, 7.13)	163	97 (59.5)	2.14 (1.08, 3.61)	0.83 (0.62, 1.10) 0.1991	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 4 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.1691
NO	152	81 (53.3)	6.41 (4.67, 8.57)	155	94 (60.6)	2.27 (1.08, 3.52)	0.67 (0.50, 0.90) 0.0087	
YES	57	35 (61.4)	1.84 (0.66, 3.09)	53	34 (64.2)	1.31 (0.72, 2.99)	0.97 (0.61, 1.56) 0.9170	
LUNG METASTASIS								0.3583
NO	111	65 (58.6)	4.67 (2.10, 7.13)	117	73 (62.4)	2.20 (1.08, 3.52)	0.83 (0.59, 1.16) 0.2690	
YES	98	51 (52.0)	6.14 (3.02, 18.37)	91	55 (60.4)	1.87 (0.79, 11.30)	0.64 (0.43, 0.94) 0.0228	
BONE METASTASIS								0.7019
NO	187	101 (54.0)	5.65 (3.71, 7.85)	183	110 (60.1)	2.23 (1.22, 3.35)	0.74 (0.56, 0.97) 0.0276	
YES	22	15 (68.2)	2.00 (0.62, 3.88)	25	18 (72.0)	0.49 (0.33, 2.60)	0.81 (0.41, 1.60) 0.5483	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 5 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.4265
NO	38	22 (57.9)	5.32 (2.17, 18.37)	50	29 (58.0)	2.37 (0.99, N.A.)	0.88 (0.50, 1.53) 0.6473	
YES	171	94 (55.0)	5.49 (2.66, 7.20)	158	99 (62.7)	1.64 (0.99, 2.86)	0.69 (0.52, 0.92) 0.0113	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.4644
NO	99	58 (58.6)	3.38 (2.10, 5.32)	114	69 (60.5)	1.87 (0.99, 3.61)	0.82 (0.58, 1.16) 0.2743	
YES	110	58 (52.7)	7.13 (4.67, 8.77)	94	59 (62.8)	2.17 (0.99, 3.35)	0.68 (0.47, 0.98) 0.0362	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9857
NO	57	30 (52.6)	7.13 (2.33, 10.32)	66	40 (60.6)	2.14 (0.99, 6.34)	0.73 (0.45, 1.17) 0.1919	
YES	152	86 (56.6)	4.67 (2.56, 7.13)	142	88 (62.0)	1.94 (0.95, 3.22)	0.75 (0.55, 1.00) 0.0546	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 6 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.7968
NEVER	30	17 (56.7)	7.13 (1.41, N.A.)	31	17 (54.8)	1.54 (0.43, N.A.)	0.91 (0.46, 1.78) 0.7775	
FORMER	158	82 (51.9)	6.08 (3.91, 8.77)	147	89 (60.5)	2.27 (1.18, 3.61)	0.71 (0.53, 0.96) 0.0260	
CURRENT	21	17 (81.0)	2.56 (0.95, 3.88)	30	22 (73.3)	1.26 (0.26, 3.52)	0.80 (0.42, 1.52) 0.5036	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.1378
>=1%	101	51 (50.5)	6.14 (2.66, 8.77)	101	64 (63.4)	1.64 (0.66, 3.78)	0.62 (0.43, 0.90) 0.0106	
<1% OR INDETERMINATE	108	65 (60.2)	3.91 (2.04, 7.20)	107	64 (59.8)	2.20 (1.18, 3.22)	0.89 (0.63, 1.26) 0.5288	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.1107
>=1%	101	51 (50.5)	6.14 (2.66, 8.77)	102	65 (63.7)	1.51 (0.59, 3.61)	0.61 (0.42, 0.88) 0.0084	
<1%	108	65 (60.2)	3.91 (2.04, 7.20)	106	63 (59.4)	2.20 (1.22, 3.52)	0.90 (0.64, 1.28) 0.5842	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 7 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9735
>=5%	74	40 (54.1)	5.55 (2.20, 8.77)	72	43 (59.7)	2.33 (0.99, 11.30)	0.76 (0.49, 1.16) 0.2061	
<5%	135	76 (56.3)	5.32 (3.09, 7.20)	136	85 (62.5)	1.94 (0.99, 2.60)	0.74 (0.54, 1.01) 0.0602	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.6014
>=10%	64	32 (50.0)	7.13 (2.56, N.A.)	57	33 (57.9)	2.46 (0.59, N.A.)	0.68 (0.42, 1.10) 0.1135	
<10%	145	84 (57.9)	4.67 (2.33, 7.20)	151	95 (62.9)	1.94 (1.02, 2.60)	0.78 (0.58, 1.05) 0.1035	
LOCATION								0.2340
JAPAN	135	65 (48.1)	7.85 (5.49, 10.32)	138	80 (58.0)	2.37 (1.22, 6.24)	0.65 (0.47, 0.90) 0.0100	
REST OF THE WORLD	74	51 (68.9)	1.64 (0.95, 3.88)	70	48 (68.6)	1.35 (0.30, 2.33)	0.91 (0.61, 1.34) 0.6474	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 8 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.0039**
PACLITAXEL	131	74 (56.5)	5.55 (2.27, 8.28)	143	79 (55.2)	2.60 (1.97, N.A.)	0.93 (0.68, 1.28) 0.6682	
DOCETAXEL	78	42 (53.8)	4.99 (2.66, 7.13)	65	49 (75.4)	0.30 (0.23, 1.08)	0.44 (0.29, 0.67) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.1958
NO	107	64 (59.8)	3.48 (2.17, 5.32)	119	71 (59.7)	2.33 (1.02, 6.24)	0.88 (0.62, 1.23) 0.4518	
YES	102	52 (51.0)	7.13 (4.67, 10.02)	89	57 (64.0)	1.77 (0.95, 3.22)	0.63 (0.43, 0.91) 0.0146	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 9 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	23 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	42 (20.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.30, 0.83) 0.0066	
AGE CATEGORY I								0.7951
<65	112	13 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	17 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.53 (0.26, 1.09) 0.0793	
>=65	97	10 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	123	25 (20.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.46 (0.22, 0.97) 0.0354	
AGE CATEGORY II								0.9107
<65	112	13 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	17 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.53 (0.26, 1.09) 0.0793	
65-<75	83	9 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	95	20 (21.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.22, 1.07) 0.0681	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (7.79, N.A.)	28	5 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.03, 2.30) 0.1915	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 10 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.3170
MALE	178	18 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	184	38 (20.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.25, 0.78) 0.0038	
FEMALE	31	5 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	24	4 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.90 (0.24, 3.36) 0.8784	
RACE								0.5556
ASIAN	200	22 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	39 (19.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.52 (0.31, 0.88) 0.0138	
WHITE	9	1 (11.1)	N.A. (7.79, N.A.)	8	3 (37.5)	N.A. (0.13, N.A.)	0.24 (0.02, 2.32) 0.1808	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.6206
0	101	8 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	19 (17.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.18, 0.93) 0.0282	
1	108	15 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	23 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.29, 1.08) 0.0796	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 11 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.4455
CERVICAL ESOPHAGUS	5	1 (20.0)	N.A. (3.29, N.A.)	7	4 (57.1)	4.07 (0.07, N.A.)	0.23 (0.02, 2.05) 0.1489	
THORACIC ESOPHAGUS	84	10 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	93	15 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.69 (0.31, 1.54) 0.3632	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.1380
<=1	85	9 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	86	23 (26.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.15, 0.72) 0.0032	
>=2	124	14 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	121	18 (14.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.75 (0.37, 1.51) 0.4206	
LYMPH NODE METASTASIS								0.6032
NO	51	5 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	45	10 (22.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.12, 1.09) 0.0596	
YES	158	18 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	163	32 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.54 (0.30, 0.96) 0.0345	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 12 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.3632
NO	152	17 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	155	35 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.44 (0.25, 0.79) 0.0045	
YES	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	53	7 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.77 (0.26, 2.31) 0.6438	
LUNG METASTASIS								0.9551
NO	111	14 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	117	26 (22.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.26, 0.97) 0.0380	
YES	98	9 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	91	16 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.22, 1.11) 0.0819	
BONE METASTASIS								0.2531
NO	187	19 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	183	38 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.26, 0.78) 0.0033	
YES	22	4 (18.2)	N.A. (N.A., N.A.)	25	4 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.06 (0.26, 4.23) 0.9325	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 13 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.2529
NO	38	2 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	50	11 (22.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.05, 1.00) 0.0314	
YES	171	21 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	158	31 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.32, 0.98) 0.0383	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.2676
NO	99	13 (13.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	21 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.33, 1.33) 0.2469	
YES	110	10 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	94	21 (22.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.17, 0.79) 0.0072	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.6340
NO	57	5 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	66	9 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.63 (0.21, 1.87) 0.3991	
YES	152	18 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	142	33 (23.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.46 (0.26, 0.81) 0.0063	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 14 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.6572
NEVER	30	4 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	7 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.16, 1.87) 0.3307	
FORMER	158	15 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	147	29 (19.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.44 (0.23, 0.82) 0.0080	
CURRENT	21	4 (19.0)	N.A. (N.A., N.A.)	30	6 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.87 (0.24, 3.08) 0.8287	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.2428
>=1%	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	24 (23.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.38 (0.18, 0.79) 0.0076	
<1% OR INDETERMINATE	108	13 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	18 (16.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.32, 1.35) 0.2548	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.2643
>=1%	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	24 (23.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.38 (0.18, 0.80) 0.0085	
<1%	108	13 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	106	18 (17.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.65 (0.32, 1.33) 0.2357	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 15 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.7266
>=5%	74	8 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	72	16 (22.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.19, 1.05) 0.0574	
<5%	135	15 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	136	26 (19.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.53 (0.28, 0.99) 0.0443	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.4354
>=10%	64	6 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	57	13 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.14, 0.97) 0.0352	
<10%	145	17 (11.7)	N.A. (N.A., N.A.)	151	29 (19.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.31, 1.02) 0.0567	
LOCATION								0.2992
JAPAN	135	11 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	138	26 (18.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.19, 0.79) 0.0064	
REST OF THE WORLD	74	12 (16.2)	N.A. (N.A., N.A.)	70	16 (22.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.68 (0.32, 1.43) 0.3026	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 16 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Nausea Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.0448**
PACLITAXEL	131	16 (12.2)	N.A. (N.A., N.A.)	143	22 (15.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.76 (0.40, 1.45) 0.4042	
DOCETAXEL	78	7 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	65	20 (30.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.10, 0.58) 0.0006	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.1373
NO	107	15 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	119	22 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.71 (0.37, 1.37) 0.3108	
YES	102	8 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	89	20 (22.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.14, 0.71) 0.0036	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 17 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Stomatitis

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Stomatitis Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	9 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	26 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.15, 0.67) 0.0015	
AGE CATEGORY I								0.1954
<65	112	6 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	85	8 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.18, 1.47) 0.2053	
>=65	97	3 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	123	18 (14.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.06, 0.68) 0.0043	
AGE CATEGORY II								0.5039
<65	112	6 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	85	8 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.18, 1.47) 0.2053	
65-<75	83	3 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	95	15 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.06, 0.75) 0.0080	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	3 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2055	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 18 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Stomatitis

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Stomatitis Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.1753
MALE	178	7 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	184	25 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.11, 0.61) 0.0008	
FEMALE	31	2 (6.5)	N.A. (7.79, N.A.)	24	1 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.49 (0.13, 16.47) 0.7429	
RACE								0.9880
ASIAN	200	9 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	25 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.15, 0.70) 0.0025	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.2888	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.2325
0	101	4 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	18 (16.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.07, 0.63) 0.0022	
1	108	5 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	101	8 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.16, 1.57) 0.2296	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 19 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Stomatitis

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Stomatitis Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9938
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	1 (14.3)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.3980	
THORACIC ESOPHAGUS	84	5 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	93	6 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.85 (0.26, 2.81) 0.7962	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.8714
<=1	85	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	86	12 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.09, 0.86) 0.0185	
>=2	124	5 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	121	14 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.12, 0.94) 0.0286	
LYMPH NODE METASTASIS								0.1428
NO	51	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	45	9 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.09 (0.01, 0.71) 0.0040	
YES	158	8 (5.1)	N.A. (N.A., N.A.)	163	17 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.44 (0.19, 1.02) 0.0506	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 20 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Stomatitis

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Stomatitis Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.1212
NO	152	5 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	155	21 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.08, 0.55) 0.0005	
YES	57	4 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	53	5 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.83 (0.22, 3.08) 0.7754	
LUNG METASTASIS								0.1191
NO	111	7 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	117	13 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.20, 1.26) 0.1328	
YES	98	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	91	13 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.03, 0.60) 0.0021	
BONE METASTASIS								0.6786
NO	187	8 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	183	21 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.15, 0.76) 0.0059	
YES	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	25	5 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.02, 1.83) 0.1221	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 21 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Stomatitis

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Stomatitis Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.0583
NO	38	3 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	50	3 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.20 (0.24, 5.95) 0.8204	
YES	171	6 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	158	23 (14.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.09, 0.53) 0.0003	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.6159
NO	99	4 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	11 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.40 (0.13, 1.24) 0.1008	
YES	110	5 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	94	15 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.09, 0.69) 0.0039	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.1201
NO	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	66	11 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.58 (0.21, 1.58) 0.2835	
YES	152	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	142	15 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.17 (0.05, 0.58) 0.0014	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 22 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Stomatitis

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Stomatitis Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.3020
NEVER	30	3 (10.0)	N.A. (7.13, N.A.)	31	3 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.95 (0.19, 4.71) 0.9499	
FORMER	158	5 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	147	19 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.08, 0.61) 0.0013	
CURRENT	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	30	4 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.04, 2.99) 0.3028	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.1620
>=1%	101	7 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	13 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.19, 1.19) 0.1058	
<1% OR INDETERMINATE	108	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	13 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.03, 0.64) 0.0030	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.2200
>=1%	101	7 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	14 (13.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.44 (0.18, 1.10) 0.0724	
<1%	108	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	12 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.16 (0.03, 0.69) 0.0051	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 23 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Stomatitis

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Stomatitis Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.4316
>=5%	74	5 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	72	10 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.14, 1.25) 0.1107	
<5%	135	4 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	136	16 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.08, 0.69) 0.0044	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.1235
>=10%	64	5 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.64 (0.19, 2.12) 0.4614	
<10%	145	4 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	151	20 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.06, 0.56) 0.0008	
LOCATION								0.8433
JAPAN	135	7 (5.2)	N.A. (N.A., N.A.)	138	21 (15.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.13, 0.71) 0.0037	
REST OF THE WORLD	74	2 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	70	5 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.07, 1.82) 0.1920	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 24 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Stomatitis

Adverse Events with SOC: Gastrointestinal Disorders and PT: Stomatitis Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.8247
PACLITAXEL	131	4 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	143	13 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.10, 0.92) 0.0263	
DOCETAXEL	78	5 (6.4)	N.A. (N.A., N.A.)	65	13 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.10, 0.81) 0.0124	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.2230
NO	107	5 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	119	10 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.17, 1.45) 0.1898	
YES	102	4 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	89	16 (18.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.06, 0.58) 0.0012	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 25 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	86 (41.1)	12.06 (7.06, N.A.)	208	138 (66.3)	1.41 (1.02, 2.46)	0.45 (0.34, 0.60) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.5255
<65	112	47 (42.0)	11.20 (5.49, N.A.)	85	54 (63.5)	1.81 (0.79, 5.55)	0.48 (0.32, 0.72) 0.0003	
>=65	97	39 (40.2)	17.51 (5.98, N.A.)	123	84 (68.3)	1.22 (0.82, 2.10)	0.43 (0.29, 0.64) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.7857
<65	112	47 (42.0)	11.20 (5.49, N.A.)	85	54 (63.5)	1.81 (0.79, 5.55)	0.48 (0.32, 0.72) 0.0003	
65-<75	83	34 (41.0)	N.A. (3.38, N.A.)	95	67 (70.5)	1.15 (0.56, 1.81)	0.43 (0.29, 0.66) <0.0001	
>=75	14	5 (35.7)	17.51 (0.30, N.A.)	28	17 (60.7)	2.04 (0.49, N.A.)	0.40 (0.13, 1.18) 0.0842	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 26 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.4603
MALE	178	74 (41.6)	12.06 (6.70, N.A.)	184	122 (66.3)	1.51 (1.15, 2.53)	0.47 (0.35, 0.63) <0.0001	
FEMALE	31	12 (38.7)	10.28 (4.44, N.A.)	24	16 (66.7)	0.51 (0.16, 6.08)	0.35 (0.16, 0.77) 0.0063	
RACE								0.4337
ASIAN	200	83 (41.5)	12.06 (7.06, N.A.)	200	132 (66.0)	1.48 (1.05, 2.53)	0.46 (0.35, 0.61) <0.0001	
WHITE	9	3 (33.3)	N.A. (0.07, N.A.)	8	6 (75.0)	0.61 (0.03, N.A.)	0.31 (0.08, 1.26) 0.0884	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.3401
0	101	38 (37.6)	N.A. (7.06, N.A.)	107	74 (69.2)	1.48 (0.72, 2.79)	0.41 (0.27, 0.60) <0.0001	
1	108	48 (44.4)	10.28 (4.21, N.A.)	101	64 (63.4)	1.41 (0.95, 2.53)	0.50 (0.34, 0.73) 0.0003	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 27 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.7245
CERVICAL ESOPHAGUS	5	3 (60.0)	6.70 (0.20, 6.70)	7	5 (71.4)	1.15 (0.49, N.A.)	0.47 (0.09, 2.45) 0.3598	
THORACIC ESOPHAGUS	84	36 (42.9)	12.06 (2.79, N.A.)	93	61 (65.6)	1.51 (1.15, 2.53)	0.53 (0.35, 0.80) 0.0025	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9681
<=1	85	39 (45.9)	10.28 (4.44, N.A.)	86	61 (70.9)	1.28 (0.79, 2.17)	0.43 (0.29, 0.66) <0.0001	
>=2	124	47 (37.9)	N.A. (7.39, N.A.)	121	76 (62.8)	1.61 (1.02, 3.35)	0.47 (0.32, 0.68) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9050
NO	51	20 (39.2)	17.51 (4.24, 17.51)	45	29 (64.4)	1.41 (0.72, 5.39)	0.46 (0.26, 0.82) 0.0071	
YES	158	66 (41.8)	11.20 (5.98, N.A.)	163	109 (66.9)	1.51 (0.99, 2.53)	0.44 (0.32, 0.61) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 28 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.0503
NO	152	60 (39.5)	17.51 (10.28, N.A.)	155	108 (69.7)	1.22 (0.95, 2.10)	0.38 (0.28, 0.53) <0.0001	
YES	57	26 (45.6)	7.39 (1.35, N.A.)	53	30 (56.6)	2.79 (0.49, N.A.)	0.73 (0.43, 1.24) 0.2533	
LUNG METASTASIS								0.4939
NO	111	52 (46.8)	7.39 (4.17, N.A.)	117	80 (68.4)	1.18 (0.76, 2.10)	0.49 (0.34, 0.70) <0.0001	
YES	98	34 (34.7)	17.51 (17.51, N.A.)	91	58 (63.7)	2.04 (1.05, 5.39)	0.40 (0.26, 0.62) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.3066
NO	187	77 (41.2)	12.06 (7.06, N.A.)	183	125 (68.3)	1.41 (0.95, 2.10)	0.43 (0.32, 0.57) <0.0001	
YES	22	9 (40.9)	N.A. (0.92, N.A.)	25	13 (52.0)	6.08 (0.79, N.A.)	0.75 (0.32, 1.75) 0.4910	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 29 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.6426
NO	38	17 (44.7)	7.06 (4.17, N.A.)	50	36 (72.0)	1.17 (0.76, 2.53)	0.38 (0.21, 0.69) 0.0009	
YES	171	69 (40.4)	17.51 (7.39, N.A.)	158	102 (64.6)	1.61 (1.05, 2.79)	0.48 (0.35, 0.65) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.2085
NO	99	33 (33.3)	N.A. (11.20, N.A.)	114	73 (64.0)	1.41 (0.95, 2.53)	0.38 (0.25, 0.59) <0.0001	
YES	110	53 (48.2)	7.39 (3.45, N.A.)	94	65 (69.1)	1.35 (0.79, 2.83)	0.52 (0.36, 0.74) 0.0003	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.5300
NO	57	23 (40.4)	10.28 (3.45, N.A.)	66	41 (62.1)	2.53 (1.15, 6.08)	0.50 (0.30, 0.84) 0.0072	
YES	152	63 (41.4)	12.06 (6.70, N.A.)	142	97 (68.3)	1.20 (0.82, 1.81)	0.43 (0.31, 0.60) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 30 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.2094
NEVER	30	12 (40.0)	10.28 (2.00, 12.06)	31	27 (87.1)	0.46 (0.16, 0.72)	0.25 (0.12, 0.51) <0.0001	
FORMER	158	65 (41.1)	17.51 (5.98, N.A.)	147	92 (62.6)	1.61 (1.05, 2.83)	0.52 (0.37, 0.71) <0.0001	
CURRENT	21	9 (42.9)	11.20 (0.92, N.A.)	30	19 (63.3)	2.10 (1.15, 6.80)	0.49 (0.21, 1.12) 0.0834	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.0153**
>=1%	101	51 (50.5)	6.70 (2.14, N.A.)	101	64 (63.4)	1.77 (0.82, 3.71)	0.64 (0.44, 0.92) 0.0164	
<1% OR INDETERMINATE	108	35 (32.4)	17.51 (11.20, N.A.)	107	74 (69.2)	1.35 (0.82, 2.17)	0.32 (0.21, 0.48) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.0172**
>=1%	101	51 (50.5)	6.70 (2.14, N.A.)	102	65 (63.7)	1.66 (0.82, 3.35)	0.63 (0.44, 0.91) 0.0143	
<1%	108	35 (32.4)	17.51 (11.20, N.A.)	106	73 (68.9)	1.35 (0.82, 2.46)	0.32 (0.21, 0.48) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 31 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.0088**
>=5%	74	39 (52.7)	5.98 (1.54, N.A.)	72	44 (61.1)	1.81 (0.95, 6.08)	0.74 (0.48, 1.14) 0.1654	
<5%	135	47 (34.8)	17.51 (10.28, N.A.)	136	94 (69.1)	1.35 (0.82, 2.10)	0.34 (0.24, 0.48) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.0746
>=10%	64	32 (50.0)	7.39 (1.87, N.A.)	57	35 (61.4)	1.81 (0.82, 6.08)	0.66 (0.41, 1.07) 0.0904	
<10%	145	54 (37.2)	17.51 (10.28, N.A.)	151	103 (68.2)	1.41 (0.82, 2.10)	0.38 (0.27, 0.53) <0.0001	
LOCATION								0.0030**
JAPAN	135	45 (33.3)	N.A. (10.28, N.A.)	138	92 (66.7)	1.18 (0.72, 2.46)	0.34 (0.24, 0.49) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	41 (55.4)	2.79 (1.35, 12.06)	70	46 (65.7)	1.81 (1.18, 3.94)	0.73 (0.48, 1.12) 0.1540	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 32 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.5017
PACLITAXEL	131	52 (39.7)	17.51 (10.28, N.A.)	143	96 (67.1)	1.54 (0.99, 2.79)	0.41 (0.29, 0.58) <0.0001	
DOCETAXEL	78	34 (43.6)	7.39 (2.79, N.A.)	65	42 (64.6)	1.41 (0.39, 2.66)	0.52 (0.33, 0.82) 0.0045	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.6495
NO	107	39 (36.4)	N.A. (11.20, N.A.)	119	75 (63.0)	1.61 (1.15, 2.79)	0.44 (0.30, 0.66) <0.0001	
YES	102	47 (46.1)	10.28 (4.17, N.A.)	89	63 (70.8)	1.15 (0.76, 2.66)	0.46 (0.31, 0.68) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 33 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Fatigue

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Fatigue Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	20 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	53 (25.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.19, 0.55) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.8445
<65	112	13 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	26 (30.6)	N.A. (7.72, N.A.)	0.31 (0.16, 0.62) 0.0004	
>=65	97	7 (7.2)	N.A. (N.A., N.A.)	123	27 (22.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.13, 0.68) 0.0023	
AGE CATEGORY II								0.9555
<65	112	13 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	26 (30.6)	N.A. (7.72, N.A.)	0.31 (0.16, 0.62) 0.0004	
65-<75	83	7 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	95	19 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.16, 0.93) 0.0275	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	8 (28.6)	8.15 (8.15, N.A.)	N.M.E. 0.0137	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 34 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Fatigue

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Fatigue Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.7419
MALE	178	17 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	184	46 (25.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.19, 0.59) <0.0001	
FEMALE	31	3 (9.7)	N.A. (7.39, N.A.)	24	7 (29.2)	N.A. (2.56, N.A.)	0.27 (0.07, 1.05) 0.0440	
RACE								0.8669
ASIAN	200	19 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	50 (25.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.19, 0.56) <0.0001	
WHITE	9	1 (11.1)	N.A. (0.07, N.A.)	8	3 (37.5)	N.A. (0.26, N.A.)	0.30 (0.03, 2.85) 0.2622	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.2355
0	101	11 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	23 (21.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.22, 0.93) 0.0278	
1	108	9 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	101	30 (29.7)	N.A. (7.72, N.A.)	0.22 (0.10, 0.47) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 35 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Fatigue

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Fatigue Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9908
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.95, N.A.)	N.M.E. 0.1917	
THORACIC ESOPHAGUS	84	7 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	93	23 (24.7)	N.A. (8.15, N.A.)	0.28 (0.12, 0.67) 0.0023	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.4823
<=1	85	8 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	86	25 (29.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.12, 0.58) 0.0004	
>=2	124	12 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	121	27 (22.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.20, 0.78) 0.0056	
LYMPH NODE METASTASIS								0.0253**
NO	51	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	45	16 (35.6)	N.A. (2.79, N.A.)	0.04 (<0.01, 0.33) <0.0001	
YES	158	19 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	163	37 (22.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.27, 0.82) 0.0063	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 36 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Fatigue

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Fatigue Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.5325
NO	152	13 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	155	39 (25.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.15, 0.54) <0.0001	
YES	57	7 (12.3)	N.A. (7.39, N.A.)	53	14 (26.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.17, 1.05) 0.0573	
LUNG METASTASIS								0.1748
NO	111	14 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	117	29 (24.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.23, 0.82) 0.0081	
YES	98	6 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	91	24 (26.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.09, 0.52) 0.0002	
BONE METASTASIS								0.2212
NO	187	16 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	183	47 (25.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.16, 0.51) <0.0001	
YES	22	4 (18.2)	N.A. (N.A., N.A.)	25	6 (24.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.68 (0.19, 2.42) 0.5559	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 37 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Fatigue

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Fatigue Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.2546
NO	38	2 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	50	15 (30.0)	N.A. (8.15, N.A.)	0.15 (0.03, 0.64) 0.0031	
YES	171	18 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	158	38 (24.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.22, 0.68) 0.0006	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.1396
NO	99	6 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	30 (26.3)	N.A. (8.15, N.A.)	0.19 (0.08, 0.46) <0.0001	
YES	110	14 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	94	23 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.46 (0.24, 0.90) 0.0192	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.2623
NO	57	7 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	66	14 (21.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.20, 1.23) 0.1230	
YES	152	13 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	142	39 (27.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.27 (0.14, 0.51) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 38 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Fatigue

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Fatigue Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.9349
NEVER	30	5 (16.7)	N.A. (7.39, N.A.)	31	11 (35.5)	N.A. (2.33, N.A.)	0.40 (0.14, 1.14) 0.0754	
FORMER	158	13 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	147	35 (23.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.17, 0.60) 0.0002	
CURRENT	21	2 (9.5)	N.A. (11.20, N.A.)	30	7 (23.3)	N.A. (7.72, N.A.)	0.27 (0.05, 1.36) 0.0922	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.0576
>=1%	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	19 (18.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.27, 1.15) 0.1079	
<1% OR INDETERMINATE	108	8 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	107	34 (31.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.09, 0.43) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.0503
>=1%	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	19 (18.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.27, 1.17) 0.1187	
<1%	108	8 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	106	34 (32.1)	N.A. (8.15, N.A.)	0.20 (0.09, 0.42) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 39 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Fatigue

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Fatigue Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.0202**
>=5%	74	11 (14.9)	N.A. (N.A., N.A.)	72	14 (19.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.71 (0.32, 1.56) 0.3880	
<5%	135	9 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	136	39 (28.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.10, 0.41) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.0267**
>=10%	64	9 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	57	9 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.80 (0.32, 2.02) 0.6286	
<10%	145	11 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	151	44 (29.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.11, 0.43) <0.0001	
LOCATION								0.6925
JAPAN	135	9 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	138	27 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.14, 0.63) 0.0008	
REST OF THE WORLD	74	11 (14.9)	N.A. (11.20, N.A.)	70	26 (37.1)	N.A. (4.11, N.A.)	0.34 (0.17, 0.70) 0.0020	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 40 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Fatigue

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Fatigue Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.2406
PACLITAXEL	131	10 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	143	37 (25.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.13, 0.51) <0.0001	
DOCETAXEL	78	10 (12.8)	N.A. (N.A., N.A.)	65	16 (24.6)	N.A. (8.15, N.A.)	0.45 (0.20, 1.00) 0.0436	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.2185
NO	107	7 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	119	30 (25.2)	N.A. (8.15, N.A.)	0.21 (0.09, 0.48) <0.0001	
YES	102	13 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	89	23 (25.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.44 (0.22, 0.87) 0.0152	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 41 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Malaise

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Malaise Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	13 (6.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	50 (24.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.13, 0.43) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.0646
<65	112	8 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	85	12 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.48 (0.20, 1.18) 0.1025	
>=65	97	5 (5.2)	N.A. (N.A., N.A.)	123	38 (30.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.15 (0.06, 0.37) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.0623
<65	112	8 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	85	12 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.48 (0.20, 1.18) 0.1025	
65-<75	83	3 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	95	32 (33.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.09 (0.03, 0.30) <0.0001	
>=75	14	2 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	28	6 (21.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.61 (0.12, 3.04) 0.5474	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 42 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Malaise

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Malaise Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.3658
MALE	178	10 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	184	45 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.10, 0.41) <0.0001	
FEMALE	31	3 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	24	5 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.10, 1.80) 0.2353	
RACE								0.9992
ASIAN	200	13 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	50 (25.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.13, 0.43) <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.8758
0	101	8 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	33 (30.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.10, 0.49) <0.0001	
1	108	5 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	101	17 (16.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.09, 0.69) 0.0035	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 43 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Malaise

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Malaise Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.0776
CERVICAL ESOPHAGUS	5	2 (40.0)	6.70 (0.20, N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.49, N.A.)	0.72 (0.07, 8.02) 0.7913	
THORACIC ESOPHAGUS	84	4 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	93	23 (24.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.18 (0.06, 0.51) 0.0003	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.1394
<=1	85	9 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	86	23 (26.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.16, 0.77) 0.0059	
>=2	124	4 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	121	27 (22.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.05, 0.38) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.2120
NO	51	4 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	45	7 (15.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.48 (0.14, 1.66) 0.2369	
YES	158	9 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	163	43 (26.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.09, 0.39) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 44 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Malaise

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Malaise Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9674
NO	152	11 (7.2)	N.A. (N.A., N.A.)	155	42 (27.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.12, 0.46) <0.0001	
YES	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	53	8 (15.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.05, 1.07) 0.0412	
LUNG METASTASIS								0.7857
NO	111	9 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	117	33 (28.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.12, 0.52) <0.0001	
YES	98	4 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	91	17 (18.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.07, 0.63) 0.0019	
BONE METASTASIS								0.9842
NO	187	13 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	183	46 (25.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.14, 0.46) <0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	4 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0529	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 45 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Malaise

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Malaise Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.8274
NO	38	4 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	50	20 (40.0)	N.A. (1.48, N.A.)	0.21 (0.07, 0.63) 0.0020	
YES	171	9 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	158	30 (19.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.12, 0.55) 0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.5140
NO	99	8 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	29 (25.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.13, 0.62) 0.0008	
YES	110	5 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	94	21 (22.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.07, 0.50) 0.0002	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.6442
NO	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	66	11 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.08, 1.08) 0.0507	
YES	152	10 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	142	39 (27.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.11, 0.43) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 46 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Malaise

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Malaise Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.5471
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	6 (19.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.16 (0.02, 1.31) 0.0492	
FORMER	158	10 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	147	39 (26.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.11, 0.43) <0.0001	
CURRENT	21	2 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	30	5 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.57 (0.11, 2.96) 0.5009	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.4911
>=1%	101	7 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	22 (21.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.12, 0.68) 0.0025	
<1% OR INDETERMINATE	108	6 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	107	28 (26.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.08, 0.46) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.5584
>=1%	101	7 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	23 (22.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.12, 0.65) 0.0017	
<1%	108	6 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	106	27 (25.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.08, 0.47) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 47 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Malaise

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Malaise Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.4285
>=5%	74	6 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	72	17 (23.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.13, 0.81) 0.0107	
<5%	135	7 (5.2)	N.A. (N.A., N.A.)	136	33 (24.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.08, 0.43) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.6079
>=10%	64	5 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	57	14 (24.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.11, 0.82) 0.0132	
<10%	145	8 (5.5)	N.A. (N.A., N.A.)	151	36 (23.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.10, 0.45) <0.0001	
LOCATION								0.6963
JAPAN	135	12 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	138	44 (31.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.13, 0.46) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	6 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.15 (0.02, 1.26) 0.0439	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 48 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Malaise

Adverse Events with SOC: General Disorders and Administration Site Conditions and PT: Malaise Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9305
PACLITAXEL	131	7 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	143	30 (21.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.10, 0.54) 0.0002	
DOCETAXEL	78	6 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	65	20 (30.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.09, 0.54) 0.0003	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.4801
NO	107	8 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	119	28 (23.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.13, 0.63) 0.0009	
YES	102	5 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	89	22 (24.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.18 (0.07, 0.48) 0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 49 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	84 (40.2)	17.51 (8.08, N.A.)	208	100 (48.1)	7.33 (2.56, N.A.)	0.70 (0.52, 0.94) 0.0171	
AGE CATEGORY I								0.6800
<65	112	51 (45.5)	11.56 (5.39, 19.65)	85	44 (51.8)	3.25 (0.95, N.A.)	0.70 (0.47, 1.05) 0.0854	
>=65	97	33 (34.0)	N.A. (17.51, N.A.)	123	56 (45.5)	N.A. (2.56, N.A.)	0.64 (0.42, 0.99) 0.0440	
AGE CATEGORY II								0.9121
<65	112	51 (45.5)	11.56 (5.39, 19.65)	85	44 (51.8)	3.25 (0.95, N.A.)	0.70 (0.47, 1.05) 0.0854	
65-<75	83	28 (33.7)	N.A. (9.03, N.A.)	95	43 (45.3)	N.A. (2.83, N.A.)	0.65 (0.40, 1.05) 0.0782	
>=75	14	5 (35.7)	N.A. (0.59, N.A.)	28	13 (46.4)	N.A. (0.95, N.A.)	0.67 (0.24, 1.88) 0.4390	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 50 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.4296
MALE	178	75 (42.1)	16.13 (7.39, 19.65)	184	90 (48.9)	7.33 (2.43, N.A.)	0.73 (0.54, 0.99) 0.0455	
FEMALE	31	9 (29.0)	N.A. (4.37, N.A.)	24	10 (41.7)	N.A. (0.43, N.A.)	0.56 (0.23, 1.38) 0.2076	
RACE								0.4944
ASIAN	200	80 (40.0)	17.51 (8.08, N.A.)	200	97 (48.5)	7.33 (2.43, N.A.)	0.69 (0.51, 0.92) 0.0128	
WHITE	9	4 (44.4)	N.A. (0.13, N.A.)	8	3 (37.5)	N.A. (0.07, N.A.)	1.20 (0.27, 5.37) 0.8138	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.6511
0	101	37 (36.6)	17.51 (9.03, N.A.)	107	51 (47.7)	N.A. (2.43, N.A.)	0.65 (0.42, 0.99) 0.0431	
1	108	47 (43.5)	11.56 (5.39, N.A.)	101	49 (48.5)	5.55 (1.64, N.A.)	0.75 (0.50, 1.12) 0.1582	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 51 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.5437
CERVICAL ESOPHAGUS	5	3 (60.0)	11.56 (2.79, 11.56)	7	5 (71.4)	1.18 (0.07, N.A.)	0.47 (0.11, 2.02) 0.2984	
THORACIC ESOPHAGUS	84	41 (48.8)	7.39 (2.76, N.A.)	93	42 (45.2)	N.A. (2.10, N.A.)	0.91 (0.59, 1.40) 0.6729	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.2664
<=1	85	26 (30.6)	N.A. (11.56, N.A.)	86	38 (44.2)	N.A. (2.56, N.A.)	0.57 (0.35, 0.94) 0.0268	
>=2	124	58 (46.8)	8.08 (3.22, 19.65)	121	61 (50.4)	4.17 (1.68, N.A.)	0.79 (0.55, 1.13) 0.2057	
LYMPH NODE METASTASIS								0.1071
NO	51	17 (33.3)	N.A. (11.56, N.A.)	45	26 (57.8)	2.43 (0.95, N.A.)	0.44 (0.23, 0.82) 0.0076	
YES	158	67 (42.4)	16.13 (6.83, N.A.)	163	74 (45.4)	N.A. (3.15, N.A.)	0.80 (0.57, 1.12) 0.1937	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 52 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.5370
NO	152	58 (38.2)	17.51 (11.56, N.A.)	155	72 (46.5)	N.A. (2.43, N.A.)	0.66 (0.46, 0.93) 0.0180	
YES	57	26 (45.6)	8.08 (0.95, N.A.)	53	28 (52.8)	4.17 (0.72, N.A.)	0.80 (0.47, 1.36) 0.3943	
LUNG METASTASIS								0.8368
NO	111	44 (39.6)	19.65 (6.41, N.A.)	117	57 (48.7)	5.55 (2.10, N.A.)	0.69 (0.47, 1.03) 0.0675	
YES	98	40 (40.8)	16.13 (6.83, N.A.)	91	43 (47.3)	7.33 (2.10, N.A.)	0.69 (0.45, 1.08) 0.1011	
BONE METASTASIS								0.5853
NO	187	76 (40.6)	16.13 (8.08, N.A.)	183	88 (48.1)	7.33 (2.56, N.A.)	0.71 (0.52, 0.97) 0.0328	
YES	22	8 (36.4)	N.A. (1.41, N.A.)	25	12 (48.0)	N.A. (0.30, N.A.)	0.57 (0.23, 1.39) 0.2152	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 53 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.8205
NO	38	16 (42.1)	17.51 (3.94, N.A.)	50	26 (52.0)	3.12 (1.18, N.A.)	0.65 (0.35, 1.22) 0.1749	
YES	171	68 (39.8)	16.13 (7.39, N.A.)	158	74 (46.8)	7.33 (2.83, N.A.)	0.71 (0.51, 0.99) 0.0448	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.5839
NO	99	41 (41.4)	16.13 (6.83, N.A.)	114	51 (44.7)	N.A. (2.10, N.A.)	0.76 (0.50, 1.15) 0.1969	
YES	110	43 (39.1)	19.65 (7.39, N.A.)	94	49 (52.1)	4.86 (2.14, N.A.)	0.64 (0.43, 0.97) 0.0344	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.8915
NO	57	21 (36.8)	17.51 (8.08, N.A.)	66	30 (45.5)	N.A. (2.17, N.A.)	0.73 (0.42, 1.28) 0.2708	
YES	152	63 (41.4)	16.13 (6.83, N.A.)	142	70 (49.3)	7.33 (2.07, N.A.)	0.68 (0.49, 0.97) 0.0303	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 54 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.4372
NEVER	30	11 (36.7)	N.A. (2.33, N.A.)	31	16 (51.6)	7.33 (0.72, N.A.)	0.54 (0.24, 1.18) 0.1171	
FORMER	158	61 (38.6)	16.13 (9.03, N.A.)	147	63 (42.9)	N.A. (4.17, N.A.)	0.80 (0.56, 1.14) 0.2276	
CURRENT	21	12 (57.1)	6.83 (0.95, N.A.)	30	21 (70.0)	0.85 (0.26, 3.15)	0.55 (0.27, 1.13) 0.0982	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.1852
>=1%	101	44 (43.6)	16.13 (6.18, N.A.)	101	44 (43.6)	N.A. (3.35, N.A.)	0.84 (0.55, 1.29) 0.4293	
<1% OR INDETERMINATE	108	40 (37.0)	17.51 (6.83, N.A.)	107	56 (52.3)	2.83 (1.58, N.A.)	0.59 (0.39, 0.88) 0.0096	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.2045
>=1%	101	44 (43.6)	16.13 (6.18, N.A.)	102	45 (44.1)	N.A. (3.35, N.A.)	0.84 (0.55, 1.27) 0.3984	
<1%	108	40 (37.0)	17.51 (6.83, N.A.)	106	55 (51.9)	2.83 (1.58, N.A.)	0.59 (0.39, 0.89) 0.0110	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 55 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.2547
>=5%	74	35 (47.3)	16.13 (2.79, N.A.)	72	33 (45.8)	7.33 (2.17, N.A.)	0.87 (0.53, 1.40) 0.5574	
<5%	135	49 (36.3)	17.51 (8.08, N.A.)	136	67 (49.3)	4.86 (2.10, N.A.)	0.62 (0.43, 0.89) 0.0099	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.0979
>=10%	64	32 (50.0)	11.56 (2.76, N.A.)	57	24 (42.1)	N.A. (2.17, N.A.)	1.00 (0.58, 1.71) 0.9978	
<10%	145	52 (35.9)	N.A. (8.08, N.A.)	151	76 (50.3)	4.86 (2.10, N.A.)	0.60 (0.42, 0.85) 0.0040	
LOCATION								0.1175
JAPAN	135	43 (31.9)	17.51 (11.56, N.A.)	138	63 (45.7)	N.A. (2.56, N.A.)	0.57 (0.39, 0.85) 0.0046	
REST OF THE WORLD	74	41 (55.4)	3.91 (1.31, 19.65)	70	37 (52.9)	3.25 (1.35, N.A.)	0.92 (0.59, 1.45) 0.7365	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 56 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.3646
PACLITAXEL	131	55 (42.0)	16.13 (6.41, N.A.)	143	67 (46.9)	N.A. (2.43, N.A.)	0.75 (0.53, 1.08) 0.1252	
DOCETAXEL	78	29 (37.2)	N.A. (8.08, N.A.)	65	33 (50.8)	3.68 (0.92, N.A.)	0.59 (0.36, 0.97) 0.0358	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.5802
NO	107	46 (43.0)	11.56 (6.18, N.A.)	119	54 (45.4)	N.A. (1.68, N.A.)	0.75 (0.50, 1.11) 0.1517	
YES	102	38 (37.3)	19.65 (7.39, N.A.)	89	46 (51.7)	4.86 (2.14, N.A.)	0.65 (0.42, 1.00) 0.0490	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 57 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Decreased Appetite

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders and PT: Decreased Appetite Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	44 (21.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	72 (34.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.54 (0.37, 0.78) 0.0011	
AGE CATEGORY I								0.6196
<65	112	27 (24.1)	N.A. (N.A., N.A.)	85	37 (43.5)	N.A. (1.94, N.A.)	0.46 (0.28, 0.76) 0.0017	
>=65	97	17 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	123	35 (28.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.57 (0.32, 1.01) 0.0514	
AGE CATEGORY II								0.6663
<65	112	27 (24.1)	N.A. (N.A., N.A.)	85	37 (43.5)	N.A. (1.94, N.A.)	0.46 (0.28, 0.76) 0.0017	
65-<75	83	14 (16.9)	N.A. (N.A., N.A.)	95	29 (30.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.27, 0.96) 0.0348	
>=75	14	3 (21.4)	N.A. (2.33, N.A.)	28	6 (21.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.94 (0.24, 3.77) 0.9320	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 58 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Decreased Appetite

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders and PT: Decreased Appetite Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.2592
MALE	178	39 (21.9)	N.A. (N.A., N.A.)	184	62 (33.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.59 (0.39, 0.88) 0.0084	
FEMALE	31	5 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	24	10 (41.7)	N.A. (0.46, N.A.)	0.31 (0.10, 0.90) 0.0234	
RACE								0.2789
ASIAN	200	41 (20.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	70 (35.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.35, 0.76) 0.0006	
WHITE	9	3 (33.3)	N.A. (0.13, N.A.)	8	2 (25.0)	N.A. (0.07, N.A.)	1.32 (0.22, 7.89) 0.7629	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.7399
0	101	22 (21.8)	N.A. (N.A., N.A.)	107	36 (33.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.57 (0.34, 0.97) 0.0371	
1	108	22 (20.4)	N.A. (N.A., N.A.)	101	36 (35.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.30, 0.87) 0.0113	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 59 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Decreased Appetite

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders and PT: Decreased Appetite Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9869
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	4 (57.1)	1.64 (0.07, N.A.)	N.M.E. 0.0375	
THORACIC ESOPHAGUS	84	18 (21.4)	N.A. (N.A., N.A.)	93	32 (34.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.31, 0.99) 0.0420	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.4784
<=1	85	13 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	86	26 (30.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.23, 0.87) 0.0148	
>=2	124	31 (25.0)	N.A. (N.A., N.A.)	121	45 (37.2)	N.A. (7.33, N.A.)	0.60 (0.38, 0.94) 0.0268	
LYMPH NODE METASTASIS								0.1928
NO	51	8 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	45	18 (40.0)	N.A. (2.10, N.A.)	0.34 (0.15, 0.77) 0.0071	
YES	158	36 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	163	54 (33.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.62 (0.40, 0.94) 0.0240	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 60 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Decreased Appetite

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders and PT: Decreased Appetite Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.5174
NO	152	30 (19.7)	N.A. (N.A., N.A.)	155	53 (34.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.32, 0.78) 0.0020	
YES	57	14 (24.6)	N.A. (N.A., N.A.)	53	19 (35.8)	N.A. (3.25, N.A.)	0.65 (0.33, 1.30) 0.2186	
LUNG METASTASIS								0.8812
NO	111	25 (22.5)	N.A. (N.A., N.A.)	117	42 (35.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.34, 0.92) 0.0193	
YES	98	19 (19.4)	N.A. (N.A., N.A.)	91	30 (33.0)	N.A. (7.33, N.A.)	0.52 (0.29, 0.93) 0.0253	
BONE METASTASIS								0.9872
NO	187	38 (20.3)	N.A. (N.A., N.A.)	183	62 (33.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.54 (0.36, 0.81) 0.0023	
YES	22	6 (27.3)	N.A. (1.41, N.A.)	25	10 (40.0)	N.A. (1.15, N.A.)	0.57 (0.21, 1.56) 0.2728	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 61 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Decreased Appetite

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders and PT: Decreased Appetite Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.9429
NO	38	10 (26.3)	N.A. (N.A., N.A.)	50	20 (40.0)	N.A. (1.64, N.A.)	0.55 (0.26, 1.18) 0.1177	
YES	171	34 (19.9)	N.A. (N.A., N.A.)	158	52 (32.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.54 (0.35, 0.83) 0.0047	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.2811
NO	99	17 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	114	39 (34.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.24, 0.76) 0.0029	
YES	110	27 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	94	33 (35.1)	N.A. (7.33, N.A.)	0.64 (0.39, 1.07) 0.0880	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.2990
NO	57	14 (24.6)	N.A. (N.A., N.A.)	66	21 (31.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.74 (0.38, 1.46) 0.3844	
YES	152	30 (19.7)	N.A. (N.A., N.A.)	142	51 (35.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.30, 0.74) 0.0009	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 62 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Decreased Appetite

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders and PT: Decreased Appetite Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.2955
NEVER	30	5 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	31	12 (38.7)	N.A. (0.95, N.A.)	0.36 (0.13, 1.03) 0.0481	
FORMER	158	31 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	147	39 (26.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.70 (0.43, 1.11) 0.1308	
CURRENT	21	8 (38.1)	N.A. (1.08, N.A.)	30	21 (70.0)	1.30 (0.26, 3.15)	0.37 (0.16, 0.83) 0.0123	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.5711
>=1%	101	21 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	101	31 (30.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.61 (0.35, 1.06) 0.0748	
<1% OR INDETERMINATE	108	23 (21.3)	N.A. (N.A., N.A.)	107	41 (38.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.29, 0.81) 0.0047	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.6324
>=1%	101	21 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	102	32 (31.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.59 (0.34, 1.03) 0.0617	
<1%	108	23 (21.3)	N.A. (N.A., N.A.)	106	40 (37.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.30, 0.82) 0.0059	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 63 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Decreased Appetite

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders and PT: Decreased Appetite Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.2725
>=5%	74	20 (27.0)	N.A. (N.A., N.A.)	72	25 (34.7)	N.A. (7.33, N.A.)	0.70 (0.39, 1.25) 0.2247	
<5%	135	24 (17.8)	N.A. (N.A., N.A.)	136	47 (34.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.28, 0.74) 0.0013	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.1602
>=10%	64	17 (26.6)	N.A. (N.A., N.A.)	57	17 (29.8)	N.A. (7.33, N.A.)	0.80 (0.41, 1.57) 0.5165	
<10%	145	27 (18.6)	N.A. (N.A., N.A.)	151	55 (36.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.28, 0.71) 0.0005	
LOCATION								0.1210
JAPAN	135	20 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	138	44 (31.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.24, 0.70) 0.0007	
REST OF THE WORLD	74	24 (32.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	28 (40.0)	N.A. (2.83, N.A.)	0.74 (0.43, 1.27) 0.2738	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 64 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Decreased Appetite

Adverse Events with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders and PT: Decreased Appetite Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.0567
PACLITAXEL	131	32 (24.4)	N.A. (N.A., N.A.)	143	46 (32.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.69 (0.44, 1.08) 0.1044	
DOCETAXEL	78	12 (15.4)	N.A. (N.A., N.A.)	65	26 (40.0)	N.A. (1.94, N.A.)	0.32 (0.16, 0.64) 0.0007	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.2974
NO	107	20 (18.7)	N.A. (N.A., N.A.)	119	42 (35.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.26, 0.76) 0.0023	
YES	102	24 (23.5)	N.A. (N.A., N.A.)	89	30 (33.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.38, 1.12) 0.1242	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 65 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	80 (38.3)	11.27 (7.85, N.A.)	208	135 (64.9)	0.72 (0.72, 0.95)	0.37 (0.28, 0.49) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.9433
<65	112	41 (36.6)	10.68 (7.16, N.A.)	85	54 (63.5)	0.72 (0.69, 1.51)	0.39 (0.25, 0.59) <0.0001	
>=65	97	39 (40.2)	11.27 (6.93, N.A.)	123	81 (65.9)	0.72 (0.69, 0.99)	0.35 (0.24, 0.53) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.7956
<65	112	41 (36.6)	10.68 (7.16, N.A.)	85	54 (63.5)	0.72 (0.69, 1.51)	0.39 (0.25, 0.59) <0.0001	
65-<75	83	34 (41.0)	8.77 (5.65, N.A.)	95	68 (71.6)	0.72 (0.56, 0.92)	0.32 (0.21, 0.49) <0.0001	
>=75	14	5 (35.7)	15.67 (0.92, N.A.)	28	13 (46.4)	N.A. (0.72, N.A.)	0.50 (0.16, 1.55) 0.2343	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 66 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.5847
MALE	178	68 (38.2)	11.27 (7.16, N.A.)	184	122 (66.3)	0.72 (0.72, 0.95)	0.36 (0.26, 0.49) <0.0001	
FEMALE	31	12 (38.7)	8.77 (3.42, N.A.)	24	13 (54.2)	0.95 (0.46, N.A.)	0.49 (0.22, 1.09) 0.0740	
RACE								0.7455
ASIAN	200	79 (39.5)	10.68 (7.16, N.A.)	200	132 (66.0)	0.72 (0.69, 0.95)	0.37 (0.28, 0.49) <0.0001	
WHITE	9	1 (11.1)	N.A. (0.33, N.A.)	8	3 (37.5)	N.A. (0.30, N.A.)	0.28 (0.03, 2.72) 0.2428	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.3039
0	101	42 (41.6)	11.27 (5.65, N.A.)	107	79 (73.8)	0.69 (0.53, 0.79)	0.32 (0.22, 0.47) <0.0001	
1	108	38 (35.2)	10.68 (7.85, N.A.)	101	56 (55.4)	0.95 (0.72, N.A.)	0.41 (0.27, 0.64) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 67 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.4779
CERVICAL ESOPHAGUS	5	3 (60.0)	3.52 (0.43, N.A.)	7	4 (57.1)	0.72 (0.10, N.A.)	0.77 (0.17, 3.48) 0.7327	
THORACIC ESOPHAGUS	84	27 (32.1)	21.42 (10.68, N.A.)	93	53 (57.0)	0.95 (0.72, N.A.)	0.40 (0.24, 0.64) 0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.0125**
<=1	85	33 (38.8)	15.67 (7.85, N.A.)	86	66 (76.7)	0.69 (0.49, 0.72)	0.24 (0.16, 0.38) <0.0001	
>=2	124	47 (37.9)	9.59 (5.85, N.A.)	121	69 (57.0)	1.18 (0.72, N.A.)	0.49 (0.34, 0.72) 0.0002	
LYMPH NODE METASTASIS								0.1369
NO	51	18 (35.3)	15.67 (7.85, N.A.)	45	34 (75.6)	0.62 (0.46, 0.92)	0.25 (0.14, 0.45) <0.0001	
YES	158	62 (39.2)	10.68 (7.03, N.A.)	163	101 (62.0)	0.72 (0.72, 1.18)	0.41 (0.30, 0.57) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 68 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.4379
NO	152	61 (40.1)	11.27 (7.85, N.A.)	155	105 (67.7)	0.72 (0.69, 0.92)	0.35 (0.25, 0.48) <0.0001	
YES	57	19 (33.3)	8.77 (3.65, N.A.)	53	30 (56.6)	1.18 (0.53, N.A.)	0.45 (0.25, 0.81) 0.0059	
LUNG METASTASIS								0.8352
NO	111	44 (39.6)	10.68 (7.16, N.A.)	117	77 (65.8)	0.72 (0.69, 0.95)	0.36 (0.25, 0.53) <0.0001	
YES	98	36 (36.7)	15.67 (6.93, N.A.)	91	58 (63.7)	0.85 (0.69, 1.81)	0.38 (0.25, 0.58) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.2198
NO	187	69 (36.9)	11.27 (8.15, N.A.)	183	120 (65.6)	0.72 (0.72, 0.95)	0.34 (0.25, 0.47) <0.0001	
YES	22	11 (50.0)	2.23 (0.95, N.A.)	25	15 (60.0)	0.72 (0.49, N.A.)	0.64 (0.29, 1.40) 0.2617	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 69 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.9768
NO	38	16 (42.1)	21.42 (2.79, N.A.)	50	34 (68.0)	0.77 (0.53, 1.64)	0.38 (0.20, 0.70) 0.0013	
YES	171	64 (37.4)	10.68 (8.15, N.A.)	158	101 (63.9)	0.72 (0.69, 0.99)	0.36 (0.26, 0.50) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.5434
NO	99	33 (33.3)	21.42 (15.67, N.A.)	114	65 (57.0)	0.95 (0.72, N.A.)	0.40 (0.26, 0.61) <0.0001	
YES	110	47 (42.7)	8.77 (5.85, N.A.)	94	70 (74.5)	0.67 (0.49, 0.72)	0.32 (0.22, 0.47) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.2725
NO	57	24 (42.1)	8.15 (4.63, N.A.)	66	41 (62.1)	0.84 (0.69, 2.40)	0.47 (0.28, 0.78) 0.0031	
YES	152	56 (36.8)	15.67 (7.85, N.A.)	142	94 (66.2)	0.72 (0.69, 0.95)	0.34 (0.24, 0.47) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 70 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.1196
NEVER	30	15 (50.0)	8.15 (1.87, N.A.)	31	17 (54.8)	1.31 (0.72, N.A.)	0.53 (0.25, 1.12) 0.0952	
FORMER	158	55 (34.8)	15.67 (9.59, N.A.)	147	99 (67.3)	0.72 (0.62, 0.76)	0.33 (0.23, 0.46) <0.0001	
CURRENT	21	10 (47.6)	7.16 (2.10, N.A.)	30	19 (63.3)	0.94 (0.72, N.A.)	0.41 (0.18, 0.91) 0.0264	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.1132
>=1%	101	35 (34.7)	11.27 (8.15, N.A.)	101	71 (70.3)	0.72 (0.69, 0.95)	0.30 (0.19, 0.45) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	45 (41.7)	15.67 (5.19, N.A.)	107	64 (59.8)	0.72 (0.62, 2.27)	0.45 (0.31, 0.67) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.0981
>=1%	101	35 (34.7)	11.27 (8.15, N.A.)	102	72 (70.6)	0.72 (0.69, 0.95)	0.29 (0.19, 0.45) <0.0001	
<1%	108	45 (41.7)	15.67 (5.19, N.A.)	106	63 (59.4)	0.72 (0.69, 2.40)	0.46 (0.31, 0.68) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 71 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.3019
>=5%	74	26 (35.1)	10.68 (7.16, N.A.)	72	51 (70.8)	0.76 (0.69, 1.15)	0.31 (0.19, 0.51) <0.0001	
<5%	135	54 (40.0)	11.27 (6.93, N.A.)	136	84 (61.8)	0.72 (0.69, 0.99)	0.40 (0.28, 0.58) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.6261
>=10%	64	24 (37.5)	10.68 (7.16, N.A.)	57	39 (68.4)	0.79 (0.62, 1.18)	0.34 (0.20, 0.58) <0.0001	
<10%	145	56 (38.6)	11.27 (7.03, N.A.)	151	96 (63.6)	0.72 (0.69, 0.95)	0.38 (0.27, 0.53) <0.0001	
LOCATION								0.0041**
JAPAN	135	52 (38.5)	15.67 (7.85, N.A.)	138	103 (74.6)	0.69 (0.56, 0.72)	0.27 (0.19, 0.38) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	28 (37.8)	9.59 (5.85, N.A.)	70	32 (45.7)	N.A. (0.95, N.A.)	0.66 (0.39, 1.11) 0.1222	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 72 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.4198
PACLITAXEL	131	53 (40.5)	10.68 (7.03, N.A.)	143	94 (65.7)	0.72 (0.72, 0.99)	0.39 (0.28, 0.56) <0.0001	
DOCETAXEL	78	27 (34.6)	11.27 (5.65, N.A.)	65	41 (63.1)	0.72 (0.49, 1.74)	0.33 (0.20, 0.54) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.4935
NO	107	36 (33.6)	21.42 (9.59, N.A.)	119	67 (56.3)	0.95 (0.72, N.A.)	0.39 (0.25, 0.59) <0.0001	
YES	102	44 (43.1)	8.15 (5.65, N.A.)	89	68 (76.4)	0.66 (0.49, 0.72)	0.33 (0.22, 0.48) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 73 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Alopecia

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Alopecia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	5 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	100 (48.1)	N.A. (0.95, N.A.)	0.03 (0.01, 0.09) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.2570
<65	112	4 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	40 (47.1)	N.A. (0.72, N.A.)	0.05 (0.02, 0.15) <0.0001	
>=65	97	1 (1.0)	N.A. (15.67, N.A.)	123	60 (48.8)	N.A. (0.82, N.A.)	0.01 (<0.01, 0.11) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.6378
<65	112	4 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	40 (47.1)	N.A. (0.72, N.A.)	0.05 (0.02, 0.15) <0.0001	
65-<75	83	0	N.A. (N.A., N.A.)	95	51 (53.7)	1.28 (0.72, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (15.67, N.A.)	28	9 (32.1)	N.A. (0.72, N.A.)	<0.01 (<0.01, N.A.) 0.0181	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 74 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Alopecia

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Alopecia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9868
MALE	178	5 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	184	90 (48.9)	N.A. (0.95, N.A.)	0.04 (0.02, 0.10) <0.0001	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	10 (41.7)	N.A. (0.72, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
RACE								0.9864
ASIAN	200	5 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	99 (49.5)	3.12 (0.95, N.A.)	0.03 (0.01, 0.09) <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.30, N.A.)	N.M.E. 0.2888	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.4982
0	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	57 (53.3)	1.64 (0.72, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.11) <0.0001	
1	108	3 (2.8)	N.A. (15.67, N.A.)	101	43 (42.6)	N.A. (0.95, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.13) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 75 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Alopecia

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Alopecia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								>0.9999
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	4 (57.1)	3.12 (0.43, N.A.)	N.M.E. 0.0519	
THORACIC ESOPHAGUS	84	0	N.A. (N.A., N.A.)	93	40 (43.0)	N.A. (1.18, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.1909
<=1	85	1 (1.2)	N.A. (15.67, N.A.)	86	49 (57.0)	0.95 (0.72, N.A.)	0.01 (<0.01, 0.09) <0.0001	
>=2	124	4 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	121	51 (42.1)	N.A. (1.71, N.A.)	0.06 (0.02, 0.16) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.5031
NO	51	2 (3.9)	N.A. (15.67, N.A.)	45	23 (51.1)	1.81 (0.72, N.A.)	0.05 (0.01, 0.22) <0.0001	
YES	158	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	163	77 (47.2)	N.A. (0.95, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.09) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 76 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Alopecia

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Alopecia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9829
NO	152	5 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	155	77 (49.7)	3.12 (0.82, N.A.)	0.04 (0.02, 0.11) <0.0001	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	23 (43.4)	N.A. (0.95, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
LUNG METASTASIS								0.1314
NO	111	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	117	59 (50.4)	2.07 (0.72, N.A.)	0.01 (<0.01, 0.09) <0.0001	
YES	98	4 (4.1)	N.A. (15.67, N.A.)	91	41 (45.1)	N.A. (0.92, N.A.)	0.06 (0.02, 0.18) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.0454**
NO	187	3 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	183	90 (49.2)	N.A. (0.95, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.07) <0.0001	
YES	22	2 (9.1)	N.A. (7.16, N.A.)	25	10 (40.0)	N.A. (0.72, N.A.)	0.14 (0.03, 0.67) 0.0049	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 77 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Alopecia

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Alopecia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.8993
NO	38	1 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	50	24 (48.0)	N.A. (0.79, N.A.)	0.04 (<0.01, 0.30) <0.0001	
YES	171	4 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	158	76 (48.1)	N.A. (0.85, N.A.)	0.03 (0.01, 0.09) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.8932
NO	99	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	51 (44.7)	N.A. (0.95, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.12) <0.0001	
YES	110	3 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	94	49 (52.1)	1.71 (0.72, N.A.)	0.04 (0.01, 0.12) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9825
NO	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	66	29 (43.9)	N.A. (0.72, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	152	5 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	142	71 (50.0)	3.12 (0.85, N.A.)	0.04 (0.02, 0.11) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 78 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Alopecia

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Alopecia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.7298
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	13 (41.9)	N.A. (1.05, N.A.)	0.06 (<0.01, 0.45) 0.0002	
FORMER	158	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	147	70 (47.6)	N.A. (0.72, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.09) <0.0001	
CURRENT	21	1 (4.8)	N.A. (7.16, N.A.)	30	17 (56.7)	1.30 (0.72, N.A.)	0.05 (<0.01, 0.38) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.2580
>=1%	101	4 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	53 (52.5)	1.18 (0.79, N.A.)	0.05 (0.02, 0.14) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	1 (0.9)	N.A. (15.67, N.A.)	107	47 (43.9)	N.A. (0.95, N.A.)	0.01 (<0.01, 0.11) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.2718
>=1%	101	4 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	54 (52.9)	1.18 (0.76, N.A.)	0.05 (0.02, 0.14) <0.0001	
<1%	108	1 (0.9)	N.A. (15.67, N.A.)	106	46 (43.4)	N.A. (1.28, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.11) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 79 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Alopecia

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Alopecia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.4197
>=5%	74	3 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	72	39 (54.2)	1.18 (0.76, N.A.)	0.05 (0.01, 0.15) <0.0001	
<5%	135	2 (1.5)	N.A. (15.67, N.A.)	136	61 (44.9)	N.A. (0.95, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.10) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.2166
>=10%	64	3 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	57	28 (49.1)	3.12 (0.79, N.A.)	0.06 (0.02, 0.20) <0.0001	
<10%	145	2 (1.4)	N.A. (15.67, N.A.)	151	72 (47.7)	N.A. (0.85, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.09) <0.0001	
LOCATION								0.0243**
JAPAN	135	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	138	82 (59.4)	0.80 (0.72, 1.64)	0.02 (<0.01, 0.07) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	3 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	70	18 (25.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.04, 0.43) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 80 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Alopecia

Adverse Events with SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders and PT: Alopecia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.7577
PACLITAXEL	131	4 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	143	75 (52.4)	1.18 (0.72, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.09) <0.0001	
DOCETAXEL	78	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	65	25 (38.5)	N.A. (3.12, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.21) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.4308
NO	107	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	119	49 (41.2)	N.A. (1.64, N.A.)	0.05 (0.02, 0.16) <0.0001	
YES	102	2 (2.0)	N.A. (15.67, N.A.)	89	51 (57.3)	1.05 (0.72, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.10) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 81 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Infections and Infestations

Adverse Events with SOC: Infections and Infestations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	74 (35.4)	9.89 (8.21, N.A.)	208	94 (45.2)	6.37 (5.09, 9.99)	0.68 (0.50, 0.93) 0.0150	
AGE CATEGORY I								0.9696
<65	112	38 (33.9)	11.86 (9.10, N.A.)	85	37 (43.5)	7.33 (4.11, N.A.)	0.70 (0.45, 1.11) 0.1302	
>=65	97	36 (37.1)	8.54 (6.44, N.A.)	123	57 (46.3)	5.78 (4.14, N.A.)	0.67 (0.44, 1.02) 0.0611	
AGE CATEGORY II								0.9894
<65	112	38 (33.9)	11.86 (9.10, N.A.)	85	37 (43.5)	7.33 (4.11, N.A.)	0.70 (0.45, 1.11) 0.1302	
65-<75	83	30 (36.1)	8.54 (6.44, N.A.)	95	44 (46.3)	5.78 (4.14, N.A.)	0.69 (0.43, 1.11) 0.1277	
>=75	14	6 (42.9)	8.21 (2.53, N.A.)	28	13 (46.4)	7.56 (1.41, N.A.)	0.62 (0.23, 1.64) 0.3268	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 82 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Infections and Infestations

Adverse Events with SOC: Infections and Infestations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.1684
MALE	178	63 (35.4)	11.86 (8.21, N.A.)	184	87 (47.3)	5.75 (4.14, 9.56)	0.64 (0.46, 0.89) 0.0082	
FEMALE	31	11 (35.5)	9.89 (5.39, N.A.)	24	7 (29.2)	9.99 (4.73, 9.99)	1.26 (0.48, 3.27) 0.6341	
RACE								0.8710
ASIAN	200	70 (35.0)	9.89 (8.21, N.A.)	200	89 (44.5)	6.93 (5.09, 9.99)	0.68 (0.50, 0.94) 0.0181	
WHITE	9	4 (44.4)	5.09 (0.30, N.A.)	8	5 (62.5)	2.18 (0.26, N.A.)	0.62 (0.16, 2.31) 0.4705	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.5651
0	101	42 (41.6)	9.49 (5.39, N.A.)	107	54 (50.5)	6.37 (3.78, 9.56)	0.75 (0.50, 1.13) 0.1642	
1	108	32 (29.6)	11.86 (8.21, N.A.)	101	40 (39.6)	N.A. (4.73, N.A.)	0.64 (0.40, 1.02) 0.0611	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 83 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Infections and Infestations

Adverse Events with SOC: Infections and Infestations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.6430
CERVICAL ESOPHAGUS	5	2 (40.0)	11.86 (3.02, 11.86)	7	2 (28.6)	N.A. (0.26, N.A.)	1.08 (0.15, 7.73) 0.9413	
THORACIC ESOPHAGUS	84	28 (33.3)	18.20 (7.39, N.A.)	93	41 (44.1)	6.37 (4.17, N.A.)	0.68 (0.42, 1.11) 0.1236	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.6185
<=1	85	35 (41.2)	11.86 (6.77, N.A.)	86	42 (48.8)	6.37 (3.71, N.A.)	0.62 (0.39, 0.99) 0.0416	
>=2	124	39 (31.5)	9.89 (7.39, N.A.)	121	52 (43.0)	6.93 (4.93, N.A.)	0.73 (0.48, 1.11) 0.1398	
LYMPH NODE METASTASIS								0.8129
NO	51	23 (45.1)	8.21 (4.86, 11.86)	45	26 (57.8)	3.71 (2.43, N.A.)	0.61 (0.34, 1.08) 0.0892	
YES	158	51 (32.3)	18.20 (9.10, N.A.)	163	68 (41.7)	7.33 (5.42, N.A.)	0.70 (0.48, 1.01) 0.0525	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 84 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Infections and Infestations

Adverse Events with SOC: Infections and Infestations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.4019
NO	152	56 (36.8)	11.86 (8.54, N.A.)	155	73 (47.1)	6.37 (4.73, 9.99)	0.64 (0.45, 0.91) 0.0116	
YES	57	18 (31.6)	6.47 (4.86, N.A.)	53	21 (39.6)	7.33 (4.11, N.A.)	0.85 (0.45, 1.60) 0.6225	
LUNG METASTASIS								0.3722
NO	111	43 (38.7)	9.89 (6.77, N.A.)	117	50 (42.7)	6.93 (5.09, N.A.)	0.79 (0.52, 1.19) 0.2510	
YES	98	31 (31.6)	8.54 (7.39, N.A.)	91	44 (48.4)	5.75 (3.61, 9.99)	0.59 (0.37, 0.93) 0.0220	
BONE METASTASIS								0.6312
NO	187	67 (35.8)	9.89 (8.21, N.A.)	183	79 (43.2)	7.33 (5.09, N.A.)	0.71 (0.51, 0.99) 0.0405	
YES	22	7 (31.8)	N.A. (1.48, N.A.)	25	15 (60.0)	5.09 (1.87, 9.99)	0.59 (0.24, 1.47) 0.2508	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 85 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Infections and Infestations

Adverse Events with SOC: Infections and Infestations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.8352
NO	38	13 (34.2)	9.89 (7.39, N.A.)	50	23 (46.0)	5.75 (4.73, N.A.)	0.57 (0.29, 1.14) 0.1109	
YES	171	61 (35.7)	9.49 (6.77, N.A.)	158	71 (44.9)	7.33 (4.14, N.A.)	0.71 (0.50, 1.00) 0.0487	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.2507
NO	99	39 (39.4)	11.86 (5.59, N.A.)	114	49 (43.0)	5.75 (4.73, N.A.)	0.83 (0.54, 1.27) 0.3849	
YES	110	35 (31.8)	9.89 (8.54, N.A.)	94	45 (47.9)	7.33 (3.68, N.A.)	0.57 (0.36, 0.89) 0.0122	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.8207
NO	57	18 (31.6)	N.A. (6.47, N.A.)	66	26 (39.4)	7.56 (5.09, N.A.)	0.74 (0.40, 1.35) 0.3237	
YES	152	56 (36.8)	9.89 (8.21, N.A.)	142	68 (47.9)	5.62 (4.14, 9.56)	0.66 (0.46, 0.95) 0.0223	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 86 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Infections and Infestations

Adverse Events with SOC: Infections and Infestations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.9716
NEVER	30	10 (33.3)	9.10 (5.39, N.A.)	31	14 (45.2)	7.33 (3.68, 9.99)	0.69 (0.31, 1.56) 0.3717	
FORMER	158	55 (34.8)	9.89 (8.21, N.A.)	147	65 (44.2)	5.78 (4.93, N.A.)	0.70 (0.49, 1.01) 0.0576	
CURRENT	21	9 (42.9)	18.20 (2.17, 18.20)	30	15 (50.0)	4.73 (1.97, N.A.)	0.62 (0.26, 1.48) 0.2787	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.8841
>=1%	101	34 (33.7)	N.A. (6.77, N.A.)	101	43 (42.6)	6.93 (4.73, N.A.)	0.68 (0.43, 1.08) 0.0986	
<1% OR INDETERMINATE	108	40 (37.0)	8.54 (7.39, 18.20)	107	51 (47.7)	6.37 (3.71, N.A.)	0.70 (0.46, 1.06) 0.0907	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.7938
>=1%	101	34 (33.7)	N.A. (6.77, N.A.)	102	44 (43.1)	6.93 (4.73, N.A.)	0.67 (0.42, 1.06) 0.0814	
<1%	108	40 (37.0)	8.54 (7.39, 18.20)	106	50 (47.2)	6.37 (3.78, N.A.)	0.71 (0.47, 1.08) 0.1071	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 87 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Infections and Infestations

Adverse Events with SOC: Infections and Infestations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.8097
>=5%	74	28 (37.8)	11.86 (5.59, N.A.)	72	32 (44.4)	6.93 (4.73, N.A.)	0.72 (0.43, 1.21) 0.2107	
<5%	135	46 (34.1)	9.89 (8.21, N.A.)	136	62 (45.6)	6.37 (4.14, N.A.)	0.67 (0.45, 0.98) 0.0368	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.4037
>=10%	64	25 (39.1)	11.86 (5.39, N.A.)	57	23 (40.4)	7.33 (4.73, 9.99)	0.83 (0.46, 1.48) 0.5236	
<10%	145	49 (33.8)	9.89 (8.21, N.A.)	151	71 (47.0)	5.78 (4.11, N.A.)	0.63 (0.44, 0.92) 0.0142	
LOCATION								0.4879
JAPAN	135	50 (37.0)	9.89 (7.39, N.A.)	138	61 (44.2)	7.56 (5.42, N.A.)	0.73 (0.50, 1.07) 0.1029	
REST OF THE WORLD	74	24 (32.4)	18.20 (6.47, N.A.)	70	33 (47.1)	5.09 (3.61, N.A.)	0.59 (0.34, 1.00) 0.0491	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 88 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Infections and Infestations

Adverse Events with SOC: Infections and Infestations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.8388
PACLITAXEL	131	51 (38.9)	9.89 (7.39, N.A.)	143	69 (48.3)	5.75 (4.11, 9.56)	0.71 (0.49, 1.02) 0.0629	
DOCETAXEL	78	23 (29.5)	N.A. (6.47, N.A.)	65	25 (38.5)	6.37 (5.42, N.A.)	0.65 (0.36, 1.15) 0.1318	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.7325
NO	107	38 (35.5)	18.20 (7.39, N.A.)	119	50 (42.0)	9.56 (4.73, N.A.)	0.74 (0.48, 1.14) 0.1722	
YES	102	36 (35.3)	9.10 (6.77, N.A.)	89	44 (49.4)	5.78 (3.71, N.A.)	0.61 (0.39, 0.96) 0.0300	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 89 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	60 (28.7)	N.A. (10.84, N.A.)	208	124 (59.6)	0.95 (0.59, 2.76)	0.31 (0.23, 0.42) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.3793
<65	112	30 (26.8)	N.A. (10.84, N.A.)	85	43 (50.6)	7.39 (0.95, N.A.)	0.37 (0.23, 0.60) <0.0001	
>=65	97	30 (30.9)	12.48 (9.23, N.A.)	123	81 (65.9)	0.66 (0.49, 1.18)	0.28 (0.18, 0.43) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.6260
<65	112	30 (26.8)	N.A. (10.84, N.A.)	85	43 (50.6)	7.39 (0.95, N.A.)	0.37 (0.23, 0.60) <0.0001	
65-<75	83	25 (30.1)	N.A. (9.69, N.A.)	95	59 (62.1)	0.72 (0.49, 6.47)	0.31 (0.20, 0.50) <0.0001	
>=75	14	5 (35.7)	9.92 (1.58, N.A.)	28	22 (78.6)	0.53 (0.49, 0.92)	0.16 (0.05, 0.55) 0.0008	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 90 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.1621
MALE	178	51 (28.7)	N.A. (12.48, N.A.)	184	105 (57.1)	1.20 (0.69, 6.47)	0.33 (0.24, 0.47) <0.0001	
FEMALE	31	9 (29.0)	N.A. (9.92, N.A.)	24	19 (79.2)	0.49 (0.26, 2.96)	0.16 (0.06, 0.38) <0.0001	
RACE								0.1978
ASIAN	200	57 (28.5)	N.A. (10.84, N.A.)	200	121 (60.5)	0.95 (0.53, 2.56)	0.30 (0.22, 0.41) <0.0001	
WHITE	9	3 (33.3)	N.A. (0.49, N.A.)	8	3 (37.5)	N.A. (0.72, N.A.)	0.90 (0.18, 4.47) 0.8942	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.0170**
0	101	28 (27.7)	N.A. (10.84, N.A.)	107	76 (71.0)	0.49 (0.49, 0.66)	0.23 (0.15, 0.36) <0.0001	
1	108	32 (29.6)	14.09 (9.03, N.A.)	101	48 (47.5)	6.47 (1.28, N.A.)	0.41 (0.26, 0.66) 0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 91 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.8579
CERVICAL ESOPHAGUS	5	2 (40.0)	14.09 (0.72, 14.09)	7	5 (71.4)	0.95 (0.30, 6.47)	0.19 (0.02, 1.63) 0.0859	
THORACIC ESOPHAGUS	84	24 (28.6)	N.A. (9.03, N.A.)	93	49 (52.7)	2.43 (0.76, N.A.)	0.40 (0.24, 0.65) 0.0002	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.2743
<=1	85	25 (29.4)	14.09 (9.69, N.A.)	86	55 (64.0)	0.66 (0.49, 1.41)	0.25 (0.16, 0.41) <0.0001	
>=2	124	35 (28.2)	N.A. (9.92, N.A.)	121	68 (56.2)	2.33 (0.69, 9.46)	0.37 (0.25, 0.56) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9448
NO	51	16 (31.4)	14.09 (9.23, N.A.)	45	28 (62.2)	0.72 (0.49, N.A.)	0.32 (0.17, 0.59) 0.0001	
YES	158	44 (27.8)	N.A. (10.84, N.A.)	163	96 (58.9)	1.18 (0.53, 6.47)	0.31 (0.21, 0.44) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 92 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.1454
NO	152	43 (28.3)	N.A. (10.84, N.A.)	155	96 (61.9)	0.92 (0.49, 2.76)	0.27 (0.19, 0.39) <0.0001	
YES	57	17 (29.8)	9.69 (4.86, N.A.)	53	28 (52.8)	1.81 (0.66, N.A.)	0.46 (0.25, 0.85) 0.0108	
LUNG METASTASIS								0.8682
NO	111	33 (29.7)	14.09 (10.84, N.A.)	117	70 (59.8)	0.95 (0.53, 6.47)	0.32 (0.21, 0.49) <0.0001	
YES	98	27 (27.6)	N.A. (9.23, N.A.)	91	54 (59.3)	1.28 (0.53, N.A.)	0.29 (0.18, 0.47) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.6073
NO	187	54 (28.9)	N.A. (10.84, N.A.)	183	111 (60.7)	0.95 (0.53, 2.43)	0.30 (0.22, 0.42) <0.0001	
YES	22	6 (27.3)	9.92 (4.63, 9.92)	25	13 (52.0)	6.47 (0.49, N.A.)	0.38 (0.14, 1.01) 0.0467	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 93 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.3255
NO	38	10 (26.3)	N.A. (14.09, N.A.)	50	33 (66.0)	0.95 (0.49, 6.47)	0.23 (0.11, 0.47) <0.0001	
YES	171	50 (29.2)	12.48 (9.69, N.A.)	158	91 (57.6)	1.18 (0.59, 7.39)	0.33 (0.23, 0.47) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.3117
NO	99	26 (26.3)	14.09 (9.69, N.A.)	114	69 (60.5)	0.94 (0.49, 2.43)	0.27 (0.17, 0.43) <0.0001	
YES	110	34 (30.9)	N.A. (9.03, N.A.)	94	55 (58.5)	2.33 (0.59, 7.39)	0.35 (0.23, 0.54) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.7363
NO	57	16 (28.1)	N.A. (10.84, N.A.)	66	43 (65.2)	0.84 (0.49, 6.47)	0.29 (0.16, 0.51) <0.0001	
YES	152	44 (28.9)	14.09 (9.92, N.A.)	142	81 (57.0)	1.18 (0.53, 7.39)	0.32 (0.22, 0.47) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 94 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.7887
NEVER	30	10 (33.3)	10.84 (3.25, N.A.)	31	25 (80.6)	0.49 (0.46, 1.81)	0.26 (0.12, 0.54) 0.0001	
FORMER	158	43 (27.2)	N.A. (12.48, N.A.)	147	84 (57.1)	1.22 (0.59, 7.39)	0.31 (0.21, 0.45) <0.0001	
CURRENT	21	7 (33.3)	N.A. (4.63, N.A.)	30	15 (50.0)	N.A. (0.49, N.A.)	0.40 (0.15, 1.03) 0.0509	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.3762
>=1%	101	31 (30.7)	14.09 (10.84, N.A.)	101	58 (57.4)	1.22 (0.72, N.A.)	0.36 (0.23, 0.55) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	29 (26.9)	N.A. (9.69, N.A.)	107	66 (61.7)	0.92 (0.49, 6.47)	0.26 (0.17, 0.41) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.4278
>=1%	101	31 (30.7)	14.09 (10.84, N.A.)	102	59 (57.8)	1.20 (0.69, N.A.)	0.35 (0.23, 0.55) <0.0001	
<1%	108	29 (26.9)	N.A. (9.69, N.A.)	106	65 (61.3)	0.92 (0.49, 6.47)	0.27 (0.17, 0.41) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 95 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.3748
>=5%	74	24 (32.4)	14.09 (10.84, N.A.)	72	42 (58.3)	1.25 (0.69, N.A.)	0.36 (0.22, 0.60) <0.0001	
<5%	135	36 (26.7)	N.A. (9.69, N.A.)	136	82 (60.3)	0.94 (0.49, 3.71)	0.28 (0.19, 0.41) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.4704
>=10%	64	21 (32.8)	14.09 (12.48, N.A.)	57	34 (59.6)	1.22 (0.59, N.A.)	0.36 (0.21, 0.62) 0.0002	
<10%	145	39 (26.9)	N.A. (9.69, N.A.)	151	90 (59.6)	0.95 (0.49, 3.71)	0.28 (0.19, 0.41) <0.0001	
LOCATION								0.0131**
JAPAN	135	38 (28.1)	N.A. (9.92, N.A.)	138	93 (67.4)	0.53 (0.49, 0.72)	0.25 (0.17, 0.36) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	22 (29.7)	N.A. (9.03, N.A.)	70	31 (44.3)	N.A. (1.81, N.A.)	0.54 (0.31, 0.93) 0.0266	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 96 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.0335**
PACLITAXEL	131	43 (32.8)	12.48 (9.69, N.A.)	143	83 (58.0)	1.28 (0.66, 7.39)	0.36 (0.25, 0.53) <0.0001	
DOCETAXEL	78	17 (21.8)	N.A. (N.A., N.A.)	65	41 (63.1)	0.72 (0.26, 2.56)	0.21 (0.12, 0.37) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.5473
NO	107	27 (25.2)	N.A. (12.48, N.A.)	119	68 (57.1)	1.18 (0.53, N.A.)	0.28 (0.18, 0.45) <0.0001	
YES	102	33 (32.4)	N.A. (9.03, N.A.)	89	56 (62.9)	0.72 (0.49, 6.47)	0.33 (0.21, 0.50) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 97 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	8 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	21 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.15, 0.78) 0.0078	
AGE CATEGORY I								0.8367
<65	112	3 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	85	5 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.09, 1.68) 0.1910	
>=65	97	5 (5.2)	N.A. (N.A., N.A.)	123	16 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.36 (0.13, 0.99) 0.0399	
AGE CATEGORY II								0.9727
<65	112	3 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	85	5 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.09, 1.68) 0.1910	
65-<75	83	4 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	95	12 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.11, 1.09) 0.0583	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	4 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.48 (0.05, 4.29) 0.4980	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 98 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.3026
MALE	178	7 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	184	16 (8.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.18, 1.05) 0.0561	
FEMALE	31	1 (3.2)	N.A. (13.21, N.A.)	24	5 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.01, 0.90) 0.0147	
RACE								0.9996
ASIAN	200	8 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	21 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.15, 0.79) 0.0080	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.5470
0	101	5 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	16 (15.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.11, 0.85) 0.0155	
1	108	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	101	5 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.46 (0.11, 2.02) 0.2970	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 99 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.4128
<=1	85	3 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	86	11 (12.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.07, 0.86) 0.0177	
>=2	124	5 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	121	10 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.16, 1.37) 0.1569	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9495
NO	51	2 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	45	5 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.07, 1.77) 0.1812	
YES	158	6 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	163	16 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.13, 0.88) 0.0202	
LIVER METASTASIS								0.6292
NO	152	5 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	155	15 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.11, 0.85) 0.0169	
YES	57	3 (5.3)	N.A. (9.76, N.A.)	53	6 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.10, 1.69) 0.2053	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 100 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LUNG METASTASIS								0.9159
NO	111	5 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	117	13 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.13, 1.04) 0.0500	
YES	98	3 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	91	8 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.09, 1.23) 0.0814	
BONE METASTASIS								0.9897
NO	187	8 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	183	20 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.15, 0.80) 0.0098	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	1 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3736	
TARGET LESION								0.8542
NO	38	1 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	50	3 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.05, 4.18) 0.4581	
YES	171	7 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	158	18 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.13, 0.75) 0.0064	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 101 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.6237
NO	99	4 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	14 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.10, 0.96) 0.0327	
YES	110	4 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	94	7 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.12, 1.45) 0.1562	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.0263**
NO	57	4 (7.0)	N.A. (13.21, N.A.)	66	3 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.31 (0.29, 5.97) 0.7220	
YES	152	4 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	142	18 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.07, 0.59) 0.0012	
HISTORY OF SMOKING								0.8192
NEVER	30	2 (6.7)	N.A. (13.21, N.A.)	31	3 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.54 (0.09, 3.35) 0.5081	
FORMER	158	6 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	147	16 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.13, 0.84) 0.0146	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	2 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2327	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 102 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.7696
>=1%	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.08, 1.09) 0.0517	
<1% OR INDETERMINATE	108	5 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	107	12 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.38 (0.13, 1.08) 0.0609	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.6073
>=1%	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	10 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.07, 0.97) 0.0319	
<1%	108	5 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	106	11 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.14, 1.19) 0.0920	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.1825
>=5%	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	72	8 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.01, 0.95) 0.0160	
<5%	135	7 (5.2)	N.A. (N.A., N.A.)	136	13 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.19, 1.23) 0.1230	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 103 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9866
>=10%	64	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0084	
<10%	145	8 (5.5)	N.A. (N.A., N.A.)	151	15 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.22, 1.21) 0.1197	
LOCATION								0.9997
JAPAN	135	8 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	138	21 (15.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.15, 0.79) 0.0081	
REST OF THE WORLD	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9861
PACLITAXEL	131	8 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	143	11 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.72 (0.29, 1.80) 0.4770	
DOCETAXEL	78	0	N.A. (N.A., N.A.)	65	10 (15.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 104 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.3599
NO	107	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	119	13 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.07, 0.87) 0.0187	
YES	102	5 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	89	8 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.48 (0.16, 1.49) 0.1967	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 105 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	4 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	208	77 (37.0)	N.A. (9.46, N.A.)	0.04 (0.01, 0.11) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.9799
<65	112	4 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	21 (24.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.04, 0.33) <0.0001	
>=65	97	0	N.A. (N.A., N.A.)	123	56 (45.5)	9.46 (1.18, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.9997
<65	112	4 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	21 (24.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.04, 0.33) <0.0001	
65-<75	83	0	N.A. (N.A., N.A.)	95	44 (46.3)	9.46 (0.76, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	12 (42.9)	N.A. (0.49, N.A.)	N.M.E. 0.0052	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 106 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.0752
MALE	178	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	184	63 (34.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.01 (<0.01, 0.10) <0.0001	
FEMALE	31	3 (9.7)	N.A. (10.84, N.A.)	24	14 (58.3)	1.48 (0.43, N.A.)	0.07 (0.01, 0.30) <0.0001	
RACE								0.9983
ASIAN	200	4 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	77 (38.5)	N.A. (9.46, N.A.)	0.04 (0.01, 0.11) <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.3814
0	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	54 (50.5)	7.39 (0.53, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.11) <0.0001	
1	108	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	23 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (0.01, 0.28) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 107 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9927
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.30, N.A.)	N.M.E. 0.2137	
THORACIC ESOPHAGUS	84	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	93	30 (32.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (0.01, 0.25) <0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.2419
<=1	85	3 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	86	32 (37.2)	N.A. (7.39, N.A.)	0.07 (0.02, 0.23) <0.0001	
>=2	124	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	121	45 (37.2)	N.A. (9.46, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.13) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9851
NO	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	45	16 (35.6)	N.A. (2.33, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	158	4 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	163	61 (37.4)	N.A. (9.46, N.A.)	0.05 (0.02, 0.14) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 108 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9211
NO	152	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	155	59 (38.1)	N.A. (9.46, N.A.)	0.04 (0.01, 0.12) <0.0001	
YES	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	53	18 (34.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.33) <0.0001	
LUNG METASTASIS								0.3847
NO	111	3 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	117	42 (35.9)	N.A. (7.39, N.A.)	0.06 (0.02, 0.18) <0.0001	
YES	98	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	91	35 (38.5)	N.A. (9.46, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.15) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.9853
NO	187	4 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	183	67 (36.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (0.02, 0.12) <0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	10 (40.0)	9.46 (0.49, N.A.)	N.M.E. 0.0014	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 109 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.9867
NO	38	0	N.A. (N.A., N.A.)	50	19 (38.0)	N.A. (0.72, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	171	4 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	158	58 (36.7)	N.A. (7.39, N.A.)	0.05 (0.02, 0.13) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9764
NO	99	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	43 (37.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.17) <0.0001	
YES	110	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	94	34 (36.2)	N.A. (7.39, N.A.)	0.04 (<0.01, 0.16) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.1075
NO	57	3 (5.3)	N.A. (10.84, N.A.)	66	28 (42.4)	9.46 (1.48, N.A.)	0.09 (0.03, 0.29) <0.0001	
YES	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	142	49 (34.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.11) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 110 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.9892
NEVER	30	3 (10.0)	N.A. (10.84, N.A.)	31	17 (54.8)	7.39 (0.49, N.A.)	0.12 (0.03, 0.41) <0.0001	
FORMER	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	147	53 (36.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
CURRENT	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	30	7 (23.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.17 (0.02, 1.41) 0.0640	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.4082
>=1%	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	40 (39.6)	N.A. (9.46, N.A.)	0.05 (0.02, 0.17) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	37 (34.6)	N.A. (7.39, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.15) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.4320
>=1%	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	41 (40.2)	N.A. (9.46, N.A.)	0.05 (0.02, 0.17) <0.0001	
<1%	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	36 (34.0)	N.A. (7.39, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.16) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 111 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.5808
>=5%	74	2 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	72	27 (37.5)	N.A. (9.46, N.A.)	0.05 (0.01, 0.22) <0.0001	
<5%	135	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	136	50 (36.8)	N.A. (7.39, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.13) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.7659
>=10%	64	1 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	57	22 (38.6)	N.A. (2.43, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.23) <0.0001	
<10%	145	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	151	55 (36.4)	N.A. (7.39, N.A.)	0.04 (0.01, 0.14) <0.0001	
LOCATION								0.4685
JAPAN	135	3 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	138	66 (47.8)	7.39 (0.76, N.A.)	0.03 (0.01, 0.10) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	1 (1.4)	N.A. (10.84, N.A.)	70	11 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.57) 0.0012	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 112 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9131
PACLITAXEL	131	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	143	49 (34.3)	N.A. (9.46, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.14) <0.0001	
DOCETAXEL	78	2 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	65	28 (43.1)	N.A. (0.76, N.A.)	0.04 (0.01, 0.19) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.8123
NO	107	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	119	40 (33.6)	N.A. (9.46, N.A.)	0.04 (0.01, 0.18) <0.0001	
YES	102	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	89	37 (41.6)	N.A. (0.79, N.A.)	0.04 (<0.01, 0.15) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 113 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	4 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	208	72 (34.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (0.02, 0.12) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.2838
<65	112	3 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	85	26 (30.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (0.02, 0.23) <0.0001	
>=65	97	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	123	46 (37.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.16) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.6712
<65	112	3 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	85	26 (30.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (0.02, 0.23) <0.0001	
65-<75	83	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	95	34 (35.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.20) <0.0001	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	12 (42.9)	N.A. (0.53, N.A.)	N.M.E. 0.0050	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 114 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.2463
MALE	178	2 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	184	61 (33.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.12) <0.0001	
FEMALE	31	2 (6.5)	N.A. (13.67, N.A.)	24	11 (45.8)	N.A. (0.43, N.A.)	0.05 (<0.01, 0.41) <0.0001	
RACE								0.9984
ASIAN	200	4 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	72 (36.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (0.02, 0.12) <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.9867
0	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	45 (42.1)	N.A. (1.18, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
1	108	4 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	101	27 (26.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.04, 0.31) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 115 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9865
CERVICAL ESOPHAGUS	5	1 (20.0)	N.A. (1.94, N.A.)	7	1 (14.3)	N.A. (0.30, N.A.)	1.18 (0.07, 19.10) 0.9055	
THORACIC ESOPHAGUS	84	0	N.A. (N.A., N.A.)	93	27 (29.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.4048
<=1	85	3 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	86	36 (41.9)	N.A. (1.18, N.A.)	0.06 (0.02, 0.20) <0.0001	
>=2	124	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	121	36 (29.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.17) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9924
NO	51	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	45	16 (35.6)	N.A. (1.28, N.A.)	0.04 (<0.01, 0.33) <0.0001	
YES	158	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	163	56 (34.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (0.01, 0.14) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 116 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9861
NO	152	4 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	155	60 (38.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (0.02, 0.14) <0.0001	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	12 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	
LUNG METASTASIS								0.8961
NO	111	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	117	40 (34.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.17) <0.0001	
YES	98	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	91	32 (35.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (0.01, 0.20) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.9870
NO	187	4 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	183	68 (37.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (0.02, 0.12) <0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	4 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0528	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 117 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.1560
NO	38	2 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	50	17 (34.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.03, 0.54) 0.0010	
YES	171	2 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	158	55 (34.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.11) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.3323
NO	99	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	41 (36.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.16) <0.0001	
YES	110	3 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	94	31 (33.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (0.02, 0.22) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9122
NO	57	1 (1.8)	N.A. (13.67, N.A.)	66	20 (30.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.35) <0.0001	
YES	152	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	142	52 (36.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (0.01, 0.14) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 118 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.1106
NEVER	30	3 (10.0)	N.A. (13.67, N.A.)	31	12 (38.7)	N.A. (0.49, N.A.)	0.18 (0.05, 0.65) 0.0035	
FORMER	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	147	49 (33.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.11) <0.0001	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	11 (36.7)	N.A. (1.18, N.A.)	N.M.E. 0.0022	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.2565
>=1%	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	33 (32.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (0.02, 0.23) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	39 (36.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.15) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.2756
>=1%	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	34 (33.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (0.02, 0.23) <0.0001	
<1%	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	38 (35.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.15) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 119 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.6676
>=5%	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	72	25 (34.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.24) <0.0001	
<5%	135	3 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	136	47 (34.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (0.02, 0.17) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.8545
>=10%	64	1 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	57	19 (33.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.29) <0.0001	
<10%	145	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	151	53 (35.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (0.01, 0.15) <0.0001	
LOCATION								0.9861
JAPAN	135	4 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	138	60 (43.5)	N.A. (1.18, N.A.)	0.05 (0.02, 0.14) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	12 (17.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 120 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.8412
PACLITAXEL	131	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	143	47 (32.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.15) <0.0001	
DOCETAXEL	78	2 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	65	25 (38.5)	N.A. (1.48, N.A.)	0.05 (0.01, 0.22) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9859
NO	107	0	N.A. (N.A., N.A.)	119	39 (32.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	102	4 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	89	33 (37.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.03, 0.24) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 121 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	38 (18.2)	22.57 (15.31, 22.57)	208	59 (28.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.53 (0.35, 0.80) 0.0024	
AGE CATEGORY I								0.5800
<65	112	21 (18.8)	N.A. (11.30, N.A.)	85	29 (34.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.26, 0.79) 0.0046	
>=65	97	17 (17.5)	22.57 (15.31, 22.57)	123	30 (24.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.59 (0.32, 1.09) 0.0905	
AGE CATEGORY II								0.6344
<65	112	21 (18.8)	N.A. (11.30, N.A.)	85	29 (34.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.26, 0.79) 0.0046	
65-<75	83	15 (18.1)	22.57 (15.31, 22.57)	95	22 (23.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.34, 1.30) 0.2298	
>=75	14	2 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	28	8 (28.6)	N.A. (1.91, N.A.)	0.39 (0.08, 1.85) 0.2218	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 122 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.2715
MALE	178	33 (18.5)	22.57 (N.A., N.A.)	184	56 (30.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.33, 0.78) 0.0018	
FEMALE	31	5 (16.1)	N.A. (11.30, N.A.)	24	3 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.92 (0.20, 4.16) 0.9115	
RACE								0.5520
ASIAN	200	36 (18.0)	22.57 (15.31, 22.57)	200	57 (28.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.52 (0.34, 0.79) 0.0020	
WHITE	9	2 (22.2)	N.A. (0.20, N.A.)	8	2 (25.0)	N.A. (0.26, N.A.)	0.98 (0.14, 7.00) 0.9862	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.8757
0	101	16 (15.8)	N.A. (15.31, N.A.)	107	28 (26.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.52 (0.28, 0.96) 0.0345	
1	108	22 (20.4)	22.57 (11.30, 22.57)	101	31 (30.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.53 (0.30, 0.92) 0.0233	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 123 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.8587
CERVICAL ESOPHAGUS	5	1 (20.0)	10.64 (N.A., N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.23, N.A.)	0.56 (0.05, 6.18) 0.6288	
THORACIC ESOPHAGUS	84	19 (22.6)	22.57 (12.06, 22.57)	93	26 (28.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.69 (0.38, 1.26) 0.2306	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.6450
<=1	85	16 (18.8)	22.57 (N.A., N.A.)	86	25 (29.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.48 (0.25, 0.92) 0.0246	
>=2	124	22 (17.7)	N.A. (12.06, N.A.)	121	33 (27.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.58 (0.34, 1.00) 0.0502	
LYMPH NODE METASTASIS								0.3850
NO	51	8 (15.7)	N.A. (10.64, N.A.)	45	15 (33.3)	N.A. (3.02, N.A.)	0.38 (0.16, 0.90) 0.0233	
YES	158	30 (19.0)	22.57 (15.31, 22.57)	163	44 (27.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.58 (0.36, 0.93) 0.0228	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 124 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.2141
NO	152	31 (20.4)	22.57 (12.06, 22.57)	155	42 (27.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.61 (0.38, 0.98) 0.0393	
YES	57	7 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	53	17 (32.1)	N.A. (4.30, N.A.)	0.35 (0.15, 0.86) 0.0165	
LUNG METASTASIS								0.1382
NO	111	27 (24.3)	22.57 (12.06, 22.57)	117	34 (29.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.39, 1.11) 0.1208	
YES	98	11 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	91	25 (27.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.36 (0.18, 0.72) 0.0030	
BONE METASTASIS								0.6369
NO	187	32 (17.1)	22.57 (15.31, 22.57)	183	50 (27.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.32, 0.80) 0.0028	
YES	22	6 (27.3)	N.A. (1.41, N.A.)	25	9 (36.0)	N.A. (0.72, N.A.)	0.66 (0.23, 1.86) 0.4387	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 125 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.3108
NO	38	10 (26.3)	15.31 (10.64, N.A.)	50	15 (30.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.78 (0.35, 1.74) 0.5461	
YES	171	28 (16.4)	22.57 (N.A., N.A.)	158	44 (27.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.29, 0.77) 0.0020	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.6339
NO	99	18 (18.2)	22.57 (N.A., N.A.)	114	34 (29.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.28, 0.89) 0.0171	
YES	110	20 (18.2)	N.A. (12.06, N.A.)	94	25 (26.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.58 (0.32, 1.05) 0.0693	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.7115
NO	57	9 (15.8)	N.A. (11.30, N.A.)	66	16 (24.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.61 (0.27, 1.38) 0.2313	
YES	152	29 (19.1)	22.57 (15.31, 22.57)	142	43 (30.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.30, 0.79) 0.0033	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 126 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.3906
NEVER	30	3 (10.0)	N.A. (11.30, N.A.)	31	10 (32.3)	N.A. (2.56, N.A.)	0.25 (0.07, 0.90) 0.0227	
FORMER	158	29 (18.4)	22.57 (15.31, 22.57)	147	39 (26.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.57 (0.35, 0.93) 0.0237	
CURRENT	21	6 (28.6)	N.A. (2.69, N.A.)	30	10 (33.3)	N.A. (2.43, N.A.)	0.76 (0.28, 2.09) 0.5931	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.6640
>=1%	101	22 (21.8)	22.57 (11.30, 22.57)	101	30 (29.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.32, 0.98) 0.0411	
<1% OR INDETERMINATE	108	16 (14.8)	N.A. (15.31, N.A.)	107	29 (27.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.48 (0.26, 0.89) 0.0179	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.7786
>=1%	101	22 (21.8)	22.57 (11.30, 22.57)	102	31 (30.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.54 (0.31, 0.95) 0.0308	
<1%	108	16 (14.8)	N.A. (15.31, N.A.)	106	28 (26.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.27, 0.92) 0.0247	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 127 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.4236
>=5%	74	16 (21.6)	22.57 (12.06, 22.57)	72	26 (36.1)	N.A. (4.17, N.A.)	0.45 (0.23, 0.85) 0.0115	
<5%	135	22 (16.3)	N.A. (11.30, N.A.)	136	33 (24.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.60 (0.35, 1.03) 0.0615	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.4503
>=10%	64	15 (23.4)	22.57 (12.06, 22.57)	57	22 (38.6)	N.A. (2.43, N.A.)	0.43 (0.22, 0.86) 0.0139	
<10%	145	23 (15.9)	N.A. (11.30, N.A.)	151	37 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.58 (0.34, 0.97) 0.0383	
LOCATION								0.7898
JAPAN	135	20 (14.8)	N.A. (15.31, N.A.)	138	31 (22.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.31, 0.97) 0.0391	
REST OF THE WORLD	74	18 (24.3)	22.57 (9.03, 22.57)	70	28 (40.0)	N.A. (3.25, N.A.)	0.49 (0.27, 0.89) 0.0180	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 128 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9402
PACLITAXEL	131	27 (20.6)	N.A. (15.31, N.A.)	143	45 (31.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.34, 0.88) 0.0126	
DOCETAXEL	78	11 (14.1)	22.57 (10.97, 22.57)	65	14 (21.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.22, 1.15) 0.0987	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.8463
NO	107	21 (19.6)	22.57 (10.97, 22.57)	119	34 (28.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.32, 0.97) 0.0384	
YES	102	17 (16.7)	N.A. (12.06, N.A.)	89	25 (28.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.27, 0.93) 0.0272	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 129 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Arthralgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Arthralgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	11 (5.3)	22.57 (22.57, N.A.)	208	27 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.15, 0.67) 0.0014	
AGE CATEGORY I								0.6702
<65	112	7 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	85	12 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.15, 1.00) 0.0419	
>=65	97	4 (4.1)	22.57 (18.96, 22.57)	123	15 (12.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.06, 0.75) 0.0084	
AGE CATEGORY II								0.8878
<65	112	7 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	85	12 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.15, 1.00) 0.0419	
65-<75	83	3 (3.6)	22.57 (18.96, 22.57)	95	11 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.17 (0.04, 0.79) 0.0117	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	4 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.44 (0.05, 3.95) 0.4518	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 130 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Arthralgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Arthralgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9864
MALE	178	10 (5.6)	22.57 (18.96, N.A.)	184	27 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.14, 0.64) 0.0010	
FEMALE	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	24	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3648	
RACE								0.9881
ASIAN	200	11 (5.5)	22.57 (22.57, N.A.)	200	26 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.16, 0.69) 0.0022	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (3.25, N.A.)	N.M.E. 0.3545	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.1027
0	101	3 (3.0)	N.A. (18.96, N.A.)	107	16 (15.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.17 (0.05, 0.59) 0.0017	
1	108	8 (7.4)	22.57 (N.A., N.A.)	101	11 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.19, 1.31) 0.1517	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 131 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Arthralgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Arthralgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9902
CERVICAL ESOPHAGUS	5	1 (20.0)	10.64 (N.A., N.A.)	7	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3173	
THORACIC ESOPHAGUS	84	5 (6.0)	22.57 (18.96, 22.57)	93	13 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.27 (0.08, 0.85) 0.0180	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.6938
<=1	85	5 (5.9)	22.57 (22.57, N.A.)	86	12 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.09, 0.90) 0.0232	
>=2	124	6 (4.8)	N.A. (18.96, N.A.)	121	15 (12.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.36 (0.14, 0.93) 0.0271	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9720
NO	51	2 (3.9)	N.A. (10.64, N.A.)	45	5 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.05, 1.48) 0.1117	
YES	158	9 (5.7)	22.57 (22.57, N.A.)	163	22 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.14, 0.74) 0.0051	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 132 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Arthralgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Arthralgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9872
NO	152	11 (7.2)	22.57 (22.57, N.A.)	155	21 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.19, 0.88) 0.0183	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	6 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0104	
LUNG METASTASIS								0.6324
NO	111	8 (7.2)	22.57 (22.57, N.A.)	117	17 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.15, 0.90) 0.0228	
YES	98	3 (3.1)	N.A. (18.96, N.A.)	91	10 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.06, 0.87) 0.0193	
BONE METASTASIS								0.7089
NO	187	9 (4.8)	22.57 (22.57, N.A.)	183	22 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.13, 0.68) 0.0023	
YES	22	2 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	25	5 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.08, 2.14) 0.2785	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 133 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Arthralgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Arthralgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.0174**
NO	38	5 (13.2)	N.A. (10.64, N.A.)	50	5 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.18 (0.34, 4.10) 0.7941	
YES	171	6 (3.5)	22.57 (22.57, N.A.)	158	22 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.07, 0.50) 0.0002	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9370
NO	99	7 (7.1)	22.57 (18.96, 22.57)	114	19 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.12, 0.77) 0.0083	
YES	110	4 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	94	8 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.12, 1.30) 0.1107	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.3343
NO	57	1 (1.8)	N.A. (18.96, N.A.)	66	8 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.01, 0.94) 0.0167	
YES	152	10 (6.6)	22.57 (22.57, N.A.)	142	19 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.18, 0.87) 0.0171	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 134 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Arthralgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Arthralgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.8272
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (12.06, N.A.)	31	2 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.04, 4.68) 0.4650	
FORMER	158	7 (4.4)	22.57 (18.96, 22.57)	147	19 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.10, 0.64) 0.0019	
CURRENT	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	30	6 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.64 (0.16, 2.55) 0.5194	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.9792
>=1%	101	7 (6.9)	22.57 (N.A., N.A.)	101	16 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.12, 0.80) 0.0110	
<1% OR INDETERMINATE	108	4 (3.7)	N.A. (18.96, N.A.)	107	11 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.11, 1.08) 0.0550	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.9417
>=1%	101	7 (6.9)	22.57 (N.A., N.A.)	102	16 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.12, 0.82) 0.0130	
<1%	108	4 (3.7)	N.A. (18.96, N.A.)	106	11 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.11, 1.07) 0.0525	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 135 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Arthralgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Arthralgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9875
>=5%	74	6 (8.1)	22.57 (N.A., N.A.)	72	13 (18.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.10, 0.85) 0.0171	
<5%	135	5 (3.7)	N.A. (18.96, N.A.)	136	14 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.12, 0.94) 0.0299	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.7654
>=10%	64	6 (9.4)	22.57 (N.A., N.A.)	57	13 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.08, 0.72) 0.0059	
<10%	145	5 (3.4)	N.A. (18.96, N.A.)	151	14 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.12, 0.97) 0.0345	
LOCATION								0.5239
JAPAN	135	5 (3.7)	N.A. (18.96, N.A.)	138	17 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.10, 0.71) 0.0050	
REST OF THE WORLD	74	6 (8.1)	22.57 (12.06, N.A.)	70	10 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.14, 1.25) 0.1086	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 136 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Arthralgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Arthralgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.3203
PACLITAXEL	131	9 (6.9)	N.A. (18.96, N.A.)	143	21 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.18, 0.86) 0.0155	
DOCETAXEL	78	2 (2.6)	22.57 (22.57, N.A.)	65	6 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.02, 1.10) 0.0275	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.3974
NO	107	8 (7.5)	22.57 (18.96, 22.57)	119	17 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.16, 0.95) 0.0316	
YES	102	3 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	89	10 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.06, 0.86) 0.0174	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 137 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Myalgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Myalgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	6 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	208	22 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.11, 0.65) 0.0018	
AGE CATEGORY I								0.2026
<65	112	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	11 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.03, 0.59) 0.0018	
>=65	97	4 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	123	11 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.14, 1.42) 0.1652	
AGE CATEGORY II								0.3299
<65	112	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	11 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.03, 0.59) 0.0018	
65-<75	83	4 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	95	8 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.58 (0.17, 1.92) 0.3643	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	3 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2090	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 138 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Myalgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Myalgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.7494
MALE	178	5 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	184	20 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.09, 0.67) 0.0028	
FEMALE	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	24	2 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.04, 4.31) 0.4257	
RACE								0.9995
ASIAN	200	6 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	22 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.11, 0.65) 0.0019	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.7505
0	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	10 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.08, 1.12) 0.0589	
1	108	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.06, 0.81) 0.0121	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 139 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Myalgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Myalgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9999
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
THORACIC ESOPHAGUS	84	5 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	93	10 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.19, 1.61) 0.2707	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9909
<=1	85	0	N.A. (N.A., N.A.)	86	8 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0041	
>=2	124	6 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	121	14 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.16, 1.07) 0.0618	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9889
NO	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	45	5 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0146	
YES	158	6 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	163	17 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.36 (0.14, 0.90) 0.0236	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 140 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Myalgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Myalgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.6173
NO	152	4 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	155	17 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.08, 0.68) 0.0038	
YES	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	53	5 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.38 (0.07, 1.94) 0.2247	
LUNG METASTASIS								0.1434
NO	111	4 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	117	8 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.52 (0.16, 1.72) 0.2767	
YES	98	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	91	14 (15.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.03, 0.55) 0.0011	
BONE METASTASIS								0.8051
NO	187	5 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	183	17 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.10, 0.76) 0.0078	
YES	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	25	5 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.03, 1.84) 0.1217	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 141 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Myalgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Myalgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.9656
NO	38	1 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	50	5 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.03, 2.21) 0.1832	
YES	171	5 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	158	17 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.10, 0.72) 0.0050	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9090
NO	99	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	12 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.08, 0.99) 0.0349	
YES	110	3 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	94	10 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.07, 0.91) 0.0228	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.1233
NO	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	66	5 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.70 (0.17, 2.92) 0.6229	
YES	152	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	142	17 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.16 (0.05, 0.54) 0.0007	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 142 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Myalgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Myalgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.9988
NEVER	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	31	4 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0444	
FORMER	158	5 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	147	14 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.12, 0.90) 0.0229	
CURRENT	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	30	4 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.04, 3.04) 0.3084	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.2550
>=1%	101	4 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.44 (0.13, 1.42) 0.1570	
<1% OR INDETERMINATE	108	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	13 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.15 (0.03, 0.65) 0.0034	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.3392
>=1%	101	4 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	10 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.12, 1.26) 0.1036	
<1%	108	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	12 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.16 (0.04, 0.71) 0.0056	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 143 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Myalgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Myalgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.0921
>=5%	74	4 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	72	6 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.64 (0.18, 2.26) 0.4822	
<5%	135	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	136	16 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.03, 0.53) 0.0008	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.0431**
>=10%	64	4 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	57	4 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.88 (0.22, 3.53) 0.8602	
<10%	145	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	151	18 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.03, 0.48) 0.0003	
LOCATION								0.3954
JAPAN	135	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	138	12 (8.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.16 (0.04, 0.74) 0.0071	
REST OF THE WORLD	74	4 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	10 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.12, 1.19) 0.0848	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 144 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Myalgia

Adverse Events with SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders and PT: Myalgia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9649
PACLITAXEL	131	4 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	143	16 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.09, 0.78) 0.0096	
DOCETAXEL	78	2 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	65	6 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.06, 1.37) 0.0931	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.5659
NO	107	4 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	119	13 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.11, 1.02) 0.0425	
YES	102	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	89	9 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.04, 0.88) 0.0173	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 145 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	35 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	208	104 (50.0)	4.40 (2.10, N.A.)	0.24 (0.17, 0.36) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.1351
<65	112	22 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	40 (47.1)	11.17 (2.07, N.A.)	0.33 (0.19, 0.55) <0.0001	
>=65	97	13 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	123	64 (52.0)	3.25 (0.99, N.A.)	0.18 (0.10, 0.33) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.2788
<65	112	22 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	40 (47.1)	11.17 (2.07, N.A.)	0.33 (0.19, 0.55) <0.0001	
65-<75	83	12 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	95	49 (51.6)	2.56 (0.72, N.A.)	0.20 (0.10, 0.37) <0.0001	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	15 (53.6)	3.48 (0.72, N.A.)	0.09 (0.01, 0.66) 0.0030	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 146 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9569
MALE	178	31 (17.4)	N.A. (N.A., N.A.)	184	94 (51.1)	3.48 (1.68, N.A.)	0.24 (0.16, 0.37) <0.0001	
FEMALE	31	4 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	24	10 (41.7)	N.A. (0.49, N.A.)	0.25 (0.08, 0.81) 0.0126	
RACE								0.9914
ASIAN	200	33 (16.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	99 (49.5)	4.86 (2.17, N.A.)	0.24 (0.16, 0.36) <0.0001	
WHITE	9	2 (22.2)	N.A. (0.49, N.A.)	8	5 (62.5)	1.40 (0.26, N.A.)	0.26 (0.05, 1.35) 0.0874	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.9435
0	101	16 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	107	51 (47.7)	N.A. (1.22, N.A.)	0.25 (0.14, 0.43) <0.0001	
1	108	19 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	101	53 (52.5)	2.60 (1.18, N.A.)	0.24 (0.14, 0.41) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 147 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.8865
CERVICAL ESOPHAGUS	5	1 (20.0)	N.A. (3.09, N.A.)	7	3 (42.9)	N.A. (0.20, N.A.)	0.33 (0.03, 3.21) 0.3131	
THORACIC ESOPHAGUS	84	19 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	93	51 (54.8)	2.20 (1.18, N.A.)	0.30 (0.18, 0.52) <0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.3079
<=1	85	10 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	86	39 (45.3)	N.A. (2.30, N.A.)	0.19 (0.09, 0.37) <0.0001	
>=2	124	25 (20.2)	N.A. (N.A., N.A.)	121	65 (53.7)	2.17 (0.99, N.A.)	0.28 (0.17, 0.44) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.1522
NO	51	6 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	45	24 (53.3)	2.56 (0.49, N.A.)	0.15 (0.06, 0.37) <0.0001	
YES	158	29 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	163	80 (49.1)	11.17 (2.17, N.A.)	0.28 (0.18, 0.43) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 148 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.2606
NO	152	23 (15.1)	N.A. (N.A., N.A.)	155	78 (50.3)	4.40 (1.68, N.A.)	0.21 (0.13, 0.34) <0.0001	
YES	57	12 (21.1)	N.A. (N.A., N.A.)	53	26 (49.1)	4.86 (0.72, N.A.)	0.35 (0.18, 0.70) 0.0019	
LUNG METASTASIS								0.9981
NO	111	18 (16.2)	N.A. (N.A., N.A.)	117	56 (47.9)	N.A. (2.07, N.A.)	0.25 (0.14, 0.42) <0.0001	
YES	98	17 (17.3)	N.A. (N.A., N.A.)	91	48 (52.7)	3.25 (0.99, N.A.)	0.24 (0.14, 0.42) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.5987
NO	187	29 (15.5)	N.A. (N.A., N.A.)	183	89 (48.6)	11.17 (2.17, N.A.)	0.23 (0.15, 0.36) <0.0001	
YES	22	6 (27.3)	N.A. (2.30, N.A.)	25	15 (60.0)	0.99 (0.49, N.A.)	0.32 (0.12, 0.83) 0.0125	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 149 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.8760
NO	38	6 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	50	22 (44.0)	11.17 (0.95, N.A.)	0.27 (0.11, 0.66) 0.0023	
YES	171	29 (17.0)	N.A. (N.A., N.A.)	158	82 (51.9)	2.56 (1.22, N.A.)	0.24 (0.16, 0.36) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.7036
NO	99	17 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	114	56 (49.1)	4.86 (2.10, N.A.)	0.27 (0.15, 0.46) <0.0001	
YES	110	18 (16.4)	N.A. (N.A., N.A.)	94	48 (51.1)	3.48 (0.95, N.A.)	0.22 (0.13, 0.39) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.5886
NO	57	7 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	66	31 (47.0)	N.A. (1.31, N.A.)	0.21 (0.09, 0.47) <0.0001	
YES	152	28 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	142	73 (51.4)	3.48 (1.18, N.A.)	0.26 (0.17, 0.40) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 150 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.3666
NEVER	30	6 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	31	12 (38.7)	N.A. (2.30, N.A.)	0.48 (0.18, 1.27) 0.1274	
FORMER	158	25 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	147	76 (51.7)	2.56 (0.95, N.A.)	0.22 (0.14, 0.34) <0.0001	
CURRENT	21	4 (19.0)	N.A. (7.13, N.A.)	30	16 (53.3)	3.25 (1.18, 11.17)	0.22 (0.07, 0.69) 0.0047	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.2510
>=1%	101	19 (18.8)	N.A. (N.A., N.A.)	101	45 (44.6)	11.17 (1.31, N.A.)	0.31 (0.18, 0.53) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	16 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	107	59 (55.1)	2.56 (1.18, N.A.)	0.19 (0.11, 0.33) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.2652
>=1%	101	19 (18.8)	N.A. (N.A., N.A.)	102	46 (45.1)	11.17 (1.31, N.A.)	0.30 (0.18, 0.52) <0.0001	
<1%	108	16 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	106	58 (54.7)	2.56 (1.18, N.A.)	0.19 (0.11, 0.34) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 151 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.2436
>=5%	74	16 (21.6)	N.A. (N.A., N.A.)	72	35 (48.6)	11.17 (0.95, N.A.)	0.33 (0.18, 0.60) 0.0001	
<5%	135	19 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	136	69 (50.7)	3.48 (1.68, N.A.)	0.20 (0.12, 0.33) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.2102
>=10%	64	14 (21.9)	N.A. (N.A., N.A.)	57	26 (45.6)	N.A. (0.59, N.A.)	0.36 (0.19, 0.69) 0.0014	
<10%	145	21 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	151	78 (51.7)	3.48 (1.68, N.A.)	0.20 (0.13, 0.33) <0.0001	
LOCATION								0.0030**
JAPAN	135	14 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	138	69 (50.0)	3.48 (0.95, N.A.)	0.15 (0.08, 0.26) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	21 (28.4)	N.A. (7.13, N.A.)	70	35 (50.0)	4.40 (2.10, N.A.)	0.45 (0.26, 0.77) 0.0031	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 152 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.2027
PACLITAXEL	131	23 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	143	67 (46.9)	11.17 (2.17, N.A.)	0.28 (0.18, 0.46) <0.0001	
DOCETAXEL	78	12 (15.4)	N.A. (N.A., N.A.)	65	37 (56.9)	2.17 (0.36, N.A.)	0.17 (0.09, 0.34) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.8113
NO	107	21 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	119	64 (53.8)	2.33 (0.99, N.A.)	0.25 (0.15, 0.42) <0.0001	
YES	102	14 (13.7)	N.A. (N.A., N.A.)	89	40 (44.9)	N.A. (2.07, N.A.)	0.24 (0.13, 0.44) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 153 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	28 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	61 (29.3)	N.A. (11.17, N.A.)	0.40 (0.26, 0.63) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.4032
<65	112	19 (17.0)	N.A. (N.A., N.A.)	85	28 (32.9)	N.A. (11.17, N.A.)	0.46 (0.25, 0.82) 0.0070	
>=65	97	9 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	123	33 (26.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.14, 0.63) 0.0008	
AGE CATEGORY II								0.5704
<65	112	19 (17.0)	N.A. (N.A., N.A.)	85	28 (32.9)	N.A. (11.17, N.A.)	0.46 (0.25, 0.82) 0.0070	
65-<75	83	8 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	95	23 (24.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.36 (0.16, 0.81) 0.0102	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	10 (35.7)	N.A. (2.17, N.A.)	0.16 (0.02, 1.27) 0.0484	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 154 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9700
MALE	178	24 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	184	54 (29.3)	N.A. (11.17, N.A.)	0.40 (0.25, 0.65) 0.0001	
FEMALE	31	4 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	24	7 (29.2)	N.A. (2.43, N.A.)	0.42 (0.12, 1.43) 0.1505	
RACE								0.4517
ASIAN	200	26 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	59 (29.5)	N.A. (11.17, N.A.)	0.39 (0.24, 0.61) <0.0001	
WHITE	9	2 (22.2)	N.A. (0.49, N.A.)	8	2 (25.0)	N.A. (0.26, N.A.)	0.88 (0.12, 6.27) 0.9000	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.5764
0	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	28 (26.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.16, 0.70) 0.0021	
1	108	18 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	101	33 (32.7)	11.17 (11.17, N.A.)	0.44 (0.25, 0.78) 0.0041	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 155 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.5933
CERVICAL ESOPHAGUS	5	1 (20.0)	N.A. (3.09, N.A.)	7	3 (42.9)	N.A. (0.26, N.A.)	0.31 (0.03, 3.03) 0.2861	
THORACIC ESOPHAGUS	84	15 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	93	28 (30.1)	N.A. (11.17, N.A.)	0.55 (0.30, 1.04) 0.0622	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.1042
<=1	85	6 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	86	23 (26.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.09, 0.54) 0.0003	
>=2	124	22 (17.7)	N.A. (N.A., N.A.)	121	38 (31.4)	11.17 (11.17, N.A.)	0.52 (0.31, 0.88) 0.0128	
LYMPH NODE METASTASIS								0.0543
NO	51	3 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	45	15 (33.3)	N.A. (3.48, N.A.)	0.15 (0.04, 0.52) 0.0005	
YES	158	25 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	163	46 (28.2)	N.A. (11.17, N.A.)	0.51 (0.31, 0.83) 0.0056	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 156 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.3213
NO	152	19 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	155	46 (29.7)	N.A. (11.17, N.A.)	0.35 (0.20, 0.60) <0.0001	
YES	57	9 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	53	15 (28.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.59 (0.26, 1.35) 0.2005	
LUNG METASTASIS								0.8221
NO	111	13 (11.7)	N.A. (N.A., N.A.)	117	32 (27.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.38 (0.20, 0.72) 0.0022	
YES	98	15 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	91	29 (31.9)	11.17 (11.17, N.A.)	0.42 (0.22, 0.78) 0.0051	
BONE METASTASIS								0.9782
NO	187	23 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	183	50 (27.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.40 (0.24, 0.66) 0.0002	
YES	22	5 (22.7)	N.A. (N.A., N.A.)	25	11 (44.0)	N.A. (0.99, N.A.)	0.45 (0.16, 1.30) 0.1242	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 157 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.5677
NO	38	5 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	50	11 (22.0)	N.A. (11.17, N.A.)	0.53 (0.18, 1.52) 0.2263	
YES	171	23 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	158	50 (31.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.38 (0.23, 0.62) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.8646
NO	99	14 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	34 (29.8)	N.A. (11.17, N.A.)	0.43 (0.23, 0.80) 0.0064	
YES	110	14 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	94	27 (28.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.38 (0.20, 0.72) 0.0023	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.2782
NO	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	66	23 (34.8)	N.A. (4.40, N.A.)	0.27 (0.11, 0.67) 0.0023	
YES	152	22 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	142	38 (26.8)	N.A. (11.17, N.A.)	0.48 (0.28, 0.81) 0.0047	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 158 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.4390
NEVER	30	5 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	31	7 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.74 (0.23, 2.33) 0.6018	
FORMER	158	20 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	147	41 (27.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.24, 0.69) 0.0007	
CURRENT	21	3 (14.3)	N.A. (7.13, N.A.)	30	13 (43.3)	11.17 (1.31, 11.17)	0.21 (0.06, 0.76) 0.0102	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.1419
>=1%	101	16 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	101	25 (24.8)	N.A. (11.17, N.A.)	0.56 (0.30, 1.05) 0.0678	
<1% OR INDETERMINATE	108	12 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	107	36 (33.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.15, 0.56) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.1708
>=1%	101	16 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	102	26 (25.5)	N.A. (11.17, N.A.)	0.54 (0.29, 1.02) 0.0529	
<1%	108	12 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	106	35 (33.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.15, 0.57) 0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 159 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.2671
>=5%	74	13 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	72	20 (27.8)	N.A. (11.17, N.A.)	0.55 (0.27, 1.12) 0.0926	
<5%	135	15 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	136	41 (30.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.18, 0.59) 0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.3582
>=10%	64	11 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	57	15 (26.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.26, 1.23) 0.1446	
<10%	145	17 (11.7)	N.A. (N.A., N.A.)	151	46 (30.5)	N.A. (11.17, N.A.)	0.34 (0.20, 0.60) <0.0001	
LOCATION								0.0201**
JAPAN	135	11 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	138	40 (29.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.12, 0.48) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	17 (23.0)	N.A. (N.A., N.A.)	70	21 (30.0)	11.17 (11.17, N.A.)	0.69 (0.36, 1.32) 0.2583	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 160 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Anaemia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.3781
PACLITAXEL	131	18 (13.7)	N.A. (N.A., N.A.)	143	47 (32.9)	N.A. (11.17, N.A.)	0.36 (0.21, 0.62) 0.0001	
DOCETAXEL	78	10 (12.8)	N.A. (N.A., N.A.)	65	14 (21.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.24, 1.25) 0.1461	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.5456
NO	107	17 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	119	36 (30.3)	N.A. (11.17, N.A.)	0.45 (0.25, 0.80) 0.0057	
YES	102	11 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	89	25 (28.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.17, 0.71) 0.0023	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 161 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	23 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.02, 0.36) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.6970
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	6 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.02, 1.08) 0.0258	
>=65	97	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	123	17 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.53) 0.0007	
AGE CATEGORY II								0.9494
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	6 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.02, 1.08) 0.0258	
65-<75	83	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	95	14 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.01, 0.59) 0.0013	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	3 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2047	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 162 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9892
MALE	178	2 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	184	20 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.02, 0.43) 0.0001	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	3 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0428	
RACE								0.9914
ASIAN	200	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	22 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.09 (0.02, 0.38) <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.2888	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.9875
0	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	14 (13.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.03, 0.63) 0.0029	
1	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0020	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 163 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9909
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.20, N.A.)	N.M.E. 0.2137	
THORACIC ESOPHAGUS	84	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	93	15 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.03, 0.63) 0.0028	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9908
<=1	85	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	86	10 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.04, 0.87) 0.0171	
>=2	124	0	N.A. (N.A., N.A.)	121	13 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	
LYMPH NODE METASTASIS								0.7999
NO	51	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	45	8 (17.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.01, 0.80) 0.0074	
YES	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	163	15 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.52) 0.0006	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 164 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.4128
NO	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	155	18 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.41) <0.0001	
YES	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	53	5 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.18 (0.02, 1.54) 0.0785	
LUNG METASTASIS								0.9873
NO	111	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	117	12 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.17 (0.04, 0.76) 0.0085	
YES	98	0	N.A. (N.A., N.A.)	91	11 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0005	
BONE METASTASIS								0.9912
NO	187	2 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	183	19 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.02, 0.43) 0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	4 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0574	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 165 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.6056
NO	38	1 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	50	9 (18.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.02, 1.09) 0.0276	
YES	171	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	158	14 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.49) 0.0004	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.8068
NO	99	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	15 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.56) 0.0009	
YES	110	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	94	8 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.01, 0.84) 0.0095	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9912
NO	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	66	5 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0376	
YES	152	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	142	18 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.02, 0.43) 0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 166 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.3539
NEVER	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	31	2 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1534	
FORMER	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	147	18 (12.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.38) <0.0001	
CURRENT	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	30	3 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.05, 4.36) 0.4821	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.8467
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.01, 0.76) 0.0060	
<1% OR INDETERMINATE	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	13 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.57) 0.0011	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.8355
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	10 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.01, 0.77) 0.0063	
<1%	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	13 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.56) 0.0010	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 167 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.5995
>=5%	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	72	7 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.02, 1.09) 0.0266	
<5%	135	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	136	16 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.47) 0.0002	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.5648
>=10%	64	1 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.02, 1.18) 0.0353	
<10%	145	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	151	17 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.45) 0.0002	
LOCATION								0.6986
JAPAN	135	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	138	15 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.49) 0.0004	
REST OF THE WORLD	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	8 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.01, 0.95) 0.0157	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 168 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.1942
PACLITAXEL	131	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	143	4 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.03, 2.47) 0.2183	
DOCETAXEL	78	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	65	19 (29.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.29) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9889
NO	107	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	119	17 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.03, 0.53) 0.0008	
YES	102	0	N.A. (N.A., N.A.)	89	6 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0090	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 169 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	40 (19.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.17) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.9900
<65	112	0	N.A. (N.A., N.A.)	85	16 (18.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
>=65	97	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	123	24 (19.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.36) <0.0001	
AGE CATEGORY II								>0.9999
<65	112	0	N.A. (N.A., N.A.)	85	16 (18.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
65-<75	83	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	95	17 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.46) 0.0002	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	7 (25.0)	N.A. (4.86, N.A.)	N.M.E. 0.0387	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 170 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9889
MALE	178	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	184	37 (20.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.19) <0.0001	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	3 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0444	
RACE								0.9911
ASIAN	200	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	39 (19.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.17) <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.49, N.A.)	N.M.E. 0.2888	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.9902
0	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	20 (18.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.36) <0.0001	
1	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	20 (19.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 171 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								>0.9999
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.49, N.A.)	N.M.E. 0.2137	
THORACIC ESOPHAGUS	84	0	N.A. (N.A., N.A.)	93	21 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9894
<=1	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	86	16 (18.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.43) 0.0001	
>=2	124	0	N.A. (N.A., N.A.)	121	24 (19.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9902
NO	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	45	7 (15.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0035	
YES	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	163	33 (20.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.21) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 172 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9898
NO	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	155	31 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.22) <0.0001	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	9 (17.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0016	
LUNG METASTASIS								0.9867
NO	111	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	117	26 (22.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.27) <0.0001	
YES	98	0	N.A. (N.A., N.A.)	91	14 (15.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
BONE METASTASIS								0.9903
NO	187	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	183	33 (18.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.20) <0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	7 (28.0)	N.A. (2.14, N.A.)	N.M.E. 0.0086	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 173 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.9912
NO	38	0	N.A. (N.A., N.A.)	50	11 (22.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0023	
YES	171	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	158	29 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.22) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9868
NO	99	0	N.A. (N.A., N.A.)	114	18 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	110	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	94	22 (23.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.26) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9902
NO	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	66	9 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0040	
YES	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	142	31 (21.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.20) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 174 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								>0.9999
NEVER	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	31	2 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1739	
FORMER	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	147	33 (22.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.19) <0.0001	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	5 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0560	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.9907
>=1%	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	18 (17.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	22 (20.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.30) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.9907
>=1%	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	102	18 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
<1%	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	22 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.30) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 175 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9884
>=5%	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	72	11 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0005	
<5%	135	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	136	29 (21.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.23) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9894
>=10%	64	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	8 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0021	
<10%	145	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	151	32 (21.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.22) <0.0001	
LOCATION								0.9882
JAPAN	135	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	138	28 (20.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.24) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	12 (17.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 176 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9875
PACLITAXEL	131	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	143	27 (18.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.27) <0.0001	
DOCETAXEL	78	0	N.A. (N.A., N.A.)	65	13 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9902
NO	107	0	N.A. (N.A., N.A.)	119	23 (19.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	102	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	89	17 (19.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.36) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 177 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	0	N.A. (N.A., N.A.)	208	19 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.9998
<65	112	0	N.A. (N.A., N.A.)	85	5 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0107	
>=65	97	0	N.A. (N.A., N.A.)	123	14 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0006	
AGE CATEGORY II								>0.9999
<65	112	0	N.A. (N.A., N.A.)	85	5 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0107	
65-<75	83	0	N.A. (N.A., N.A.)	95	12 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0009	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	2 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3129	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 178 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9998
MALE	178	0	N.A. (N.A., N.A.)	184	18 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	1 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2557	
RACE								0.9999
ASIAN	200	0	N.A. (N.A., N.A.)	200	17 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	2 (25.0)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.1208	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								>0.9999
0	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	9 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0032	
1	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0008	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 179 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								>0.9999
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	1 (14.3)	N.A. (0.49, N.A.)	N.M.E. 0.3980	
THORACIC ESOPHAGUS	84	0	N.A. (N.A., N.A.)	93	12 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0007	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								>0.9999
<=1	85	0	N.A. (N.A., N.A.)	86	8 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0041	
>=2	124	0	N.A. (N.A., N.A.)	121	11 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0007	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9998
NO	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	45	2 (4.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1308	
YES	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	163	17 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 180 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								>0.9999
NO	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	155	15 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	4 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0358	
LUNG METASTASIS								0.9998
NO	111	0	N.A. (N.A., N.A.)	117	13 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	
YES	98	0	N.A. (N.A., N.A.)	91	6 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0110	
BONE METASTASIS								>0.9999
NO	187	0	N.A. (N.A., N.A.)	183	17 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	2 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1798	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 181 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								>0.9999
NO	38	0	N.A. (N.A., N.A.)	50	5 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0479	
YES	171	0	N.A. (N.A., N.A.)	158	14 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								>0.9999
NO	99	0	N.A. (N.A., N.A.)	114	10 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0027	
YES	110	0	N.A. (N.A., N.A.)	94	9 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0011	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9998
NO	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	66	4 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0612	
YES	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	142	15 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 182 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								>0.9999
NEVER	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	31	2 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1606	
FORMER	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	147	17 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								>0.9999
>=1%	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0013	
<1% OR INDETERMINATE	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	9 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0022	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								>0.9999
>=1%	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	102	10 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0014	
<1%	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	106	9 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0021	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 183 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								>0.9999
>=5%	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	72	7 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0063	
<5%	135	0	N.A. (N.A., N.A.)	136	12 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0005	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9999
>=10%	64	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	4 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0322	
<10%	145	0	N.A. (N.A., N.A.)	151	15 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0001	
LOCATION								>0.9999
JAPAN	135	0	N.A. (N.A., N.A.)	138	13 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	
REST OF THE WORLD	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	6 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0118	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 184 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9997
PACLITAXEL	131	0	N.A. (N.A., N.A.)	143	16 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
DOCETAXEL	78	0	N.A. (N.A., N.A.)	65	3 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0558	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								>0.9999
NO	107	0	N.A. (N.A., N.A.)	119	11 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0013	
YES	102	0	N.A. (N.A., N.A.)	89	8 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0022	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 185 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	27 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	208	4 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.89 (2.41, 19.72) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.4846
<65	112	15 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	11.75 (1.55, 88.96) 0.0024	
>=65	97	12 (12.4)	N.A. (N.A., N.A.)	123	3 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.02 (1.41, 17.86) 0.0057	
AGE CATEGORY II								0.7822
<65	112	15 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	11.75 (1.55, 88.96) 0.0024	
65-<75	83	9 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	95	2 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	5.63 (1.22, 26.07) 0.0126	
>=75	14	3 (21.4)	13.83 (5.78, N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.10 (0.28, 34.52) 0.3330	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 186 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9887
MALE	178	23 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	184	4 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	6.14 (2.12, 17.77) 0.0001	
FEMALE	31	4 (12.9)	N.A. (13.83, N.A.)	24	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1205	
RACE								0.1600
ASIAN	200	26 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	8.86 (2.68, 29.33) <0.0001	
WHITE	9	1 (11.1)	N.A. (0.92, N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.72, N.A.)	0.83 (0.05, 13.31) 0.8961	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.9961
0	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.80 (1.52, 30.38) 0.0036	
1	108	15 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.78 (1.54, 29.77) 0.0033	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 187 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9932
CERVICAL ESOPHAGUS	5	3 (60.0)	5.78 (1.84, N.A.)	7	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0472	
THORACIC ESOPHAGUS	84	9 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	93	3 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	3.37 (0.91, 12.46) 0.0535	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.4748
<=1	85	12 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	86	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	12.88 (1.68, 99.09) 0.0015	
>=2	124	15 (12.1)	N.A. (13.83, N.A.)	121	3 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	4.85 (1.40, 16.80) 0.0060	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9900
NO	51	6 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	45	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0182	
YES	158	21 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	163	4 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.50 (1.88, 16.07) 0.0005	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 188 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9288
NO	152	21 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	155	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	7.13 (2.12, 23.96) 0.0002	
YES	57	6 (10.5)	N.A. (8.08, N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.14 (0.74, 51.15) 0.0559	
LUNG METASTASIS								0.8911
NO	111	14 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	117	2 (1.7)	N.A. (N.A., N.A.)	7.71 (1.75, 33.95) 0.0014	
YES	98	13 (13.3)	N.A. (13.83, N.A.)	91	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.98 (1.34, 26.60) 0.0077	
BONE METASTASIS								0.9895
NO	187	24 (12.8)	N.A. (N.A., N.A.)	183	4 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	6.25 (2.17, 18.03) 0.0001	
YES	22	3 (13.6)	13.83 (N.A., N.A.)	25	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0893	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 189 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.8618
NO	38	6 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	50	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	7.84 (0.94, 65.14) 0.0237	
YES	171	21 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	158	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.43 (1.91, 21.64) 0.0006	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9902
NO	99	10 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	4 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.88 (0.90, 9.20) 0.0613	
YES	110	17 (15.5)	N.A. (N.A., N.A.)	94	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.8287
NO	57	7 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	66	1 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	8.28 (1.02, 67.40) 0.0181	
YES	152	20 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	142	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	6.43 (1.91, 21.67) 0.0006	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 190 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.9844
NEVER	30	2 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1499	
FORMER	158	21 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	147	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.99 (2.08, 23.47) 0.0002	
CURRENT	21	4 (19.0)	N.A. (6.47, N.A.)	30	1 (3.3)	N.A. (7.49, N.A.)	4.88 (0.54, 43.71) 0.1165	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.2611
>=1%	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.18 (1.18, 14.84) 0.0160	
<1% OR INDETERMINATE	108	15 (13.9)	N.A. (13.83, N.A.)	107	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	14.76 (1.95, >99.99) 0.0006	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.2716
>=1%	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	3 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.24 (1.20, 15.04) 0.0148	
<1%	108	15 (13.9)	N.A. (13.83, N.A.)	106	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	14.52 (1.91, >99.99) 0.0006	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 191 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9678
>=5%	74	7 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	72	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	6.86 (0.84, 55.82) 0.0364	
<5%	135	20 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	136	3 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	6.88 (2.04, 23.19) 0.0003	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.8702
>=10%	64	7 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	6.09 (0.75, 49.53) 0.0541	
<10%	145	20 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	151	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	7.14 (2.12, 24.08) 0.0002	
LOCATION								0.4157
JAPAN	135	19 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	138	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	9.77 (2.27, 42.00) 0.0002	
REST OF THE WORLD	74	8 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	2 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.92 (0.83, 18.49) 0.0622	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 192 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9881
PACLITAXEL	131	16 (12.2)	N.A. (N.A., N.A.)	143	4 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.31 (1.43, 12.93) 0.0046	
DOCETAXEL	78	11 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	65	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0019	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9853
NO	107	11 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	119	4 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	3.03 (0.96, 9.54) 0.0460	
YES	102	16 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	89	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 193 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	21 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	3 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	6.97 (2.07, 23.41) 0.0003	
AGE CATEGORY I								0.8067
<65	112	11 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	8.35 (1.08, 64.74) 0.0150	
>=65	97	10 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	123	2 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.12 (1.33, 28.06) 0.0080	
AGE CATEGORY II								0.8849
<65	112	11 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	8.35 (1.08, 64.74) 0.0150	
65-<75	83	7 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	95	1 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	8.70 (1.07, 70.73) 0.0147	
>=75	14	3 (21.4)	13.83 (5.78, N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.10 (0.28, 34.52) 0.3330	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 194 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9906
MALE	178	19 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	184	3 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.65 (1.97, 22.51) 0.0004	
FEMALE	31	2 (6.5)	N.A. (13.83, N.A.)	24	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3648	
RACE								0.9994
ASIAN	200	21 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	6.98 (2.08, 23.47) 0.0003	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.6764
0	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	5.60 (1.23, 25.57) 0.0122	
1	108	11 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	9.33 (1.20, 72.66) 0.0094	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 195 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.6368
<=1	85	10 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	86	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	10.69 (1.37, 83.52) 0.0047	
>=2	124	11 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	121	2 (1.7)	N.A. (N.A., N.A.)	5.01 (1.10, 22.77) 0.0206	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9912
NO	51	5 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	45	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0312	
YES	158	16 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	163	3 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	5.43 (1.57, 18.70) 0.0027	
LIVER METASTASIS								0.9920
NO	152	15 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	155	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.91 (1.42, 17.01) 0.0054	
YES	57	6 (10.5)	N.A. (8.08, N.A.)	53	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0128	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 196 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LUNG METASTASIS								0.5106
NO	111	11 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	117	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	12.17 (1.57, 94.28) 0.0022	
YES	98	10 (10.2)	N.A. (13.83, N.A.)	91	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	4.36 (0.95, 20.01) 0.0393	
BONE METASTASIS								0.9910
NO	187	18 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	183	3 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.13 (1.80, 20.83) 0.0009	
YES	22	3 (13.6)	13.83 (N.A., N.A.)	25	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0893	
TARGET LESION								0.5896
NO	38	3 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	50	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.79 (0.39, 36.50) 0.2143	
YES	171	18 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	158	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	8.08 (1.87, 34.96) 0.0009	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 197 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9870
NO	99	6 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	3 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.23 (0.56, 8.95) 0.2453	
YES	110	15 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	94	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9905
NO	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	66	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0723	
YES	152	18 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	142	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	5.71 (1.68, 19.44) 0.0016	
HISTORY OF SMOKING								0.9696
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3173	
FORMER	158	16 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	147	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.85 (1.80, 34.21) 0.0011	
CURRENT	21	4 (19.0)	N.A. (6.47, N.A.)	30	1 (3.3)	N.A. (7.49, N.A.)	4.88 (0.54, 43.71) 0.1165	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 198 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.4248
>=1%	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.64 (1.00, 21.51) 0.0308	
<1% OR INDETERMINATE	108	12 (11.1)	N.A. (13.83, N.A.)	107	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	11.52 (1.49, 88.93) 0.0031	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.4390
>=1%	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.71 (1.02, 21.83) 0.0289	
<1%	108	12 (11.1)	N.A. (13.83, N.A.)	106	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	11.33 (1.47, 87.45) 0.0034	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.6602
>=5%	74	5 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	72	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.85 (0.57, 41.53) 0.1109	
<5%	135	16 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	136	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	8.10 (1.86, 35.33) 0.0009	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 199 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.5717
>=10%	64	5 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.27 (0.50, 36.60) 0.1496	
<10%	145	16 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	151	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	8.44 (1.94, 36.79) 0.0007	
LOCATION								0.8643
JAPAN	135	15 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	138	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.48 (1.71, 32.78) 0.0017	
REST OF THE WORLD	74	6 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.83 (0.70, 48.49) 0.0640	
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9897
PACLITAXEL	131	12 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	143	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.18 (1.17, 14.89) 0.0168	
DOCETAXEL	78	9 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	65	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0057	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 200 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

Adverse Events with SOC: Endocrine Disorders and PT: Hypothyroidism Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9875
NO	107	7 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	119	3 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.49 (0.64, 9.67) 0.1723	
YES	102	14 (13.7)	N.A. (N.A., N.A.)	89	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 201 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	27 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	208	107 (51.4)	3.48 (2.17, 14.29)	0.18 (0.11, 0.27) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.6098
<65	112	15 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	85	43 (50.6)	3.48 (1.64, N.A.)	0.21 (0.12, 0.38) <0.0001	
>=65	97	12 (12.4)	N.A. (N.A., N.A.)	123	64 (52.0)	3.48 (1.81, 14.29)	0.15 (0.08, 0.29) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.2457
<65	112	15 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	85	43 (50.6)	3.48 (1.64, N.A.)	0.21 (0.12, 0.38) <0.0001	
65-<75	83	9 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	95	54 (56.8)	2.79 (1.48, 14.29)	0.12 (0.06, 0.25) <0.0001	
>=75	14	3 (21.4)	N.A. (3.09, N.A.)	28	10 (35.7)	N.A. (1.81, N.A.)	0.46 (0.13, 1.68) 0.2312	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 202 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.3986
MALE	178	20 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	184	93 (50.5)	4.63 (2.23, 14.29)	0.15 (0.09, 0.25) <0.0001	
FEMALE	31	7 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	24	14 (58.3)	1.48 (1.05, N.A.)	0.28 (0.11, 0.71) 0.0041	
RACE								0.0221**
ASIAN	200	24 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	104 (52.0)	3.29 (2.07, 14.29)	0.16 (0.10, 0.25) <0.0001	
WHITE	9	3 (33.3)	N.A. (0.03, N.A.)	8	3 (37.5)	N.A. (2.14, N.A.)	0.96 (0.19, 4.79) 0.9574	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.0211**
0	101	8 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	60 (56.1)	3.25 (1.61, 14.29)	0.09 (0.04, 0.19) <0.0001	
1	108	19 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	101	47 (46.5)	4.63 (1.94, N.A.)	0.30 (0.17, 0.51) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 203 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.4736
CERVICAL ESOPHAGUS	5	1 (20.0)	N.A. (3.09, N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.26, N.A.)	0.49 (0.04, 5.63) 0.5601	
THORACIC ESOPHAGUS	84	10 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	93	46 (49.5)	3.48 (2.17, N.A.)	0.19 (0.09, 0.37) <0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.5031
<=1	85	9 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	86	43 (50.0)	4.63 (2.56, 14.29)	0.15 (0.07, 0.32) <0.0001	
>=2	124	18 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	121	63 (52.1)	2.79 (1.48, N.A.)	0.20 (0.11, 0.34) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.3007
NO	51	9 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	45	22 (48.9)	9.20 (1.41, 9.20)	0.26 (0.12, 0.57) 0.0004	
YES	158	18 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	163	85 (52.1)	3.29 (2.07, 14.29)	0.15 (0.09, 0.26) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 204 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.0825
NO	152	17 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	155	82 (52.9)	3.48 (2.07, 14.29)	0.14 (0.08, 0.24) <0.0001	
YES	57	10 (17.5)	N.A. (11.60, N.A.)	53	25 (47.2)	3.25 (1.41, N.A.)	0.30 (0.14, 0.64) 0.0010	
LUNG METASTASIS								0.7683
NO	111	14 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	117	62 (53.0)	3.29 (2.07, 14.29)	0.17 (0.09, 0.31) <0.0001	
YES	98	13 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	91	45 (49.5)	5.09 (1.64, N.A.)	0.19 (0.10, 0.35) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.5786
NO	187	22 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	183	91 (49.7)	4.63 (2.56, 14.29)	0.17 (0.10, 0.27) <0.0001	
YES	22	5 (22.7)	N.A. (N.A., N.A.)	25	16 (64.0)	1.18 (0.76, 5.09)	0.23 (0.08, 0.65) 0.0024	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 205 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.8387
NO	38	5 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	50	24 (48.0)	9.20 (2.56, N.A.)	0.21 (0.08, 0.54) 0.0004	
YES	171	22 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	158	83 (52.5)	2.79 (1.77, 14.29)	0.17 (0.11, 0.28) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.2993
NO	99	16 (16.2)	N.A. (N.A., N.A.)	114	59 (51.8)	3.25 (1.48, N.A.)	0.23 (0.13, 0.41) <0.0001	
YES	110	11 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	94	48 (51.1)	5.09 (1.94, 14.29)	0.13 (0.07, 0.26) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.8411
NO	57	7 (12.3)	N.A. (11.60, N.A.)	66	33 (50.0)	9.20 (1.77, 14.29)	0.17 (0.07, 0.40) <0.0001	
YES	152	20 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	142	74 (52.1)	3.29 (1.81, N.A.)	0.18 (0.11, 0.30) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 206 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.1168
NEVER	30	5 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	31	12 (38.7)	N.A. (1.61, N.A.)	0.35 (0.12, 1.01) 0.0425	
FORMER	158	16 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	147	78 (53.1)	3.29 (1.94, 14.29)	0.13 (0.07, 0.22) <0.0001	
CURRENT	21	6 (28.6)	N.A. (2.73, N.A.)	30	17 (56.7)	2.56 (1.05, N.A.)	0.39 (0.15, 0.99) 0.0388	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.3381
>=1%	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	56 (55.4)	2.76 (1.61, 14.29)	0.14 (0.08, 0.27) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	15 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	51 (47.7)	5.09 (2.17, N.A.)	0.22 (0.12, 0.39) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.3079
>=1%	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	57 (55.9)	2.76 (1.61, 14.29)	0.14 (0.07, 0.27) <0.0001	
<1%	108	15 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	50 (47.2)	5.09 (2.17, N.A.)	0.22 (0.12, 0.40) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 207 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.6018
>=5%	74	10 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	72	41 (56.9)	2.56 (1.41, 5.09)	0.17 (0.08, 0.33) <0.0001	
<5%	135	17 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	136	66 (48.5)	9.20 (2.17, 14.29)	0.19 (0.11, 0.32) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.5908
>=10%	64	8 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	57	31 (54.4)	3.25 (1.41, N.A.)	0.16 (0.07, 0.35) <0.0001	
<10%	145	19 (13.1)	N.A. (N.A., N.A.)	151	76 (50.3)	4.63 (2.14, 14.29)	0.19 (0.11, 0.31) <0.0001	
LOCATION								0.0005**
JAPAN	135	13 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	138	82 (59.4)	2.23 (1.18, 4.63)	0.10 (0.05, 0.18) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	14 (18.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	25 (35.7)	N.A. (3.48, N.A.)	0.50 (0.26, 0.96) 0.0337	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 208 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.0977
PACLITAXEL	131	18 (13.7)	N.A. (N.A., N.A.)	143	85 (59.4)	1.94 (1.41, 3.48)	0.14 (0.09, 0.24) <0.0001	
DOCETAXEL	78	9 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	65	22 (33.8)	14.29 (9.20, 14.29)	0.30 (0.14, 0.67) 0.0017	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.2154
NO	107	17 (15.9)	N.A. (N.A., N.A.)	119	60 (50.4)	3.48 (1.77, N.A.)	0.24 (0.14, 0.41) <0.0001	
YES	102	10 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	89	47 (52.8)	2.86 (1.81, 14.29)	0.12 (0.06, 0.25) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 209 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Dysgeusia

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Dysgeusia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	5 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	14 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.12, 0.92) 0.0258	
AGE CATEGORY I								0.4540
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.02, 1.73) 0.1004	
>=65	97	4 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	123	10 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.14, 1.47) 0.1763	
AGE CATEGORY II								0.6388
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.02, 1.73) 0.1004	
65-<75	83	3 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	95	8 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.38 (0.10, 1.46) 0.1442	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	2 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.92 (0.08, 10.19) 0.9473	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 210 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Dysgeusia

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Dysgeusia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9928
MALE	178	5 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	184	13 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.13, 1.04) 0.0509	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	1 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2457	
RACE								0.9997
ASIAN	200	5 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	14 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.12, 0.92) 0.0263	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.5711
0	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	8 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.05, 1.08) 0.0429	
1	108	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	101	6 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.12, 1.86) 0.2681	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 211 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Dysgeusia

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Dysgeusia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9899
<=1	85	0	N.A. (N.A., N.A.)	86	2 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1585	
>=2	124	5 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	121	12 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.14, 1.10) 0.0640	
LYMPH NODE METASTASIS								0.5241
NO	51	2 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	45	3 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.57 (0.09, 3.39) 0.5270	
YES	158	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	163	11 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.07, 0.92) 0.0254	
LIVER METASTASIS								0.9902
NO	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	155	9 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0026	
YES	57	5 (8.8)	N.A. (12.98, N.A.)	53	5 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.90 (0.25, 3.17) 0.8653	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 212 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Dysgeusia

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Dysgeusia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LUNG METASTASIS								0.7988
NO	111	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	117	5 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.08, 2.17) 0.2851	
YES	98	3 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	91	9 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.27 (0.07, 1.03) 0.0405	
BONE METASTASIS								0.6397
NO	187	4 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	183	12 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.09, 0.93) 0.0269	
YES	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	25	2 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.55 (0.05, 6.11) 0.6243	
TARGET LESION								0.9996
NO	38	0	N.A. (N.A., N.A.)	50	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
YES	171	5 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	158	14 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.10, 0.83) 0.0147	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 213 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Dysgeusia

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Dysgeusia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.8565
NO	99	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	6 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.39 (0.08, 1.91) 0.2254	
YES	110	3 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	94	8 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.07, 1.07) 0.0485	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.0697
NO	57	4 (7.0)	N.A. (12.98, N.A.)	66	5 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.88 (0.23, 3.30) 0.8480	
YES	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	142	9 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.01, 0.81) 0.0080	
HISTORY OF SMOKING								0.9630
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	2 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.05, 5.51) 0.5632	
FORMER	158	4 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	147	11 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.10, 0.98) 0.0347	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.4028	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 214 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Dysgeusia

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Dysgeusia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.6966
>=1%	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	7 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.11, 1.67) 0.2112	
<1% OR INDETERMINATE	108	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	7 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.05, 1.18) 0.0586	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.6830
>=1%	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	7 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.44 (0.11, 1.69) 0.2172	
<1%	108	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	7 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.05, 1.17) 0.0568	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.5689
>=5%	74	3 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	72	6 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.49 (0.12, 1.94) 0.2959	
<5%	135	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	136	8 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.05, 1.06) 0.0401	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 215 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Dysgeusia

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Dysgeusia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.1820
>=10%	64	3 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.90 (0.18, 4.48) 0.9021	
<10%	145	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	151	11 (7.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.17 (0.04, 0.78) 0.0099	
LOCATION								0.9905
JAPAN	135	4 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	138	14 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.09, 0.81) 0.0122	
REST OF THE WORLD	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3173	
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9860
PACLITAXEL	131	3 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	143	9 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.08, 1.16) 0.0677	
DOCETAXEL	78	2 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	65	5 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.07, 1.77) 0.1806	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 216 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Dysgeusia

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Dysgeusia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.6900
NO	107	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	119	5 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.09, 2.32) 0.3285	
YES	102	3 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	89	9 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.07, 0.97) 0.0307	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 217 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Peripheral Sensory Neuropathy

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Peripheral Sensory Neuropathy Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	46 (22.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.14) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.9849
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	17 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.32) <0.0001	
>=65	97	0	N.A. (N.A., N.A.)	123	29 (23.6)	N.A. (9.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.9998
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	17 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.32) <0.0001	
65-<75	83	0	N.A. (N.A., N.A.)	95	24 (25.3)	N.A. (9.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	5 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0818	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 218 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Peripheral Sensory Neuropathy

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Peripheral Sensory Neuropathy Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9874
MALE	178	0	N.A. (N.A., N.A.)	184	38 (20.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
FEMALE	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	24	8 (33.3)	N.A. (1.48, N.A.)	0.08 (0.01, 0.65) 0.0025	
RACE								0.9985
ASIAN	200	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	46 (23.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.14) <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.9856
0	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	32 (29.9)	N.A. (9.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
1	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	14 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.49) 0.0004	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 219 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Peripheral Sensory Neuropathy

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Peripheral Sensory Neuropathy Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								>0.9999
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	1 (14.3)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.3980	
THORACIC ESOPHAGUS	84	0	N.A. (N.A., N.A.)	93	12 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0008	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9891
<=1	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	86	16 (18.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.44) 0.0001	
>=2	124	0	N.A. (N.A., N.A.)	121	30 (24.8)	N.A. (9.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9892
NO	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	45	11 (24.4)	9.20 (9.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	163	35 (21.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.20) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 220 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Peripheral Sensory Neuropathy

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Peripheral Sensory Neuropathy Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9895
NO	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	155	35 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.18) <0.0001	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	11 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0005	
LUNG METASTASIS								0.9851
NO	111	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	117	23 (19.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.31) <0.0001	
YES	98	0	N.A. (N.A., N.A.)	91	23 (25.3)	N.A. (9.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
BONE METASTASIS								0.9898
NO	187	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	183	41 (22.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.15) <0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	5 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0285	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 221 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Peripheral Sensory Neuropathy

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Peripheral Sensory Neuropathy Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.9858
NO	38	0	N.A. (N.A., N.A.)	50	12 (24.0)	N.A. (9.20, N.A.)	N.M.E. 0.0011	
YES	171	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	158	34 (21.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.18) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9858
NO	99	0	N.A. (N.A., N.A.)	114	21 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	110	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	94	25 (26.6)	N.A. (9.20, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.21) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9890
NO	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	66	18 (27.3)	9.20 (9.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	142	28 (19.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.23) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 222 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Peripheral Sensory Neuropathy

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Peripheral Sensory Neuropathy Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.9998
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	8 (25.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.01, 0.88) 0.0114	
FORMER	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	147	33 (22.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	5 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0533	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.9846
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	25 (24.8)	N.A. (9.20, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.25) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	21 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.9849
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	26 (25.5)	N.A. (9.20, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.24) <0.0001	
<1%	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	106	20 (18.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 223 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Peripheral Sensory Neuropathy

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Peripheral Sensory Neuropathy Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9887
>=5%	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	72	19 (26.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.34) <0.0001	
<5%	135	0	N.A. (N.A., N.A.)	136	27 (19.9)	N.A. (9.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9876
>=10%	64	1 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	57	12 (21.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.52) 0.0006	
<10%	145	0	N.A. (N.A., N.A.)	151	34 (22.5)	N.A. (9.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
LOCATION								0.9907
JAPAN	135	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	138	41 (29.7)	N.A. (9.20, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.15) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	5 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0261	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 224 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Peripheral Sensory Neuropathy

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Peripheral Sensory Neuropathy Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9886
PACLITAXEL	131	0	N.A. (N.A., N.A.)	143	38 (26.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
DOCETAXEL	78	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	65	8 (12.3)	N.A. (9.20, N.A.)	0.09 (0.01, 0.74) 0.0055	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9862
NO	107	0	N.A. (N.A., N.A.)	119	20 (16.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	102	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	89	26 (29.2)	N.A. (9.20, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.21) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 225 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Neuropathy Peripheral

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Neuropathy Peripheral Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	0	N.A. (N.A., N.A.)	208	23 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.9998
<65	112	0	N.A. (N.A., N.A.)	85	13 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
>=65	97	0	N.A. (N.A., N.A.)	123	10 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0038	
AGE CATEGORY II								>0.9999
<65	112	0	N.A. (N.A., N.A.)	85	13 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
65-<75	83	0	N.A. (N.A., N.A.)	95	9 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0046	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.4631	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 226 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Neuropathy Peripheral

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Neuropathy Peripheral Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9999
MALE	178	0	N.A. (N.A., N.A.)	184	19 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	4 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0185	
RACE								>0.9999
ASIAN	200	0	N.A. (N.A., N.A.)	200	22 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (2.76, N.A.)	N.M.E. 0.3173	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.9998
0	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	9 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0030	
1	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	14 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 227 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Neuropathy Peripheral

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Neuropathy Peripheral Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9982
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
THORACIC ESOPHAGUS	84	0	N.A. (N.A., N.A.)	93	16 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9998
<=1	85	0	N.A. (N.A., N.A.)	86	13 (15.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	
>=2	124	0	N.A. (N.A., N.A.)	121	10 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0014	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9998
NO	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	45	3 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0625	
YES	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	163	20 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 228 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Neuropathy Peripheral

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Neuropathy Peripheral Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9999
NO	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	155	19 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	4 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0509	
LUNG METASTASIS								0.9997
NO	111	0	N.A. (N.A., N.A.)	117	18 (15.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	98	0	N.A. (N.A., N.A.)	91	5 (5.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0198	
BONE METASTASIS								0.9999
NO	187	0	N.A. (N.A., N.A.)	183	19 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	4 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0561	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 229 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Neuropathy Peripheral

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Neuropathy Peripheral Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								>0.9999
NO	38	0	N.A. (N.A., N.A.)	50	5 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0394	
YES	171	0	N.A. (N.A., N.A.)	158	18 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9997
NO	99	0	N.A. (N.A., N.A.)	114	18 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	110	0	N.A. (N.A., N.A.)	94	5 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0184	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9998
NO	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	66	5 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0407	
YES	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	142	18 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 230 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Neuropathy Peripheral

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Neuropathy Peripheral Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								>0.9999
NEVER	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3091	
FORMER	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	147	17 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	5 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0463	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								>0.9999
>=1%	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	
<1% OR INDETERMINATE	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	11 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0007	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								>0.9999
>=1%	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	102	12 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0004	
<1%	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	106	11 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0006	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 231 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Neuropathy Peripheral

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Neuropathy Peripheral Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								>0.9999
>=5%	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	72	9 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0015	
<5%	135	0	N.A. (N.A., N.A.)	136	14 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9999
>=10%	64	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	8 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0014	
<10%	145	0	N.A. (N.A., N.A.)	151	15 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0001	
LOCATION								>0.9999
JAPAN	135	0	N.A. (N.A., N.A.)	138	16 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	7 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0066	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 232 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Nervous System Disorders. PT: Neuropathy Peripheral

Adverse Events with SOC: Nervous System Disorders and PT: Neuropathy Peripheral Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9995
PACLITAXEL	131	0	N.A. (N.A., N.A.)	143	21 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
DOCETAXEL	78	0	N.A. (N.A., N.A.)	65	2 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1447	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9996
NO	107	0	N.A. (N.A., N.A.)	119	19 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	102	0	N.A. (N.A., N.A.)	89	4 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0317	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 233 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Renal and Urinary Disorders

Adverse Events with SOC: Renal and Urinary Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	18 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	7 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.45 (1.02, 5.91) 0.0386	
AGE CATEGORY I								0.9147
<65	112	12 (10.7)	N.A. (20.90, N.A.)	85	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.14 (0.69, 6.69) 0.1796	
>=65	97	6 (6.2)	N.A. (N.A., N.A.)	123	3 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.59 (0.65, 10.37) 0.1629	
AGE CATEGORY II								0.9146
<65	112	12 (10.7)	N.A. (20.90, N.A.)	85	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.14 (0.69, 6.69) 0.1796	
65-<75	83	5 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	95	2 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	3.01 (0.58, 15.53) 0.1662	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.80 (0.11, 28.80) 0.6730	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 234 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Renal and Urinary Disorders

Adverse Events with SOC: Renal and Urinary Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9996
MALE	178	18 (10.1)	N.A. (20.90, N.A.)	184	7 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.56 (1.06, 6.15) 0.0301	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
RACE								0.9997
ASIAN	200	18 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	7 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.46 (1.02, 5.92) 0.0382	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.5473
0	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.20 (0.87, 11.84) 0.0651	
1	108	9 (8.3)	N.A. (20.90, N.A.)	101	4 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.84 (0.55, 6.12) 0.3136	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 235 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Renal and Urinary Disorders

Adverse Events with SOC: Renal and Urinary Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9391
<=1	85	9 (10.6)	N.A. (20.90, N.A.)	86	3 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.64 (0.70, 9.88) 0.1351	
>=2	124	9 (7.3)	N.A. (N.A., N.A.)	121	3 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.07 (0.83, 11.37) 0.0766	
LYMPH NODE METASTASIS								0.3938
NO	51	5 (9.8)	20.90 (N.A., N.A.)	45	3 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.50 (0.36, 6.29) 0.5756	
YES	158	13 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	163	4 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.39 (1.10, 10.40) 0.0236	
LIVER METASTASIS								0.6108
NO	152	14 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	155	6 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.16 (0.82, 5.67) 0.1089	
YES	57	4 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.28 (0.48, 38.38) 0.1578	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 236 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Renal and Urinary Disorders

Adverse Events with SOC: Renal and Urinary Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LUNG METASTASIS								0.6151
NO	111	11 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	117	5 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.06 (0.70, 6.05) 0.1779	
YES	98	7 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	91	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	3.42 (0.71, 16.46) 0.1036	
BONE METASTASIS								0.3105
NO	187	16 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	183	5 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.02 (1.10, 8.30) 0.0245	
YES	22	2 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	25	2 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.10 (0.16, 7.85) 0.9208	
TARGET LESION								0.2888
NO	38	3 (7.9)	N.A. (20.90, N.A.)	50	3 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.82 (0.14, 4.94) 0.8321	
YES	171	15 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	158	4 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.49 (1.16, 10.54) 0.0180	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 237 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Renal and Urinary Disorders

Adverse Events with SOC: Renal and Urinary Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.4042
NO	99	6 (6.1)	N.A. (20.90, N.A.)	114	4 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.50 (0.41, 5.48) 0.5347	
YES	110	12 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	94	3 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	3.49 (0.98, 12.37) 0.0394	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.2430
NO	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	66	1 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	7.17 (0.86, 59.71) 0.0335	
YES	152	12 (7.9)	N.A. (20.90, N.A.)	142	6 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.74 (0.65, 4.69) 0.2647	
HISTORY OF SMOKING								0.6566
NEVER	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3352	
FORMER	158	14 (8.9)	N.A. (20.90, N.A.)	147	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.13 (1.18, 14.51) 0.0163	
CURRENT	21	4 (19.0)	N.A. (6.51, N.A.)	30	3 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.83 (0.41, 8.19) 0.4209	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 238 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Renal and Urinary Disorders

Adverse Events with SOC: Renal and Urinary Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.5319
>=1%	101	8 (7.9)	N.A. (20.90, N.A.)	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.34 (0.69, 16.12) 0.1117	
<1% OR INDETERMINATE	108	10 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	107	5 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.06 (0.70, 6.04) 0.1773	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.5137
>=1%	101	8 (7.9)	N.A. (20.90, N.A.)	102	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.39 (0.70, 16.38) 0.1063	
<1%	108	10 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	106	5 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.04 (0.70, 5.96) 0.1849	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.5440
>=5%	74	8 (10.8)	N.A. (20.90, N.A.)	72	2 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.35 (0.69, 16.13) 0.1100	
<5%	135	10 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	136	5 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.08 (0.71, 6.10) 0.1707	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 239 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Renal and Urinary Disorders

Adverse Events with SOC: Renal and Urinary Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.6425
>=10%	64	8 (12.5)	N.A. (20.90, N.A.)	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.97 (0.62, 14.35) 0.1545	
<10%	145	10 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	151	5 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.16 (0.74, 6.33) 0.1499	
LOCATION								0.1186
JAPAN	135	9 (6.7)	N.A. (20.90, N.A.)	138	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	8.18 (1.03, 65.24) 0.0184	
REST OF THE WORLD	74	9 (12.2)	N.A. (N.A., N.A.)	70	6 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.47 (0.52, 4.14) 0.4615	
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.6808
PACLITAXEL	131	11 (8.4)	N.A. (20.90, N.A.)	143	4 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.74 (0.86, 8.68) 0.0753	
DOCETAXEL	78	7 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	65	3 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.00 (0.52, 7.79) 0.3057	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 240 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Renal and Urinary Disorders

Adverse Events with SOC: Renal and Urinary Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.3621
NO	107	8 (7.5)	N.A. (20.90, N.A.)	119	2 (1.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.94 (0.82, 18.84) 0.0644	
YES	102	10 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	89	5 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.79 (0.61, 5.25) 0.2806	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 241 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	12 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	208	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	5.79 (1.29, 25.93) 0.0094	
GENDER								0.9920
MALE	178	10 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	184	2 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.85 (1.06, 22.25) 0.0247	
FEMALE	31	2 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	24	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2040	
RACE								0.9996
ASIAN	200	12 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	5.81 (1.30, 26.01) 0.0092	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
LIVER METASTASIS								0.9935
NO	152	10 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	155	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.73 (1.03, 21.66) 0.0274	
YES	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	53	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1517	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

Protocol: CA209473 Page 242 of 242

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Hepatobiliary Disorders

Adverse Events with SOC: Hepatobiliary Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BONE METASTASIS								0.9929
NO	187	11 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	183	2 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	5.28 (1.17, 23.91) 0.0157	
YES	22	1 (4.5)	N.A. (6.18, N.A.)	25	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3865	
TARGET LESION								0.4516
NO	38	2 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	50	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.69 (0.24, 29.69) 0.3998	
YES	171	10 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	8.55 (1.09, 67.16) 0.0144	
LOCATION								0.9926
JAPAN	135	10 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	138	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.08 (1.11, 23.22) 0.0197	
REST OF THE WORLD	74	2 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2298	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:23:32

2.2.6 Subgruppenanalysen zu UE ≥ Grad 3 auf SOC/PT-Ebene

Protocol: CA209473 Page 1 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Hyponatraemia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders and PT: Hyponatraemia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	3 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	11 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.08, 1.01) 0.0385	
AGE CATEGORY I								0.8285
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.40 (0.04, 4.42) 0.4390	
>=65	97	2 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	123	9 (7.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.06, 1.35) 0.0939	
GENDER								0.9997
MALE	178	3 (1.7)	N.A. (N.A., N.A.)	184	11 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.08, 1.06) 0.0465	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
RACE								0.9997
ASIAN	200	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	11 (5.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.08, 1.02) 0.0391	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 2 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Hyponatraemia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders and PT: Hyponatraemia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9933
NO	152	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	155	10 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.09, 1.12) 0.0593	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3367	
BONE METASTASIS								0.2760
NO	187	2 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	183	10 (5.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.04, 0.94) 0.0234	
YES	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	25	1 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.17 (0.07, 18.76) 0.9101	
TARGET LESION								0.9932
NO	38	0	N.A. (N.A., N.A.)	50	4 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0791	
YES	171	3 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	158	7 (4.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.11, 1.63) 0.1960	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 3 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Hyponatraemia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Metabolism and Nutrition Disorders and PT: Hyponatraemia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.7054
NO	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	66	3 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.04, 3.96) 0.4272	
YES	152	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	142	8 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.05, 1.14) 0.0523	
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9908
PACLITAXEL	131	3 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	143	8 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.11, 1.58) 0.1841	
DOCETAXEL	78	0	N.A. (N.A., N.A.)	65	3 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0684	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 4 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	25 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	79 (38.0)	N.A. (7.39, N.A.)	0.24 (0.15, 0.37) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.0552
<65	112	16 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	85	26 (30.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.20, 0.69) 0.0013	
>=65	97	9 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	123	53 (43.1)	9.63 (4.63, N.A.)	0.15 (0.08, 0.32) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.3949
<65	112	16 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	85	26 (30.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.37 (0.20, 0.69) 0.0013	
65-<75	83	9 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	95	39 (41.1)	9.63 (7.20, N.A.)	0.20 (0.10, 0.41) <0.0001	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	14 (50.0)	2.56 (0.49, N.A.)	N.M.E. 0.0017	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 5 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.7329
MALE	178	19 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	184	64 (34.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.14, 0.40) <0.0001	
FEMALE	31	6 (19.4)	N.A. (10.84, N.A.)	24	15 (62.5)	2.10 (0.43, 9.63)	0.16 (0.06, 0.45) <0.0001	
RACE								0.3381
ASIAN	200	24 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	78 (39.0)	N.A. (7.39, N.A.)	0.23 (0.14, 0.36) <0.0001	
WHITE	9	1 (11.1)	N.A. (2.00, N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.95, N.A.)	0.88 (0.06, 14.10) 0.9292	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.0180**
0	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	50 (46.7)	9.63 (1.28, N.A.)	0.14 (0.07, 0.28) <0.0001	
1	108	16 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	101	29 (28.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.40 (0.22, 0.75) 0.0031	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 6 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9976
CERVICAL ESOPHAGUS	5	1 (20.0)	N.A. (1.51, N.A.)	7	3 (42.9)	7.20 (0.30, 7.20)	0.29 (0.03, 2.89) 0.2645	
THORACIC ESOPHAGUS	84	10 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	93	28 (30.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.16, 0.69) 0.0021	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9338
<=1	85	10 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	86	31 (36.0)	N.A. (7.39, N.A.)	0.23 (0.11, 0.48) <0.0001	
>=2	124	15 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	121	48 (39.7)	9.63 (6.18, N.A.)	0.24 (0.13, 0.43) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.7788
NO	51	5 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	45	16 (35.6)	N.A. (4.63, N.A.)	0.22 (0.08, 0.59) 0.0012	
YES	158	20 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	163	63 (38.7)	N.A. (7.39, N.A.)	0.24 (0.15, 0.41) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 7 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9063
NO	152	19 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	155	58 (37.4)	N.A. (9.63, N.A.)	0.24 (0.14, 0.41) <0.0001	
YES	57	6 (10.5)	N.A. (9.76, N.A.)	53	21 (39.6)	6.18 (2.10, N.A.)	0.21 (0.08, 0.53) 0.0003	
LUNG METASTASIS								0.6130
NO	111	12 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	117	44 (37.6)	N.A. (7.39, N.A.)	0.22 (0.11, 0.41) <0.0001	
YES	98	13 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	91	35 (38.5)	9.63 (6.18, N.A.)	0.26 (0.14, 0.49) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.7917
NO	187	22 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	183	69 (37.7)	N.A. (7.39, N.A.)	0.24 (0.15, 0.38) <0.0001	
YES	22	3 (13.6)	N.A. (5.09, N.A.)	25	10 (40.0)	9.63 (2.56, N.A.)	0.27 (0.07, 0.97) 0.0325	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 8 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.2573
NO	38	6 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	50	16 (32.0)	N.A. (7.20, N.A.)	0.40 (0.16, 1.02) 0.0496	
YES	171	19 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	158	63 (39.9)	N.A. (6.18, N.A.)	0.20 (0.12, 0.34) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.7489
NO	99	11 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	43 (37.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.12, 0.45) <0.0001	
YES	110	14 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	94	36 (38.3)	9.63 (7.20, N.A.)	0.24 (0.13, 0.45) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.7279
NO	57	8 (14.0)	N.A. (10.84, N.A.)	66	27 (40.9)	9.63 (7.20, N.A.)	0.23 (0.10, 0.52) 0.0001	
YES	152	17 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	142	52 (36.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.14, 0.41) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 9 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.1615
NEVER	30	7 (23.3)	13.67 (10.84, N.A.)	31	17 (54.8)	6.18 (0.49, 9.63)	0.27 (0.11, 0.67) 0.0026	
FORMER	158	14 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	147	55 (37.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.18 (0.10, 0.33) <0.0001	
CURRENT	21	4 (19.0)	N.A. (6.80, N.A.)	30	7 (23.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.64 (0.19, 2.20) 0.4840	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.2040
>=1%	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	42 (41.6)	N.A. (2.43, N.A.)	0.18 (0.09, 0.35) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	15 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	37 (34.6)	N.A. (7.39, N.A.)	0.31 (0.17, 0.57) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.1697
>=1%	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	43 (42.2)	N.A. (2.43, N.A.)	0.17 (0.09, 0.34) <0.0001	
<1%	108	15 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	36 (34.0)	N.A. (7.39, N.A.)	0.32 (0.17, 0.58) 0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 10 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.1167
>=5%	74	6 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	72	31 (43.1)	9.63 (2.17, N.A.)	0.14 (0.06, 0.34) <0.0001	
<5%	135	19 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	136	48 (35.3)	N.A. (7.39, N.A.)	0.30 (0.18, 0.52) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.1194
>=10%	64	5 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	57	25 (43.9)	9.63 (1.28, N.A.)	0.13 (0.05, 0.35) <0.0001	
<10%	145	20 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	151	54 (35.8)	N.A. (7.39, N.A.)	0.29 (0.17, 0.49) <0.0001	
LOCATION								0.0027**
JAPAN	135	14 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	138	65 (47.1)	7.39 (1.28, N.A.)	0.15 (0.09, 0.28) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	11 (14.9)	N.A. (10.84, N.A.)	70	14 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.30, 1.46) 0.3107	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 11 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.1560
PACLITAXEL	131	17 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	143	50 (35.0)	N.A. (7.39, N.A.)	0.27 (0.16, 0.48) <0.0001	
DOCETAXEL	78	8 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	65	29 (44.6)	N.A. (0.33, N.A.)	0.17 (0.08, 0.38) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.7616
NO	107	12 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	119	41 (34.5)	N.A. (9.63, N.A.)	0.26 (0.13, 0.49) <0.0001	
YES	102	13 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	89	38 (42.7)	7.39 (2.56, N.A.)	0.21 (0.11, 0.40) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 12 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	5 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	15 (7.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.11, 0.82) 0.0134	
AGE CATEGORY I								0.8987
<65	112	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.05, 1.76) 0.1643	
>=65	97	3 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	123	11 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.09, 1.14) 0.0645	
AGE CATEGORY II								0.9940
<65	112	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.05, 1.76) 0.1643	
65-<75	83	3 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	95	8 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.40 (0.11, 1.52) 0.1658	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	3 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2009	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 13 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.4755
MALE	178	4 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	184	11 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.36 (0.11, 1.13) 0.0685	
FEMALE	31	1 (3.2)	N.A. (13.67, N.A.)	24	4 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	<0.01 (<0.01, N.A.) 0.0175	
RACE								0.9997
ASIAN	200	5 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	15 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.11, 0.82) 0.0136	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.3768
0	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	10 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.04, 0.93) 0.0224	
1	108	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	101	5 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.11, 2.03) 0.3000	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 14 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.6932
<=1	85	3 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	86	7 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.36 (0.09, 1.42) 0.1290	
>=2	124	2 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	121	8 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.05, 1.11) 0.0470	
LYMPH NODE METASTASIS								0.6951
NO	51	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	45	4 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.02, 1.92) 0.1299	
YES	158	4 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	163	11 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.10, 1.02) 0.0428	
LIVER METASTASIS								0.7326
NO	152	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	155	10 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.27 (0.07, 0.98) 0.0338	
YES	57	2 (3.5)	N.A. (9.76, N.A.)	53	5 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.06, 1.76) 0.1735	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 15 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LUNG METASTASIS								0.9838
NO	111	3 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	117	9 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.08, 1.15) 0.0637	
YES	98	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	91	6 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.06, 1.48) 0.1156	
BONE METASTASIS								0.9915
NO	187	5 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	183	14 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.11, 0.86) 0.0180	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	1 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3865	
TARGET LESION								0.5147
NO	38	1 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	50	2 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.65 (0.06, 7.19) 0.7245	
YES	171	4 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	158	13 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.07, 0.73) 0.0069	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 16 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.6168
NO	99	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	9 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.05, 1.16) 0.0561	
YES	110	3 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	94	6 (6.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.08, 1.43) 0.1281	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.0651
NO	57	3 (5.3)	N.A. (13.67, N.A.)	66	3 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.90 (0.18, 4.59) 0.8996	
YES	152	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	142	12 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.16 (0.03, 0.69) 0.0050	
HISTORY OF SMOKING								0.4504
NEVER	30	2 (6.7)	N.A. (13.67, N.A.)	31	2 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.70 (0.09, 5.51) 0.7355	
FORMER	158	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	147	13 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.06, 0.71) 0.0057	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 17 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.5548
>=1%	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	8 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.04, 1.00) 0.0323	
<1% OR INDETERMINATE	108	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	107	7 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.40 (0.10, 1.57) 0.1758	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.5719
>=1%	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	8 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.04, 1.01) 0.0336	
<1%	108	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	106	7 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.40 (0.10, 1.54) 0.1665	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9882
>=5%	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	72	6 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0123	
<5%	135	5 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	136	9 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.16, 1.50) 0.2069	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 18 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9889
>=10%	64	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	5 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0168	
<10%	145	5 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	151	10 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.16, 1.39) 0.1644	
LOCATION								0.9997
JAPAN	135	5 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	138	15 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.11, 0.83) 0.0141	
REST OF THE WORLD	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9895
PACLITAXEL	131	5 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	143	7 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.66 (0.21, 2.14) 0.4894	
DOCETAXEL	78	0	N.A. (N.A., N.A.)	65	8 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0016	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 19 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Lymphocyte Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.2854
NO	107	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	119	8 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.02, 1.09) 0.0278	
YES	102	4 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	89	7 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.12, 1.50) 0.1756	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 20 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	59 (28.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.01 (<0.01, 0.10) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.9842
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	17 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.29) <0.0001	
>=65	97	0	N.A. (N.A., N.A.)	123	42 (34.1)	N.A. (7.39, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.9998
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	17 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.29) <0.0001	
65-<75	83	0	N.A. (N.A., N.A.)	95	33 (34.7)	N.A. (7.39, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	9 (32.1)	N.A. (1.28, N.A.)	N.M.E. 0.0192	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 21 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9835
MALE	178	0	N.A. (N.A., N.A.)	184	45 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
FEMALE	31	1 (3.2)	N.A. (10.84, N.A.)	24	14 (58.3)	2.86 (0.49, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.25) <0.0001	
RACE								0.9982
ASIAN	200	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	59 (29.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.01 (<0.01, 0.10) <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.9864
0	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	41 (38.3)	N.A. (7.39, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.15) <0.0001	
1	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	18 (17.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 22 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9939
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.30, N.A.)	N.M.E. 0.2137	
THORACIC ESOPHAGUS	84	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	93	21 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.34) <0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9880
<=1	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	86	26 (30.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.22) <0.0001	
>=2	124	0	N.A. (N.A., N.A.)	121	33 (27.3)	N.A. (9.63, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9885
NO	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	45	12 (26.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	163	47 (28.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.13) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 23 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9883
NO	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	155	45 (29.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.13) <0.0001	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	14 (26.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
LUNG METASTASIS								0.9892
NO	111	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	117	32 (27.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.20) <0.0001	
YES	98	0	N.A. (N.A., N.A.)	91	27 (29.7)	N.A. (9.63, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
BONE METASTASIS								0.9889
NO	187	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	183	52 (28.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.11) <0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	7 (28.0)	N.A. (9.63, N.A.)	N.M.E. 0.0106	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 24 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.9899
NO	38	0	N.A. (N.A., N.A.)	50	14 (28.0)	N.A. (9.63, N.A.)	N.M.E. 0.0004	
YES	171	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	158	45 (28.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.12) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9888
NO	99	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	35 (30.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.20) <0.0001	
YES	110	0	N.A. (N.A., N.A.)	94	24 (25.5)	N.A. (9.63, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9859
NO	57	1 (1.8)	N.A. (10.84, N.A.)	66	20 (30.3)	9.63 (7.39, N.A.)	0.04 (<0.01, 0.32) <0.0001	
YES	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	142	39 (27.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 25 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.9999
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (10.84, N.A.)	31	14 (45.2)	7.39 (0.69, N.A.)	0.05 (<0.01, 0.39) <0.0001	
FORMER	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	147	39 (26.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	6 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0311	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.9892
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	33 (32.7)	N.A. (9.63, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.17) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	26 (24.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.9894
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	34 (33.3)	N.A. (9.63, N.A.)	0.02 (<0.01, 0.17) <0.0001	
<1%	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	106	25 (23.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 26 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9873
>=5%	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	72	23 (31.9)	N.A. (9.63, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.24) <0.0001	
<5%	135	0	N.A. (N.A., N.A.)	136	36 (26.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9867
>=10%	64	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	19 (33.3)	N.A. (9.63, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
<10%	145	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	151	40 (26.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.16) <0.0001	
LOCATION								0.9817
JAPAN	135	0	N.A. (N.A., N.A.)	138	53 (38.4)	N.A. (7.39, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	1 (1.4)	N.A. (10.84, N.A.)	70	6 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.02, 1.16) 0.0343	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 27 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: Neutrophil Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9871
PACLITAXEL	131	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	143	35 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.19) <0.0001	
DOCETAXEL	78	0	N.A. (N.A., N.A.)	65	24 (36.9)	N.A. (2.86, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9889
NO	107	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	119	31 (26.1)	N.A. (9.63, N.A.)	0.03 (<0.01, 0.21) <0.0001	
YES	102	0	N.A. (N.A., N.A.)	89	28 (31.5)	N.A. (7.39, N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 28 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	46 (22.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.14) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.9853
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	14 (16.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.39) <0.0001	
>=65	97	0	N.A. (N.A., N.A.)	123	32 (26.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.9998
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	14 (16.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.39) <0.0001	
65-<75	83	0	N.A. (N.A., N.A.)	95	25 (26.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	7 (25.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0427	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 29 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9870
MALE	178	0	N.A. (N.A., N.A.)	184	38 (20.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
FEMALE	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	24	8 (33.3)	N.A. (0.72, N.A.)	0.08 (0.01, 0.65) 0.0025	
RACE								0.9985
ASIAN	200	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	46 (23.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.14) <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.9855
0	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	30 (28.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
1	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	16 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.41) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 30 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								>0.9999
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	1 (14.3)	N.A. (0.30, N.A.)	N.M.E. 0.3980	
THORACIC ESOPHAGUS	84	0	N.A. (N.A., N.A.)	93	16 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9896
<=1	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	86	23 (26.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.28) <0.0001	
>=2	124	0	N.A. (N.A., N.A.)	121	23 (19.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9895
NO	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	45	9 (20.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0008	
YES	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	163	37 (22.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.18) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 31 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9898
NO	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	155	38 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.17) <0.0001	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	8 (15.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0033	
LUNG METASTASIS								0.9906
NO	111	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	117	29 (24.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.23) <0.0001	
YES	98	0	N.A. (N.A., N.A.)	91	17 (18.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
BONE METASTASIS								0.9901
NO	187	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	183	42 (23.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.15) <0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	4 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0528	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 32 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.9908
NO	38	0	N.A. (N.A., N.A.)	50	12 (24.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0013	
YES	171	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	158	34 (21.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.18) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9900
NO	99	0	N.A. (N.A., N.A.)	114	26 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	110	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	94	20 (21.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.29) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9893
NO	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	66	12 (18.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0009	
YES	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	142	34 (23.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.18) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 33 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.9999
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	9 (29.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.01, 0.76) 0.0057	
FORMER	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	147	32 (21.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	5 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0529	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.9896
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	23 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.29) <0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	23 (21.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.9897
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	24 (23.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.28) <0.0001	
<1%	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	106	22 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 34 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9883
>=5%	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	72	17 (23.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.38) <0.0001	
<5%	135	0	N.A. (N.A., N.A.)	136	29 (21.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9876
>=10%	64	1 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	57	13 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.46) 0.0002	
<10%	145	0	N.A. (N.A., N.A.)	151	33 (21.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
LOCATION								0.9910
JAPAN	135	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	138	42 (30.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.02 (<0.01, 0.15) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	4 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0396	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 35 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Investigations and PT: White Blood Cell Count Decreased Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9900
PACLITAXEL	131	0	N.A. (N.A., N.A.)	143	23 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
DOCETAXEL	78	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	65	23 (35.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.22) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9905
NO	107	0	N.A. (N.A., N.A.)	119	22 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	102	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	89	24 (27.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.03 (<0.01, 0.23) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 36 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	22 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	70 (33.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.16, 0.42) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.3908
<65	112	11 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	22 (25.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.17, 0.71) 0.0025	
>=65	97	11 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	123	48 (39.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.12, 0.43) <0.0001	
AGE CATEGORY II								0.5997
<65	112	11 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	22 (25.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.17, 0.71) 0.0025	
65-<75	83	10 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	95	42 (44.2)	N.A. (1.48, N.A.)	0.20 (0.10, 0.41) <0.0001	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	6 (21.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.04, 2.49) 0.2343	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 37 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.6840
MALE	178	20 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	184	63 (34.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.27 (0.16, 0.44) <0.0001	
FEMALE	31	2 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	24	7 (29.2)	N.A. (3.22, N.A.)	0.20 (0.04, 0.95) 0.0250	
RACE								0.9799
ASIAN	200	22 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	67 (33.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.27 (0.17, 0.44) <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	3 (37.5)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.0485	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.8753
0	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	35 (32.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.12, 0.50) <0.0001	
1	108	12 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	101	35 (34.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.14, 0.51) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 38 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9877
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	3 (42.9)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.0942	
THORACIC ESOPHAGUS	84	13 (15.5)	N.A. (N.A., N.A.)	93	38 (40.9)	N.A. (2.33, N.A.)	0.31 (0.16, 0.58) 0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.4364
<=1	85	6 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	86	25 (29.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.08, 0.48) <0.0001	
>=2	124	16 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	121	45 (37.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.16, 0.51) <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.1079
NO	51	2 (3.9)	N.A. (N.A., N.A.)	45	15 (33.3)	N.A. (3.48, N.A.)	0.10 (0.02, 0.42) 0.0001	
YES	158	20 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	163	55 (33.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.19, 0.52) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 39 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.0374**
NO	152	12 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	155	54 (34.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.18 (0.10, 0.33) <0.0001	
YES	57	10 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	53	16 (30.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.53 (0.24, 1.16) 0.1119	
LUNG METASTASIS								0.5506
NO	111	13 (11.7)	N.A. (N.A., N.A.)	117	38 (32.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.16, 0.55) <0.0001	
YES	98	9 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	91	32 (35.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.10, 0.45) <0.0001	
BONE METASTASIS								0.4993
NO	187	20 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	183	59 (32.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.17, 0.46) <0.0001	
YES	22	2 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	25	11 (44.0)	N.A. (0.95, N.A.)	0.16 (0.04, 0.72) 0.0063	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 40 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.2857
NO	38	2 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	50	17 (34.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.03, 0.56) 0.0013	
YES	171	20 (11.7)	N.A. (N.A., N.A.)	158	53 (33.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.17, 0.48) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.2805
NO	99	13 (13.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	38 (33.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.33 (0.18, 0.63) 0.0004	
YES	110	9 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	94	32 (34.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.09, 0.40) <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.4825
NO	57	7 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	66	21 (31.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.34 (0.14, 0.80) 0.0098	
YES	152	15 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	142	49 (34.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.13, 0.41) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 41 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.1682
NEVER	30	4 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	7 (22.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.17, 1.93) 0.3541	
FORMER	158	15 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	147	56 (38.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.11, 0.34) <0.0001	
CURRENT	21	3 (14.3)	N.A. (7.75, N.A.)	30	7 (23.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.13, 1.97) 0.3187	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.5055
>=1%	101	11 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	30 (29.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.15, 0.61) 0.0004	
<1% OR INDETERMINATE	108	11 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	107	40 (37.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.11, 0.43) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.4679
>=1%	101	11 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	30 (29.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.15, 0.62) 0.0005	
<1%	108	11 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	106	40 (37.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.11, 0.42) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 42 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.1629
>=5%	74	10 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	72	21 (29.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.41 (0.19, 0.87) 0.0159	
<5%	135	12 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	136	49 (36.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.10, 0.37) <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.1050
>=10%	64	9 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	57	15 (26.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.47 (0.21, 1.08) 0.0697	
<10%	145	13 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	151	55 (36.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.11, 0.36) <0.0001	
LOCATION								0.0057**
JAPAN	135	10 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	138	53 (38.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.15 (0.08, 0.30) <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	12 (16.2)	N.A. (N.A., N.A.)	70	17 (24.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.60 (0.29, 1.26) 0.1774	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 43 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.2905
PACLITAXEL	131	13 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	143	41 (28.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.16, 0.56) <0.0001	
DOCETAXEL	78	9 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	65	29 (44.6)	N.A. (1.05, N.A.)	0.18 (0.09, 0.40) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.2346
NO	107	16 (15.0)	N.A. (N.A., N.A.)	119	44 (37.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.32 (0.18, 0.57) <0.0001	
YES	102	6 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	89	26 (29.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.17 (0.07, 0.42) <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 44 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	23 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.02, 0.36) <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.6972
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	6 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.02, 1.08) 0.0258	
>=65	97	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	123	17 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.53) 0.0007	
AGE CATEGORY II								0.9495
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	6 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.02, 1.08) 0.0258	
65-<75	83	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	95	14 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.01, 0.59) 0.0013	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	3 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2047	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 45 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9892
MALE	178	2 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	184	20 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.02, 0.43) 0.0001	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	3 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0428	
RACE								0.9914
ASIAN	200	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	22 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.09 (0.02, 0.38) <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.2888	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.9875
0	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	14 (13.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.03, 0.63) 0.0029	
1	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0020	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 46 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9909
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.2100	
THORACIC ESOPHAGUS	84	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	93	15 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.03, 0.63) 0.0028	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9908
<=1	85	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	86	10 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.04, 0.87) 0.0171	
>=2	124	0	N.A. (N.A., N.A.)	121	13 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	
LYMPH NODE METASTASIS								0.8008
NO	51	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	45	8 (17.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.01, 0.80) 0.0074	
YES	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	163	15 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.52) 0.0006	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 47 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.4120
NO	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	155	18 (11.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.41) <0.0001	
YES	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	53	5 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.18 (0.02, 1.54) 0.0789	
LUNG METASTASIS								0.9873
NO	111	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	117	12 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.17 (0.04, 0.76) 0.0085	
YES	98	0	N.A. (N.A., N.A.)	91	11 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0005	
BONE METASTASIS								0.9912
NO	187	2 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	183	19 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.02, 0.43) 0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	4 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0575	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 48 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.6061
NO	38	1 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	50	9 (18.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.02, 1.09) 0.0276	
YES	171	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	158	14 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.49) 0.0004	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.8072
NO	99	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	15 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.56) 0.0009	
YES	110	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	94	8 (8.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.01, 0.84) 0.0095	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9912
NO	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	66	5 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0376	
YES	152	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	142	18 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.02, 0.43) 0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 49 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.3539
NEVER	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	31	2 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1534	
FORMER	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	147	18 (12.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.38) <0.0001	
CURRENT	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	30	3 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.45 (0.05, 4.36) 0.4821	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.8469
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.01, 0.76) 0.0060	
<1% OR INDETERMINATE	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	13 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.57) 0.0011	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.8357
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	10 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.01, 0.77) 0.0063	
<1%	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	13 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.56) 0.0010	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 50 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.5997
>=5%	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	72	7 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.02, 1.09) 0.0266	
<5%	135	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	136	16 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.47) 0.0002	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.5650
>=10%	64	1 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.02, 1.18) 0.0353	
<10%	145	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	151	17 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.45) 0.0002	
LOCATION								0.6994
JAPAN	135	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	138	15 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.07 (<0.01, 0.49) 0.0004	
REST OF THE WORLD	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	8 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.01, 0.95) 0.0157	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 51 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.1942
PACLITAXEL	131	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	143	4 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.03, 2.47) 0.2183	
DOCETAXEL	78	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	65	19 (29.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.04 (<0.01, 0.29) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9889
NO	107	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	119	17 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.03, 0.53) 0.0008	
YES	102	0	N.A. (N.A., N.A.)	89	6 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0090	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 52 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	0	N.A. (N.A., N.A.)	208	15 (7.2)	N.A. (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.9997
<65	112	0	N.A. (N.A., N.A.)	85	3 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0498	
>=65	97	0	N.A. (N.A., N.A.)	123	12 (9.8)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0005	
AGE CATEGORY II								>0.9999
<65	112	0	N.A. (N.A., N.A.)	85	3 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0498	
65-<75	83	0	N.A. (N.A., N.A.)	95	11 (11.6)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0005	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.4795	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 53 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								>0.9999
MALE	178	0	N.A. (N.A., N.A.)	184	14 (7.6)	N.A. (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	1 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2557	
RACE								>0.9999
ASIAN	200	0	N.A. (N.A., N.A.)	200	14 (7.0)	N.A. (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.2888	
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								>0.9999
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	1 (14.3)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3173	
THORACIC ESOPHAGUS	84	0	N.A. (N.A., N.A.)	93	10 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0022	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 54 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LYMPH NODE METASTASIS								0.9997
NO	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	45	1 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2895	
YES	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	163	14 (8.6)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
LIVER METASTASIS								0.9999
NO	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	155	12 (7.7)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. 0.0001	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	3 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0714	
LUNG METASTASIS								0.9998
NO	111	0	N.A. (N.A., N.A.)	117	11 (9.4)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. 0.0003	
YES	98	0	N.A. (N.A., N.A.)	91	4 (4.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0385	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 55 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
BONE METASTASIS								>0.9999
NO	187	0	N.A. (N.A., N.A.)	183	13 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	2 (8.0)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1705	
TARGET LESION								>0.9999
NO	38	0	N.A. (N.A., N.A.)	50	5 (10.0)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. 0.0242	
YES	171	0	N.A. (N.A., N.A.)	158	10 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0009	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								>0.9999
NO	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	66	4 (6.1)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0178	
YES	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	142	11 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0005	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 56 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								>0.9999
NEVER	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3252	
FORMER	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	147	14 (9.5)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								>0.9999
>=10%	64	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	4 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0322	
<10%	145	0	N.A. (N.A., N.A.)	151	11 (7.3)	N.A. (18.20, N.A.)	N.M.E. 0.0005	
LOCATION								0.9999
JAPAN	135	0	N.A. (N.A., N.A.)	138	12 (8.7)	N.A. (18.20, N.A.)	N.M.E. 0.0002	
REST OF THE WORLD	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	3 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0813	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 57 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Leukopenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9997
PACLITAXEL	131	0	N.A. (N.A., N.A.)	143	13 (9.1)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. 0.0001	
DOCETAXEL	78	0	N.A. (N.A., N.A.)	65	2 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1199	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 58 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	0	N.A. (N.A., N.A.)	208	29 (13.9)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
AGE CATEGORY I								0.9999
<65	112	0	N.A. (N.A., N.A.)	85	10 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	
>=65	97	0	N.A. (N.A., N.A.)	123	19 (15.4)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
AGE CATEGORY II								>0.9999
<65	112	0	N.A. (N.A., N.A.)	85	10 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	
65-<75	83	0	N.A. (N.A., N.A.)	95	14 (14.7)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0001	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	5 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0949	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 59 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								>0.9999
MALE	178	0	N.A. (N.A., N.A.)	184	26 (14.1)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	3 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0453	
RACE								>0.9999
ASIAN	200	0	N.A. (N.A., N.A.)	200	28 (14.0)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.49, N.A.)	N.M.E. 0.2888	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								>0.9999
0	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	16 (15.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
1	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	13 (12.9)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 60 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9986
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	1 (14.3)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3173	
THORACIC ESOPHAGUS	84	0	N.A. (N.A., N.A.)	93	15 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0001	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								>0.9999
<=1	85	0	N.A. (N.A., N.A.)	86	13 (15.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	
>=2	124	0	N.A. (N.A., N.A.)	121	16 (13.2)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9998
NO	51	0	N.A. (N.A., N.A.)	45	5 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0146	
YES	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	163	24 (14.7)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 61 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.9997
NO	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	155	25 (16.1)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	53	4 (7.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0358	
LUNG METASTASIS								0.9998
NO	111	0	N.A. (N.A., N.A.)	117	20 (17.1)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	98	0	N.A. (N.A., N.A.)	91	9 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0016	
BONE METASTASIS								0.9999
NO	187	0	N.A. (N.A., N.A.)	183	23 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	6 (24.0)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0161	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 62 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.9998
NO	38	0	N.A. (N.A., N.A.)	50	10 (20.0)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0015	
YES	171	0	N.A. (N.A., N.A.)	158	19 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9998
NO	99	0	N.A. (N.A., N.A.)	114	12 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0010	
YES	110	0	N.A. (N.A., N.A.)	94	17 (18.1)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9998
NO	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	66	6 (9.1)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0067	
YES	152	0	N.A. (N.A., N.A.)	142	23 (16.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 63 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								>0.9999
NEVER	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3173	
FORMER	158	0	N.A. (N.A., N.A.)	147	24 (16.3)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
CURRENT	21	0	N.A. (N.A., N.A.)	30	4 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0887	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								>0.9999
>=1%	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	14 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0001	
<1% OR INDETERMINATE	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	107	15 (14.0)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								>0.9999
>=1%	101	0	N.A. (N.A., N.A.)	102	14 (13.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0001	
<1%	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	106	15 (14.2)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 64 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								>0.9999
>=5%	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	72	8 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0034	
<5%	135	0	N.A. (N.A., N.A.)	136	21 (15.4)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								>0.9999
>=10%	64	0	N.A. (N.A., N.A.)	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0081	
<10%	145	0	N.A. (N.A., N.A.)	151	23 (15.2)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
LOCATION								0.9999
JAPAN	135	0	N.A. (N.A., N.A.)	138	22 (15.9)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
REST OF THE WORLD	74	0	N.A. (N.A., N.A.)	70	7 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0067	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

Protocol: CA209473 Page 65 of 65

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 - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9999
PACLITAXEL	131	0	N.A. (N.A., N.A.)	143	18 (12.6)	18.20 (18.20, N.A.)	N.M.E. <0.0001	
DOCETAXEL	78	0	N.A. (N.A., N.A.)	65	11 (16.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								>0.9999
NO	107	0	N.A. (N.A., N.A.)	119	16 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	
YES	102	0	N.A. (N.A., N.A.)	89	13 (14.6)	18.20 (N.A., N.A.)	N.M.E. <0.0001	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:25:57

2.2.7 Subgruppenanalysen zu SUE auf SOC/PT-Ebene

Protocol: CA209473 Page 1 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	4 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	208	19 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.07, 0.60) 0.0014	
AGE CATEGORY I								0.7846
<65	112	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	6 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.05, 1.29) 0.0759	
>=65	97	2 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	123	13 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.04, 0.83) 0.0131	
AGE CATEGORY II								0.9926
<65	112	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	6 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.05, 1.29) 0.0759	
65-<75	83	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	95	10 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.05, 0.99) 0.0308	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	3 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2047	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 2 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9894
MALE	178	4 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	184	18 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.08, 0.67) 0.0032	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	1 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2557	
RACE								0.9905
ASIAN	200	4 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	18 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.07, 0.64) 0.0025	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.2888	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.3727
0	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	10 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.09, 1.12) 0.0594	
1	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.01, 0.81) 0.0081	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 3 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9930
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.20, N.A.)	N.M.E. 0.2137	
THORACIC ESOPHAGUS	84	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	93	11 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.05, 0.93) 0.0224	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9443
<=1	85	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	86	9 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.05, 0.99) 0.0299	
>=2	124	2 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	121	10 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.04, 0.90) 0.0197	
LYMPH NODE METASTASIS								0.5151
NO	51	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	45	7 (15.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.01, 0.95) 0.0155	
YES	158	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	163	12 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.07, 0.92) 0.0244	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 4 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.3865
NO	152	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	155	14 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.03, 0.62) 0.0026	
YES	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	53	5 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.36 (0.07, 1.87) 0.2066	
LUNG METASTASIS								0.8311
NO	111	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	117	9 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.05, 1.06) 0.0398	
YES	98	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	91	10 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.18 (0.04, 0.84) 0.0138	
BONE METASTASIS								0.9905
NO	187	4 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	183	17 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.08, 0.67) 0.0035	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	2 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1798	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 5 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.9975
NO	38	1 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	50	6 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.03, 1.76) 0.1133	
YES	171	3 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	158	13 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.21 (0.06, 0.73) 0.0067	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.5012
NO	99	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	12 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.28 (0.08, 0.99) 0.0357	
YES	110	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	94	7 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.01, 0.98) 0.0179	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.7187
NO	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	66	4 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.29 (0.03, 2.61) 0.2414	
YES	152	3 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	142	15 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.18 (0.05, 0.63) 0.0025	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 6 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.2440
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.02 (0.06, 16.25) 0.9908	
FORMER	158	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	147	16 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.03, 0.49) 0.0004	
CURRENT	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	30	2 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.70 (0.06, 7.75) 0.7723	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.1789
>=1%	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	7 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.42 (0.11, 1.64) 0.2009	
<1% OR INDETERMINATE	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	12 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.01, 0.62) 0.0018	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.1736
>=1%	101	3 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	7 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.11, 1.66) 0.2068	
<1%	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	12 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.01, 0.61) 0.0017	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 7 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.2012
>=5%	74	3 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	72	7 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.40 (0.10, 1.56) 0.1750	
<5%	135	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	136	12 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.01, 0.64) 0.0022	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.1760
>=10%	64	3 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.43 (0.11, 1.72) 0.2209	
<10%	145	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	151	13 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.01, 0.60) 0.0016	
LOCATION								0.3920
JAPAN	135	3 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	138	10 (7.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.30 (0.08, 1.09) 0.0518	
REST OF THE WORLD	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	9 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.01, 0.84) 0.0092	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 8 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.0808
PACLITAXEL	131	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	143	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.74 (0.12, 4.46) 0.7458	
DOCETAXEL	78	2 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	65	16 (24.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.09 (0.02, 0.41) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9878
NO	107	4 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	119	14 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.31 (0.10, 0.93) 0.0268	
YES	102	0	N.A. (N.A., N.A.)	89	5 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0168	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 9 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	17 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.03, 0.50) 0.0005	
AGE CATEGORY I								0.7917
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	5 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.16 (0.02, 1.33) 0.0508	
>=65	97	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	123	12 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.10 (0.01, 0.78) 0.0068	
AGE CATEGORY II								0.9908
<65	112	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	85	5 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.16 (0.02, 1.33) 0.0508	
65-<75	83	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	95	9 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.02, 0.96) 0.0172	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	3 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2047	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 10 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
GENDER								0.9910
MALE	178	2 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	184	16 (8.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.03, 0.55) 0.0011	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	1 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2557	
RACE								0.9921
ASIAN	200	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	16 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.03, 0.53) 0.0009	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.26, N.A.)	N.M.E. 0.2888	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.9923
0	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	9 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.23 (0.05, 1.06) 0.0389	
1	108	0	N.A. (N.A., N.A.)	101	8 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0035	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 11 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9932
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.20, N.A.)	N.M.E. 0.2137	
THORACIC ESOPHAGUS	84	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	93	10 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.05, 1.02) 0.0346	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.9919
<=1	85	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	86	8 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.24 (0.05, 1.14) 0.0519	
>=2	124	0	N.A. (N.A., N.A.)	121	9 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0024	
LYMPH NODE METASTASIS								0.8110
NO	51	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	45	6 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.02, 1.14) 0.0308	
YES	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	163	11 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.09 (0.01, 0.73) 0.0049	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 12 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
LIVER METASTASIS								0.5932
NO	152	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	155	12 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.01, 0.64) 0.0022	
YES	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	53	5 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.18 (0.02, 1.54) 0.0785	
LUNG METASTASIS								0.9887
NO	111	2 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	117	8 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.26 (0.06, 1.22) 0.0666	
YES	98	0	N.A. (N.A., N.A.)	91	9 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0017	
BONE METASTASIS								0.9920
NO	187	2 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	183	15 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.13 (0.03, 0.56) 0.0012	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	2 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1798	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 13 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
TARGET LESION								0.4256
NO	38	1 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	50	5 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.25 (0.03, 2.18) 0.1779	
YES	171	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	158	12 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (<0.01, 0.58) 0.0012	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9613
NO	99	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	10 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.01, 0.88) 0.0119	
YES	110	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	94	7 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.01, 0.98) 0.0179	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9919
NO	57	0	N.A. (N.A., N.A.)	66	4 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0636	
YES	152	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	142	13 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.14 (0.03, 0.62) 0.0026	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 14 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
HISTORY OF SMOKING								0.3347
NEVER	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3252	
FORMER	158	1 (0.6)	N.A. (N.A., N.A.)	147	14 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.06 (<0.01, 0.49) 0.0004	
CURRENT	21	1 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	30	2 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.70 (0.06, 7.75) 0.7723	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.5459
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	5 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.02, 1.69) 0.0993	
<1% OR INDETERMINATE	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	12 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.01, 0.62) 0.0018	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.5369
>=1%	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	5 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.20 (0.02, 1.71) 0.1019	
<1%	108	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	12 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.01, 0.61) 0.0017	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 15 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.5803
>=5%	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	72	5 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.19 (0.02, 1.62) 0.0892	
<5%	135	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	136	12 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.01, 0.64) 0.0022	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.5084
>=10%	64	1 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	57	4 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.22 (0.02, 1.94) 0.1331	
<10%	145	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	151	13 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.08 (0.01, 0.60) 0.0016	
LOCATION								0.9762
JAPAN	135	1 (0.7)	N.A. (N.A., N.A.)	138	9 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.11 (0.01, 0.88) 0.0115	
REST OF THE WORLD	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	8 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.12 (0.01, 0.95) 0.0157	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12

Protocol: CA209473 Page 16 of 16

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Adverse Events
for Serious Adverse Events
by Significant SOC/PT on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total
SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

Serious Adverse Events with SOC: Blood and Lymphatic System Disorders and PT: Febrile Neutropenia Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.1362
PACLITAXEL	131	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	143	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.56 (0.05, 6.13) 0.6265	
DOCETAXEL	78	1 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	65	15 (23.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.05 (<0.01, 0.38) <0.0001	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9894
NO	107	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	119	12 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.18 (0.04, 0.80) 0.0111	
YES	102	0	N.A. (N.A., N.A.)	89	5 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0168	

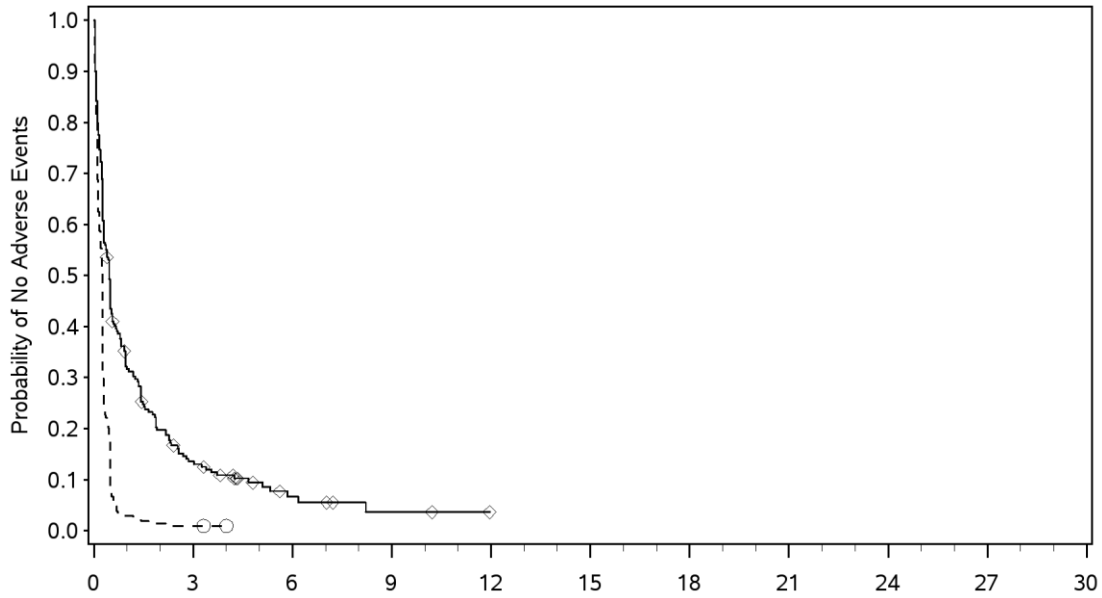
DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 CTC Version 4.0. HR = hazard ratio; KME=Kaplan-Meier estimate.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy. (1) KME of median time.
If there are no patients with events in nivo or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24_fa01-ebr2001.sas 22OCT2020:13:26:12
Protocol: CA209473 Page 1 of 4

2.2.8 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Grades – Signifikante SOC/PT

Protocol: CA209473 Page 1 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Total Subjects with an Event



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	26	6	2	0	0	0	0	0	0	0
Control Group Total	208	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

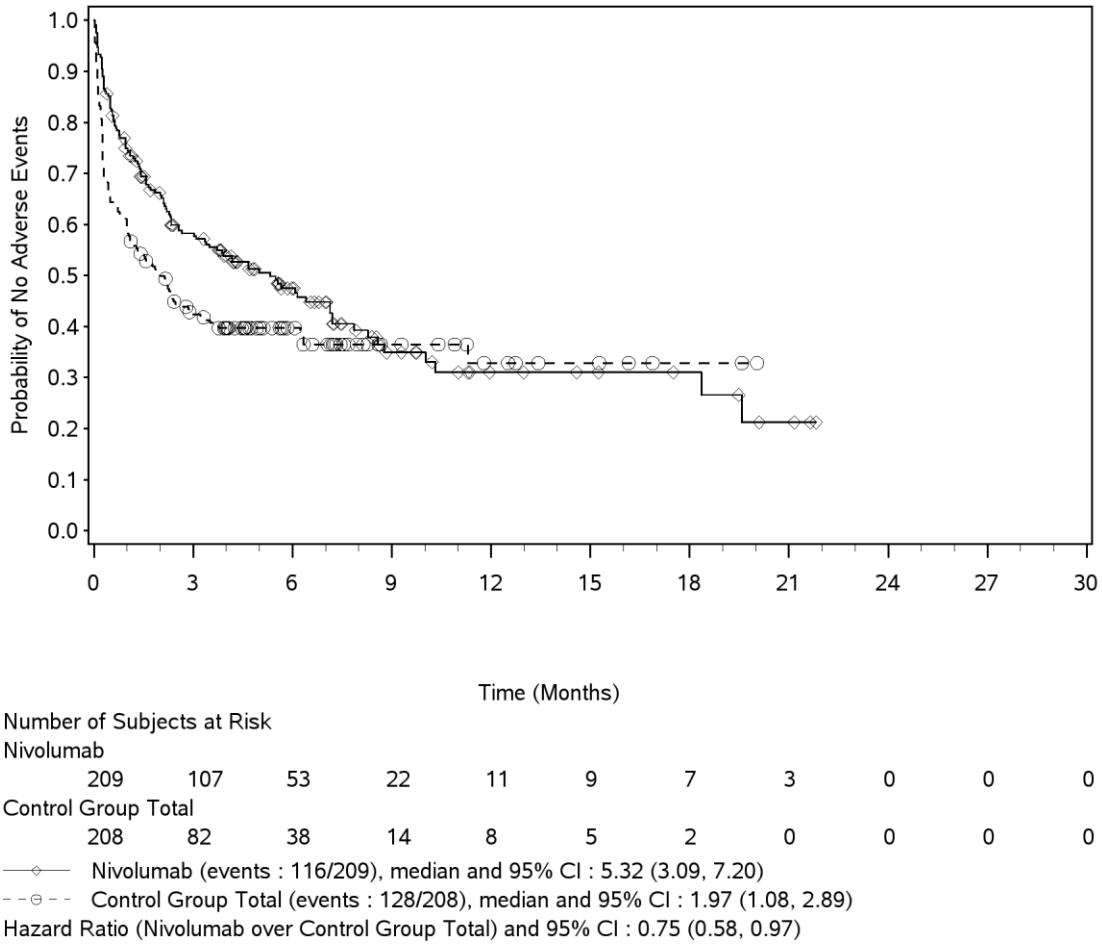
Nivolumab (events : 190/209), median and 95% CI : 0.46 (0.30, 0.53)
Control Group Total (events : 206/208), median and 95% CI : 0.26 (0.20, 0.26)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.39 (0.31, 0.49)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 2 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Gastrointestinal Disorders

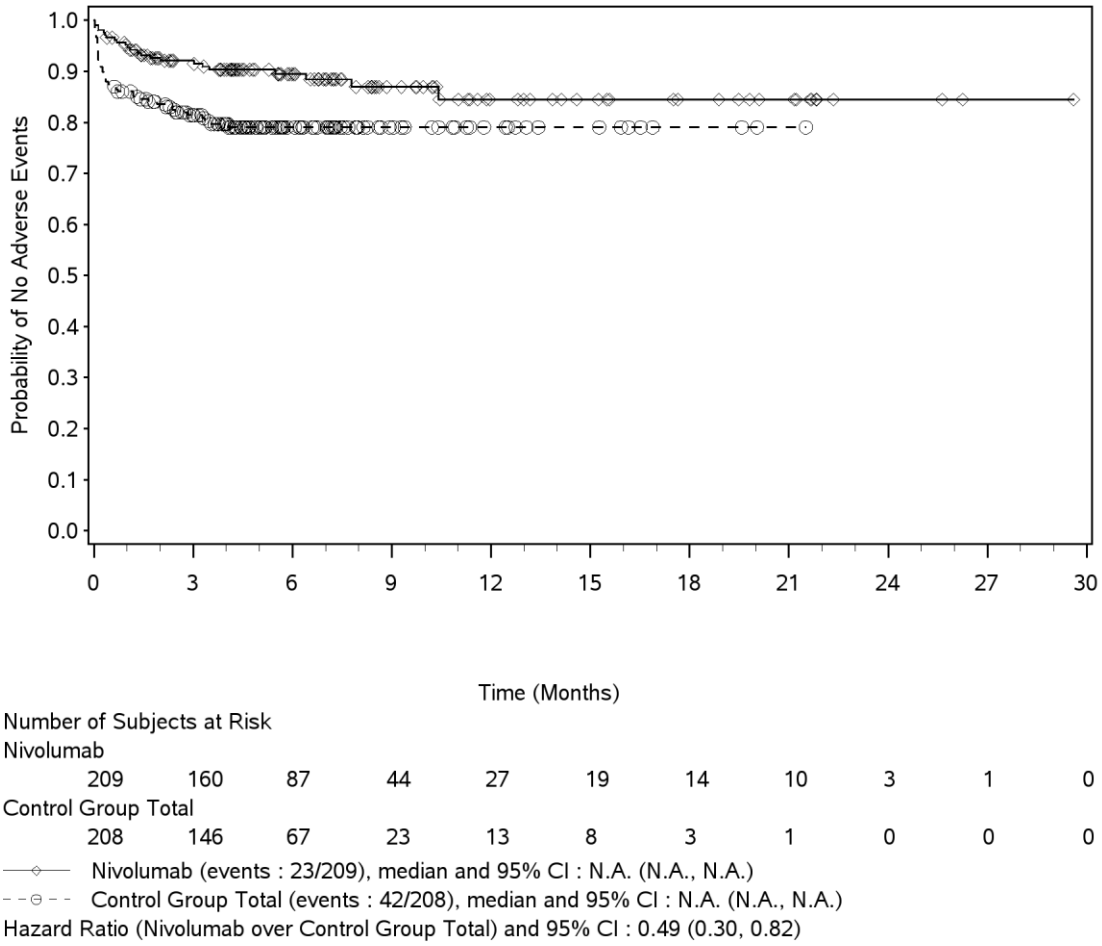


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 3 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Nausea

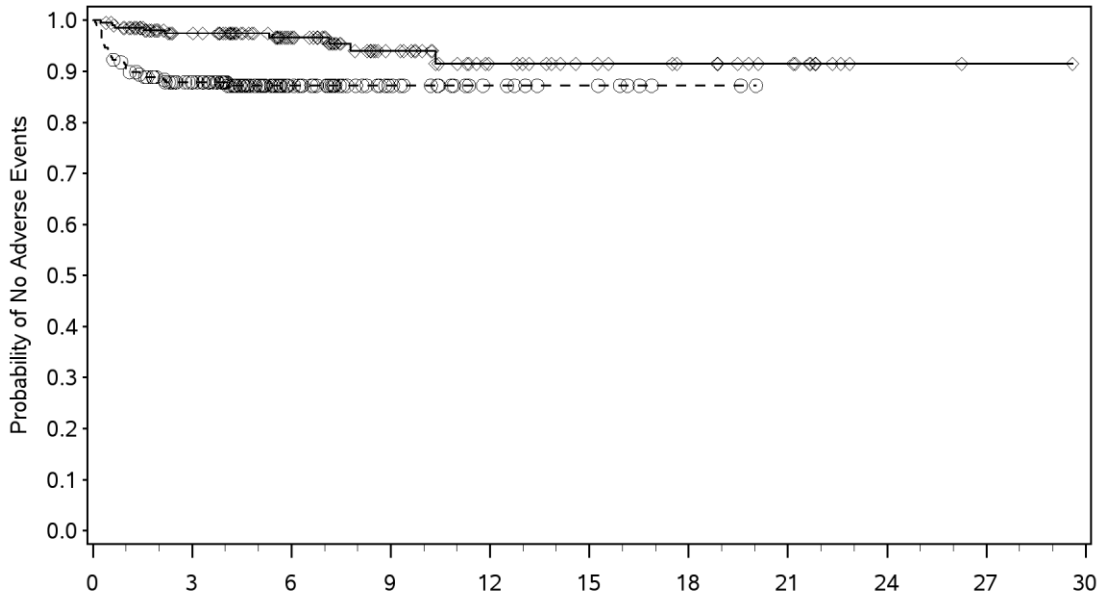


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 4 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Gastrointestinal Disorders. PT: Stomatitis



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	168	95	49	28	20	16	11	2	1	0
Control Group Total	208	161	68	22	11	7	2	0	0	0	0

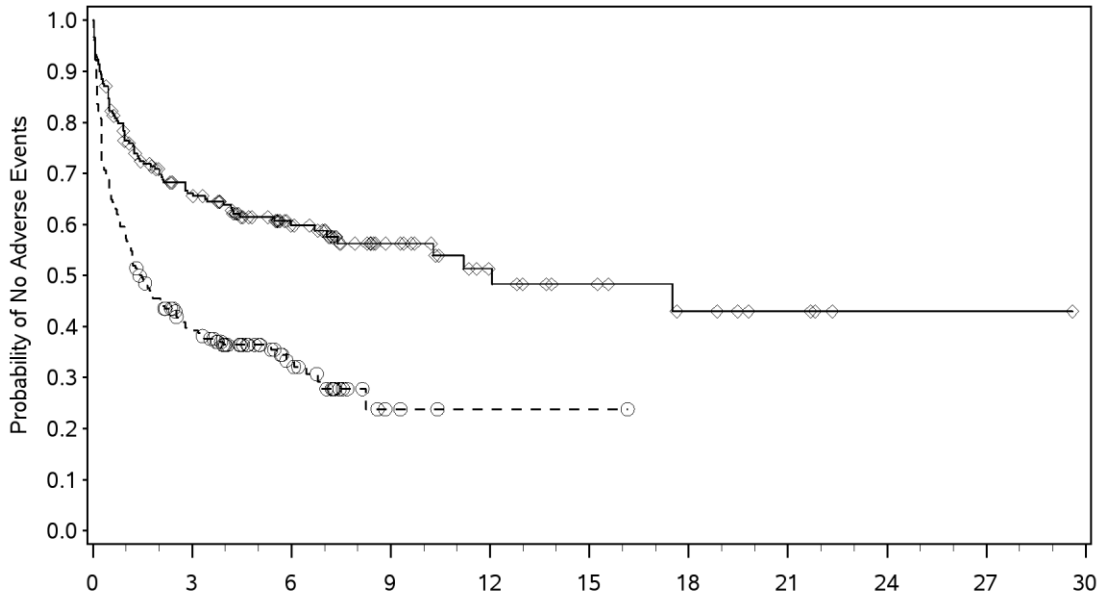
Nivolumab (events : 9/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 26/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.32 (0.15, 0.68)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 5 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: General Disorders and Administration Site Conditions



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	123	63	30	17	11	7	4	1	1	0
Control Group Total	208	73	26	3	1	1	0	0	0	0	0

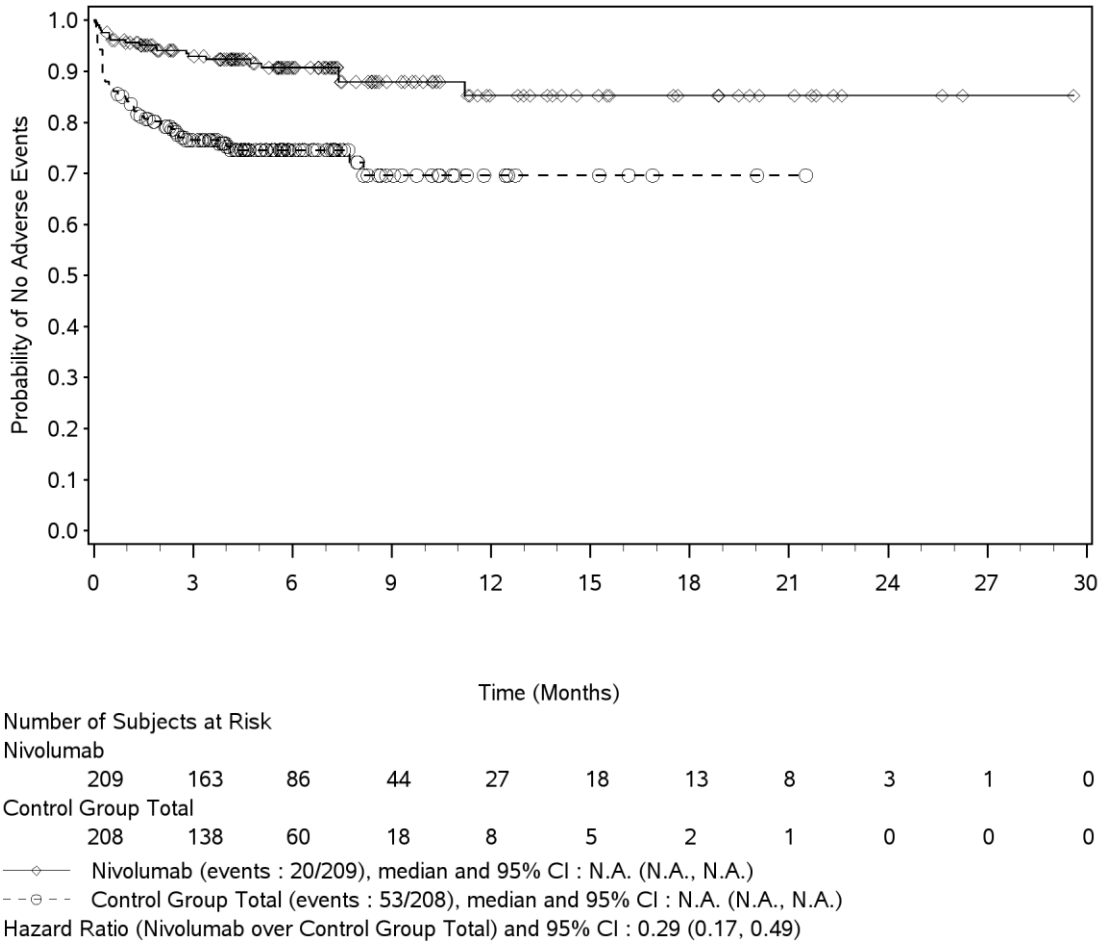
Nivolumab (events : 86/209), median and 95% CI : 12.06 (7.06, N.A.)
Control Group Total (events : 138/208), median and 95% CI : 1.41 (1.02, 2.46)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.46 (0.35, 0.60)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 6 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Fatigue

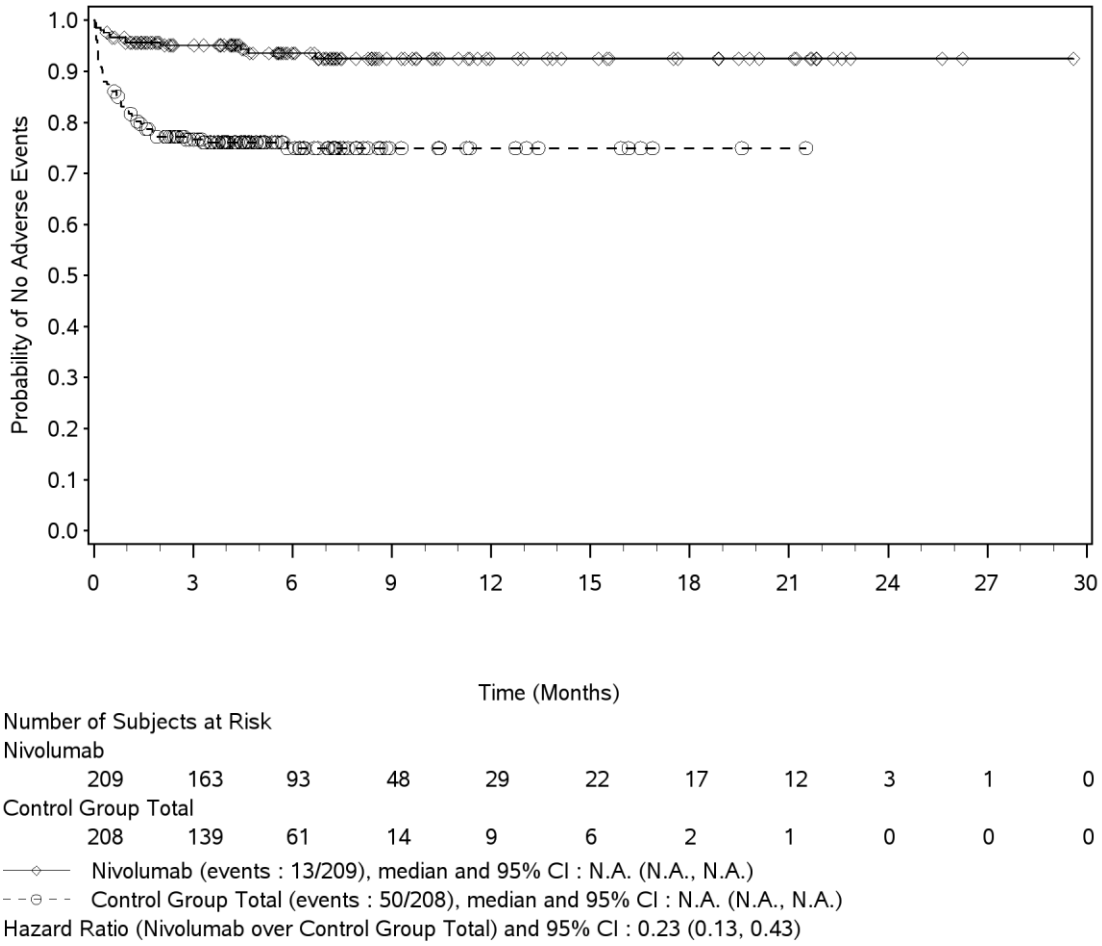


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 7 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: General Disorders and Administration Site Conditions. PT: Malaise

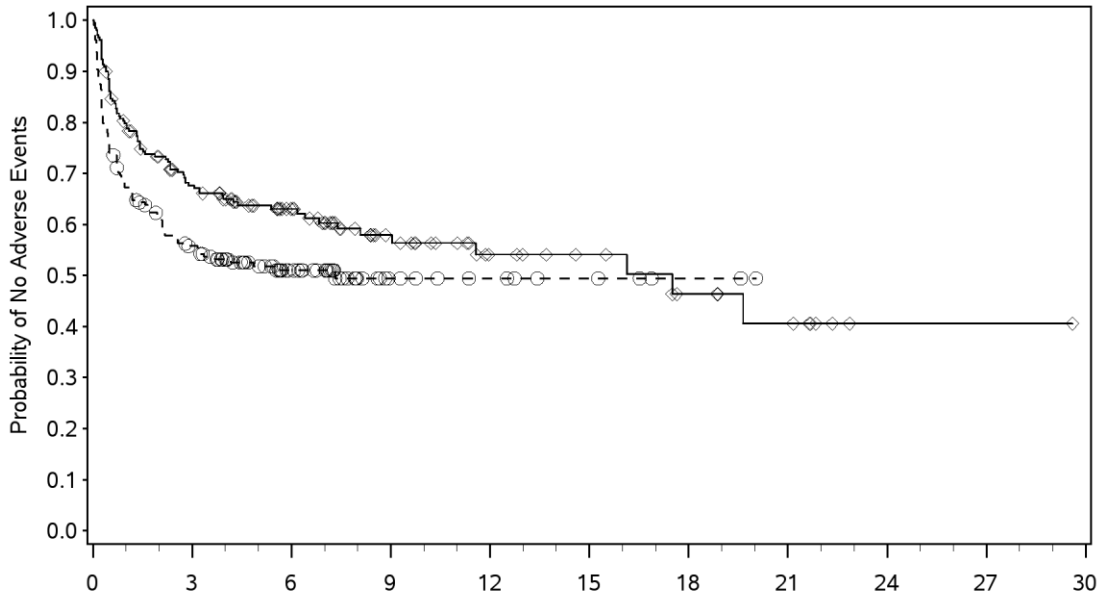


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 8 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Metabolism and Nutrition Disorders



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	130	72	37	21	15	10	7	1	1	0
Control Group Total	208	109	51	12	8	5	2	0	0	0	0

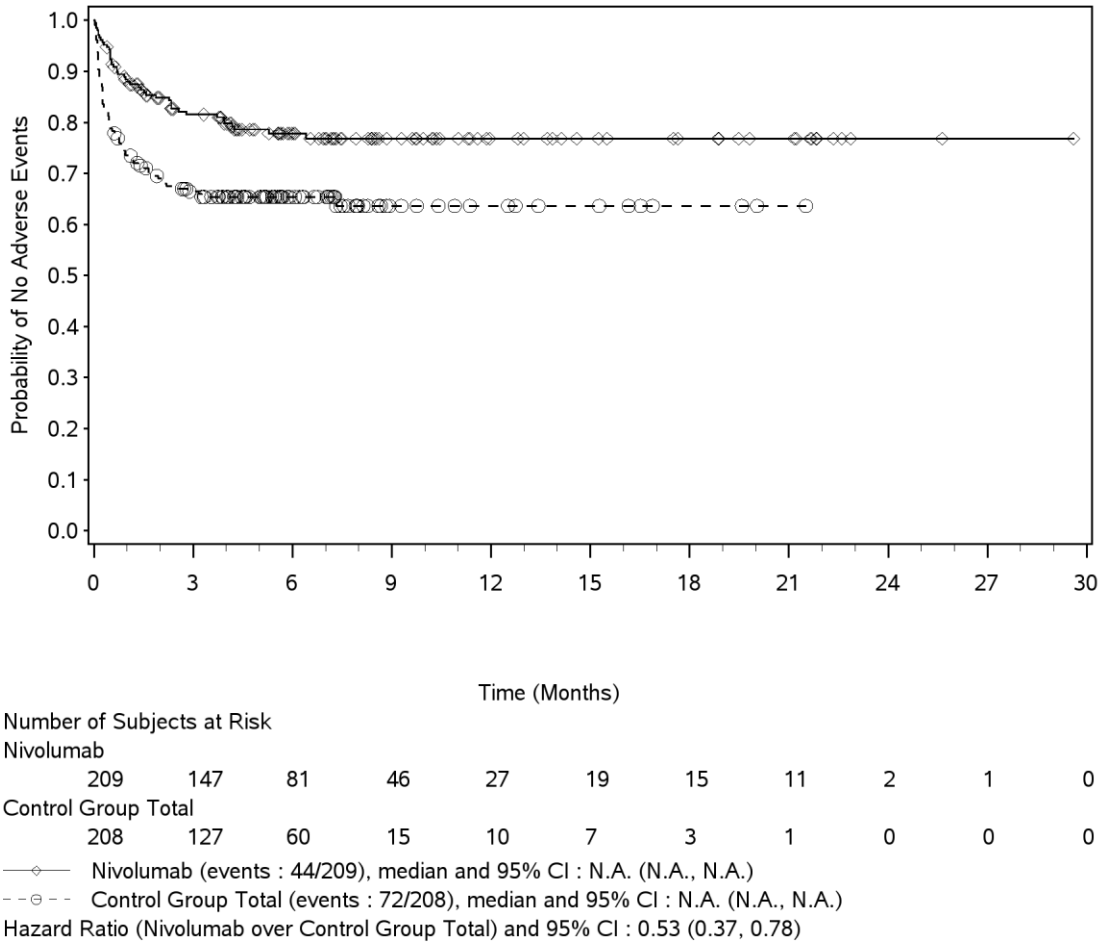
Nivolumab (events : 84/209), median and 95% CI : 17.51 (8.08, N.A.)
Control Group Total (events : 100/208), median and 95% CI : 7.33 (2.56, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.69 (0.51, 0.92)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 9 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Decreased Appetite

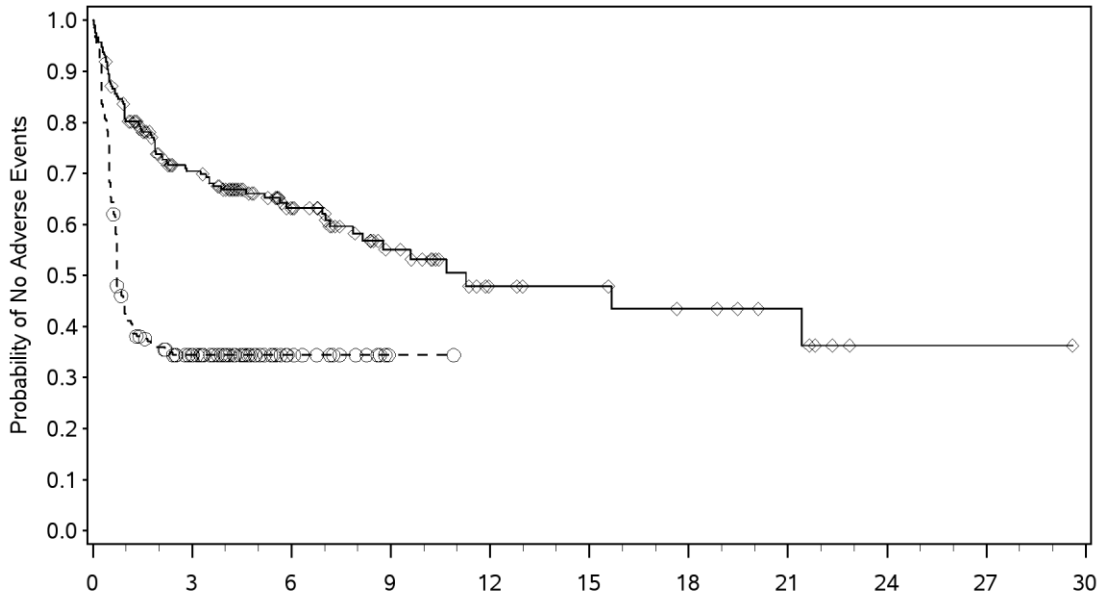


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 10 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	121	59	30	14	12	9	6	1	1	0
Control Group Total	208	57	16	1	0	0	0	0	0	0	0

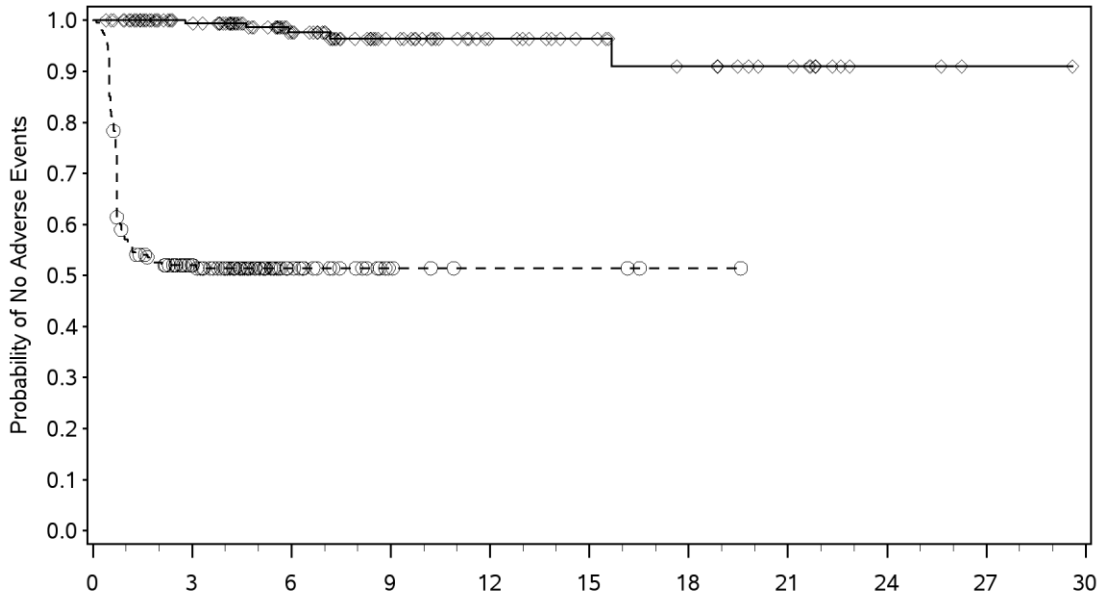
Nivolumab (events : 80/209), median and 95% CI : 11.27 (7.85, N.A.)
Control Group Total (events : 135/208), median and 95% CI : 0.72 (0.72, 0.95)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.34 (0.25, 0.45)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 11 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Skin and Subcutaneous Tissue Disorders. PT: Alopecia



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	171	94	49	30	21	16	11	3	1	0
Control Group Total	208	89	28	6	3	3	1	0	0	0	0

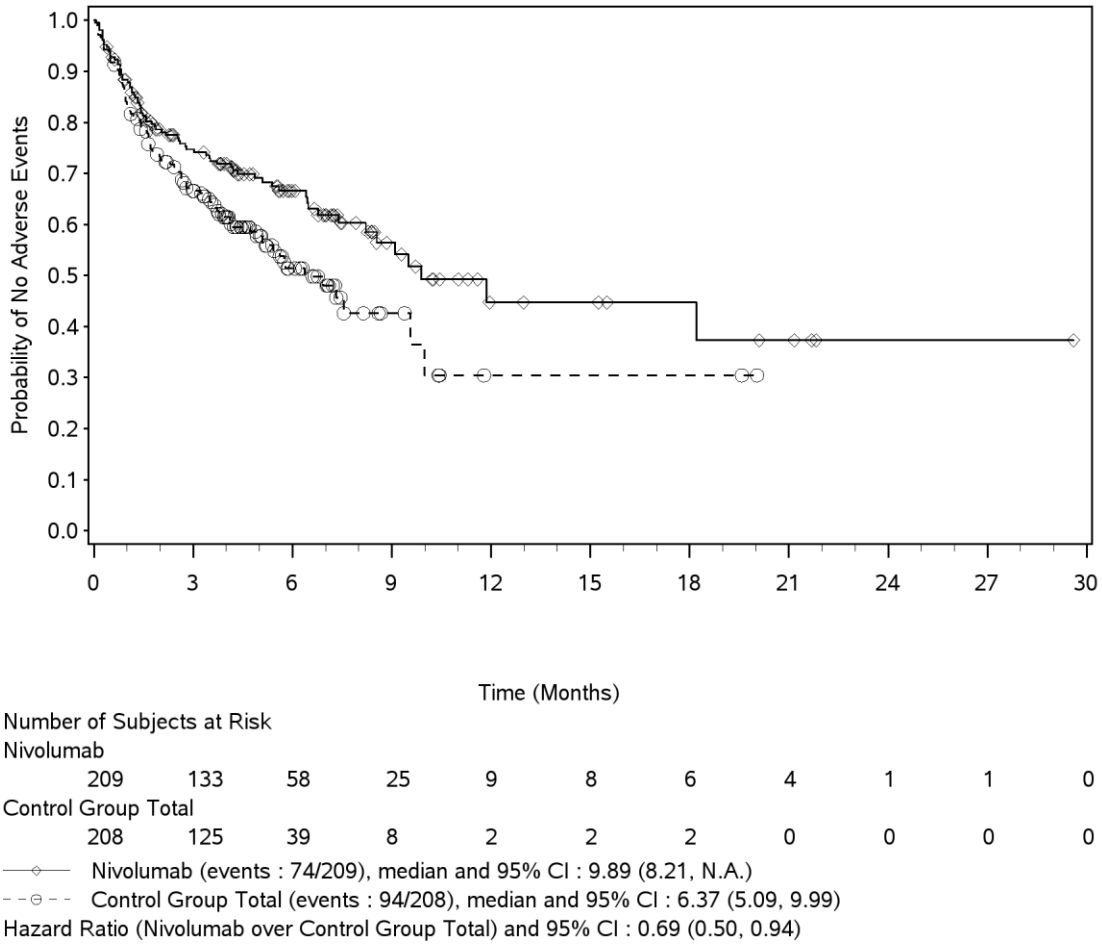
Nivolumab (events : 5/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 100/208), median and 95% CI : N.A. (0.95, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.03 (<0.01, 0.07)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 12 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Infections and Infestations

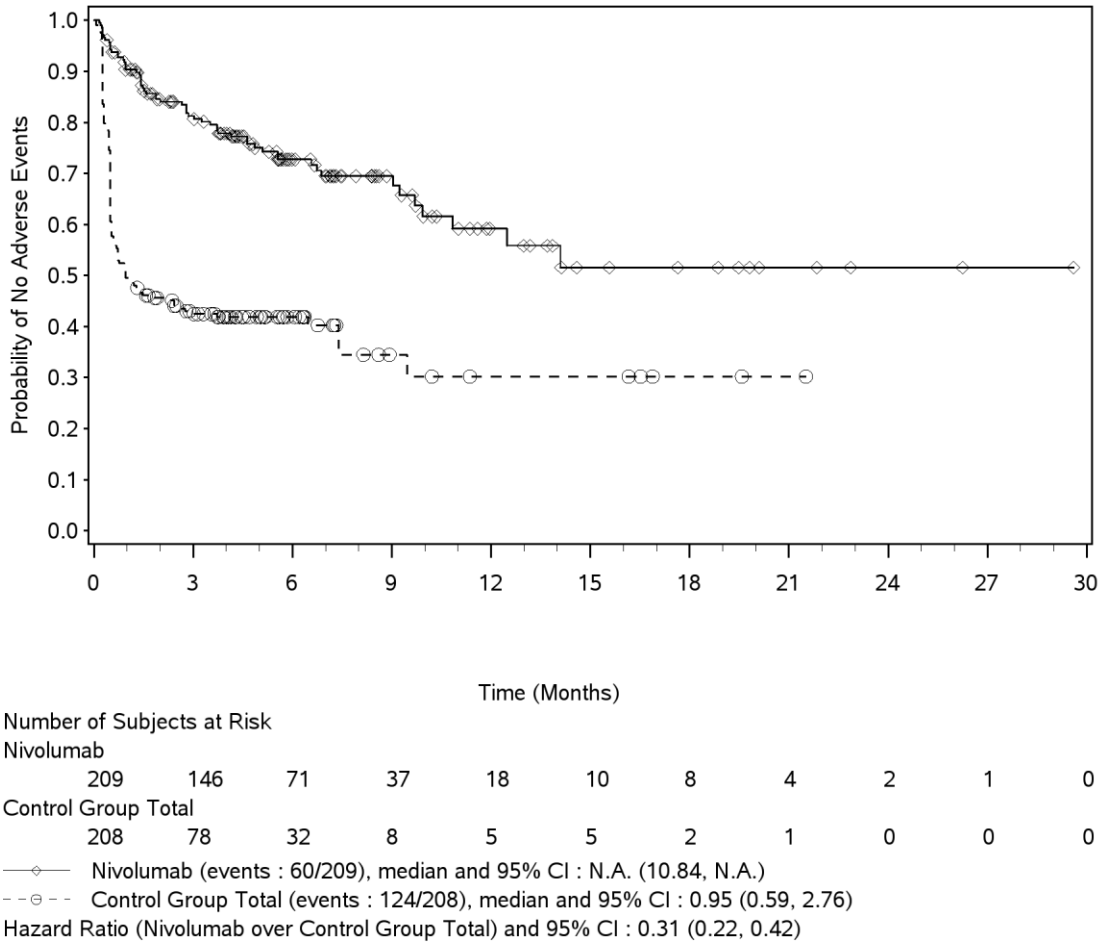


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 13 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Investigations

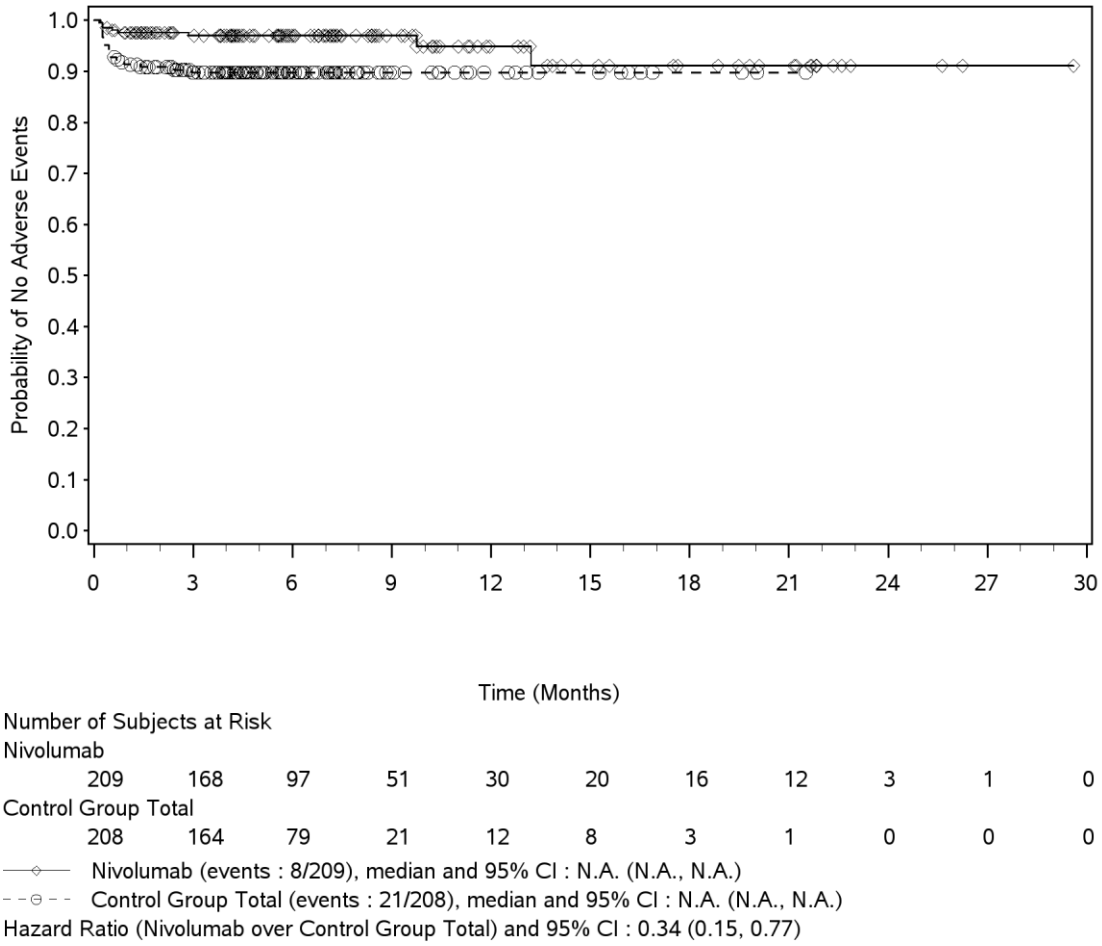


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 14 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

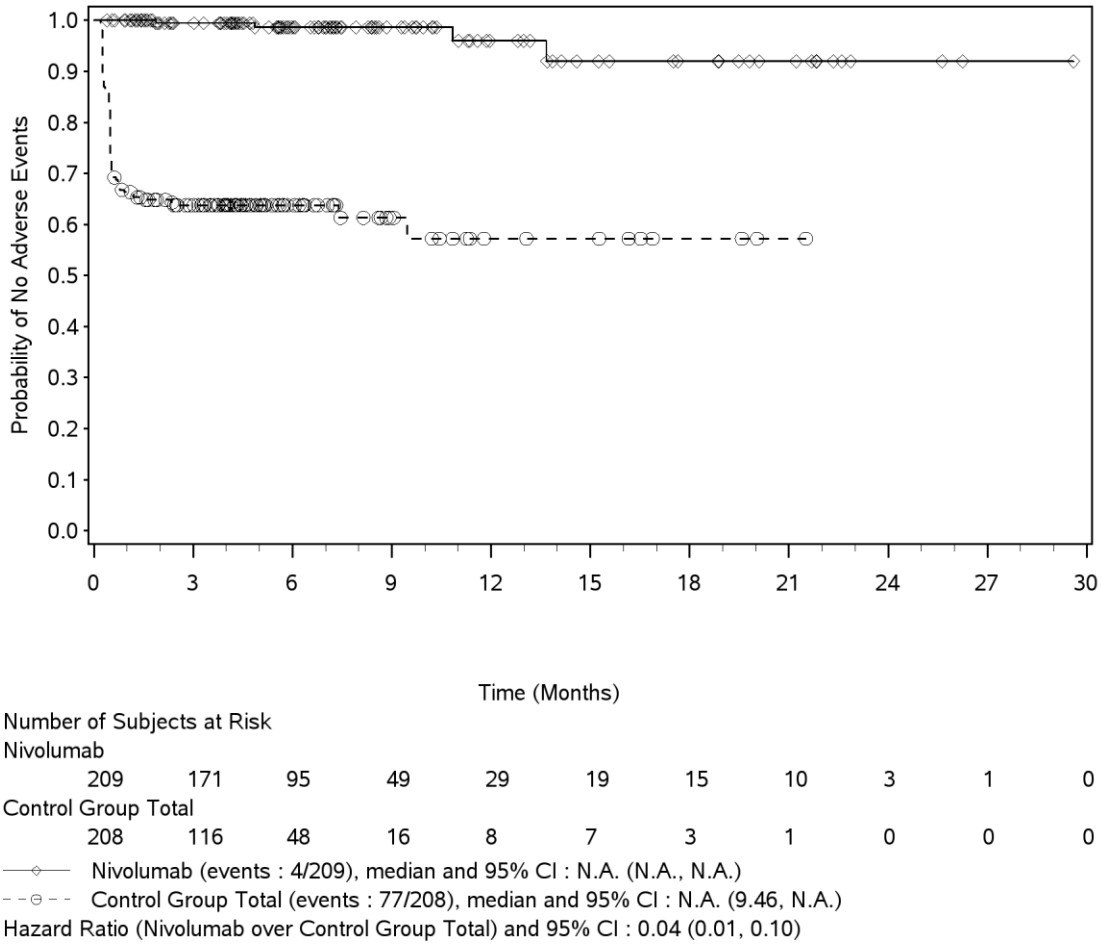


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 15 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

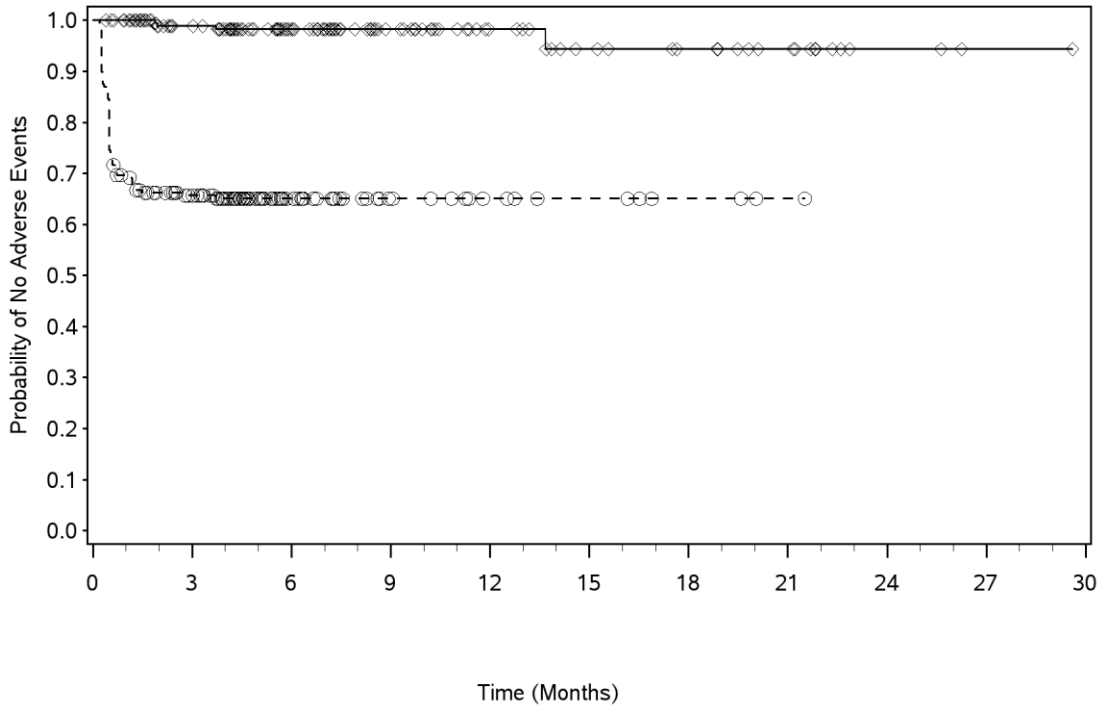


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 16 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	170	95	50	30	20	16	11	3	1	0
Control Group Total	208	119	47	15	9	6	3	1	0	0	0

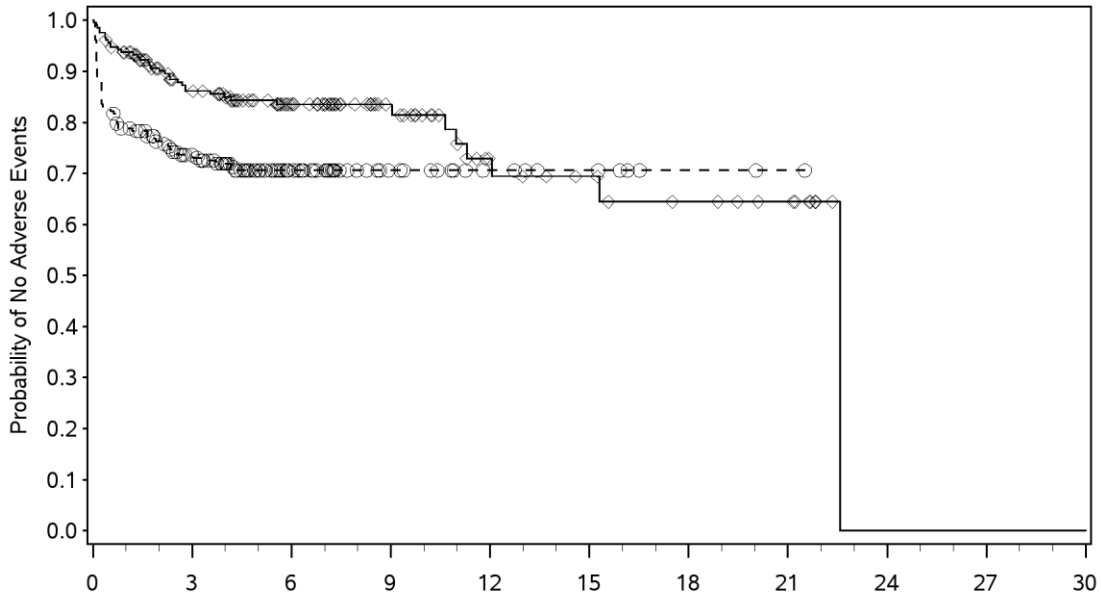
Nivolumab (events : 4/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 72/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.04 (0.02, 0.12)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 17 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	151	81	40	21	15	11	8	0	0	0
Control Group Total	208	133	60	17	9	6	2	1	0	0	0

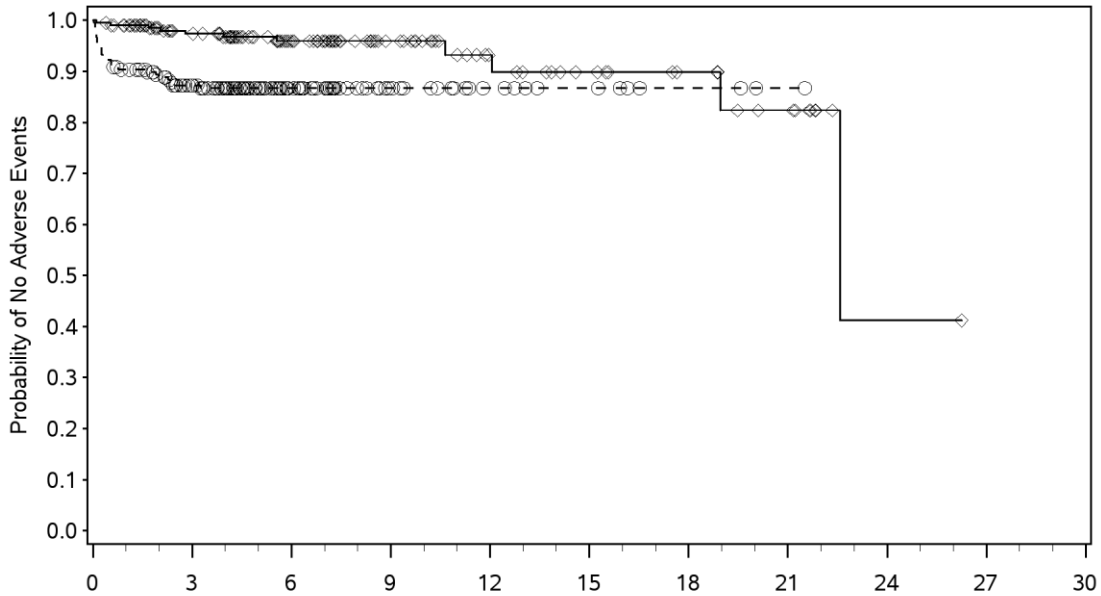
Nivolumab (events : 38/209), median and 95% CI : 22.57 (15.31, 22.57)
Control Group Total (events : 59/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.51 (0.33, 0.77)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 18 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Arthralgia



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	168	92	47	28	19	14	9	1	0	0
Control Group Total	208	157	72	21	11	7	3	1	0	0	0

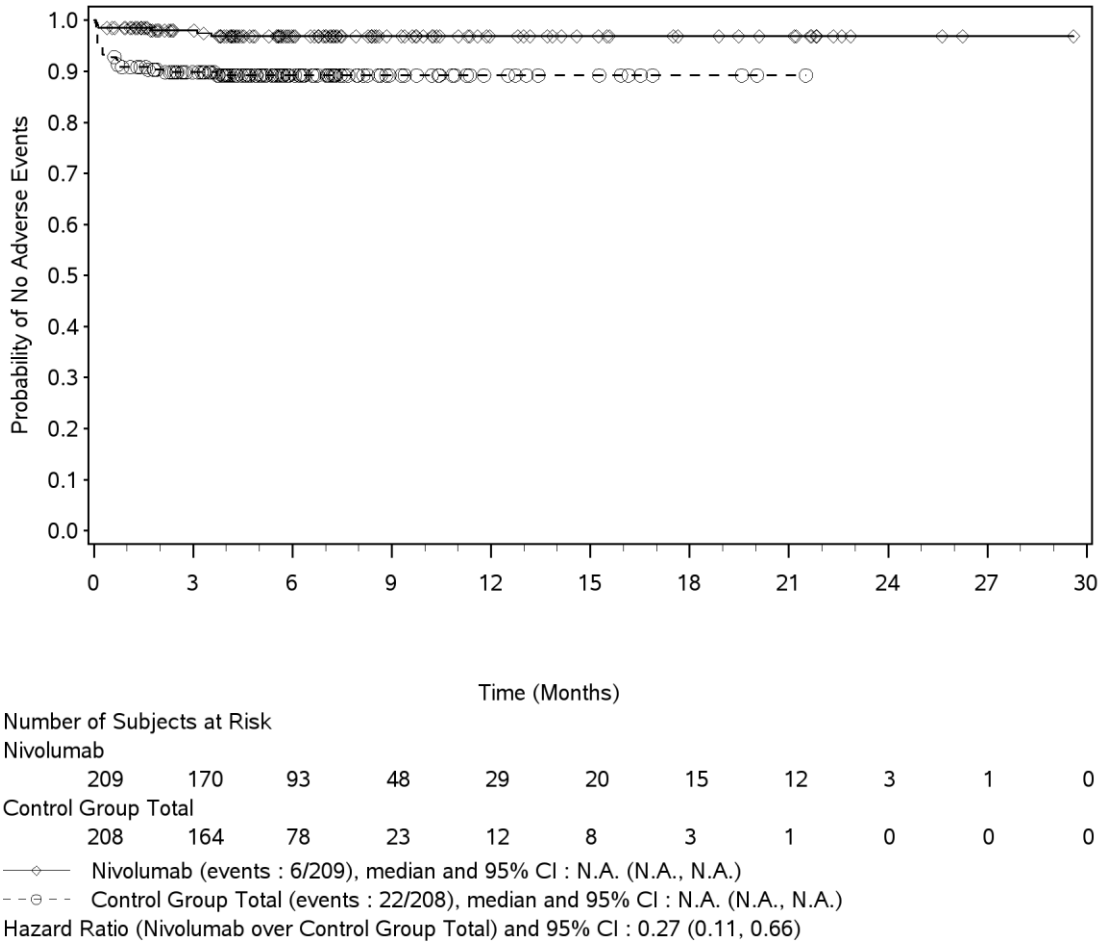
Nivolumab (events : 11/209), median and 95% CI : 22.57 (22.57, N.A.)
Control Group Total (events : 27/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.32 (0.15, 0.67)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 19 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders. PT: Myalgia

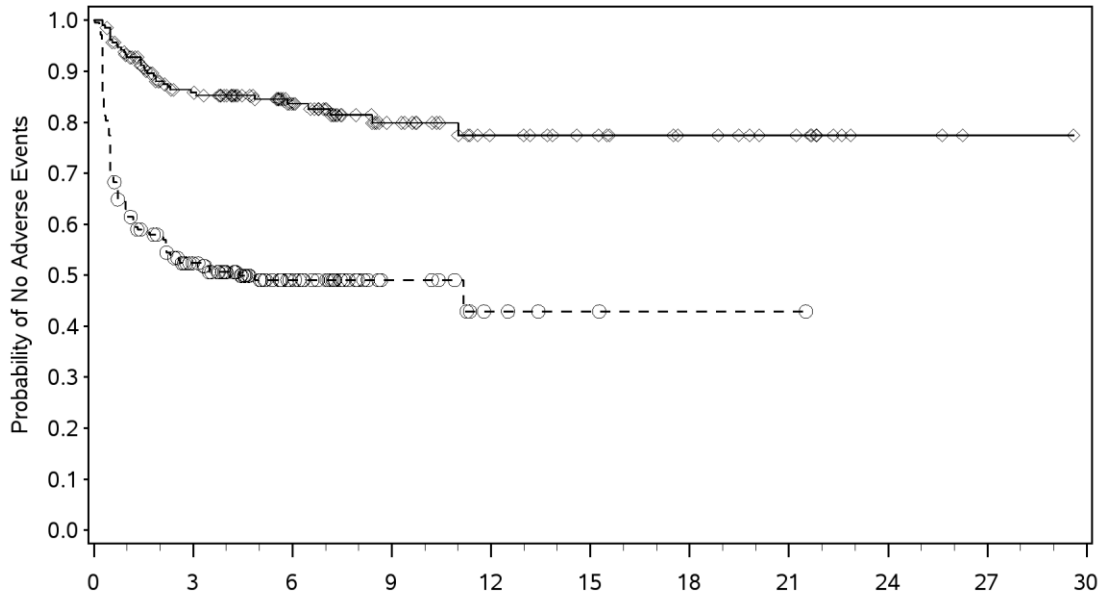


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 20 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Blood and Lymphatic System Disorders



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	154	87	43	26	20	15	11	3	1	0
Control Group Total	208	94	41	11	4	2	1	1	0	0	0

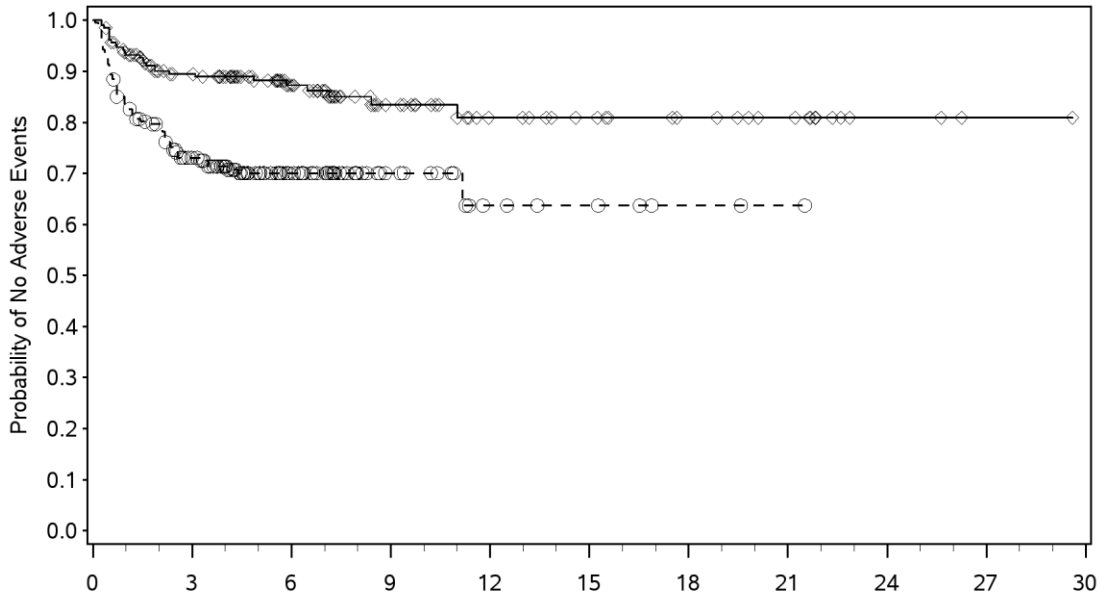
Nivolumab (events : 35/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 104/208), median and 95% CI : 4.40 (2.10, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.23 (0.16, 0.34)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 21 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Anaemia



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	160	89	44	26	20	15	11	3	1	0
Control Group Total	208	135	56	17	7	5	2	1	0	0	0

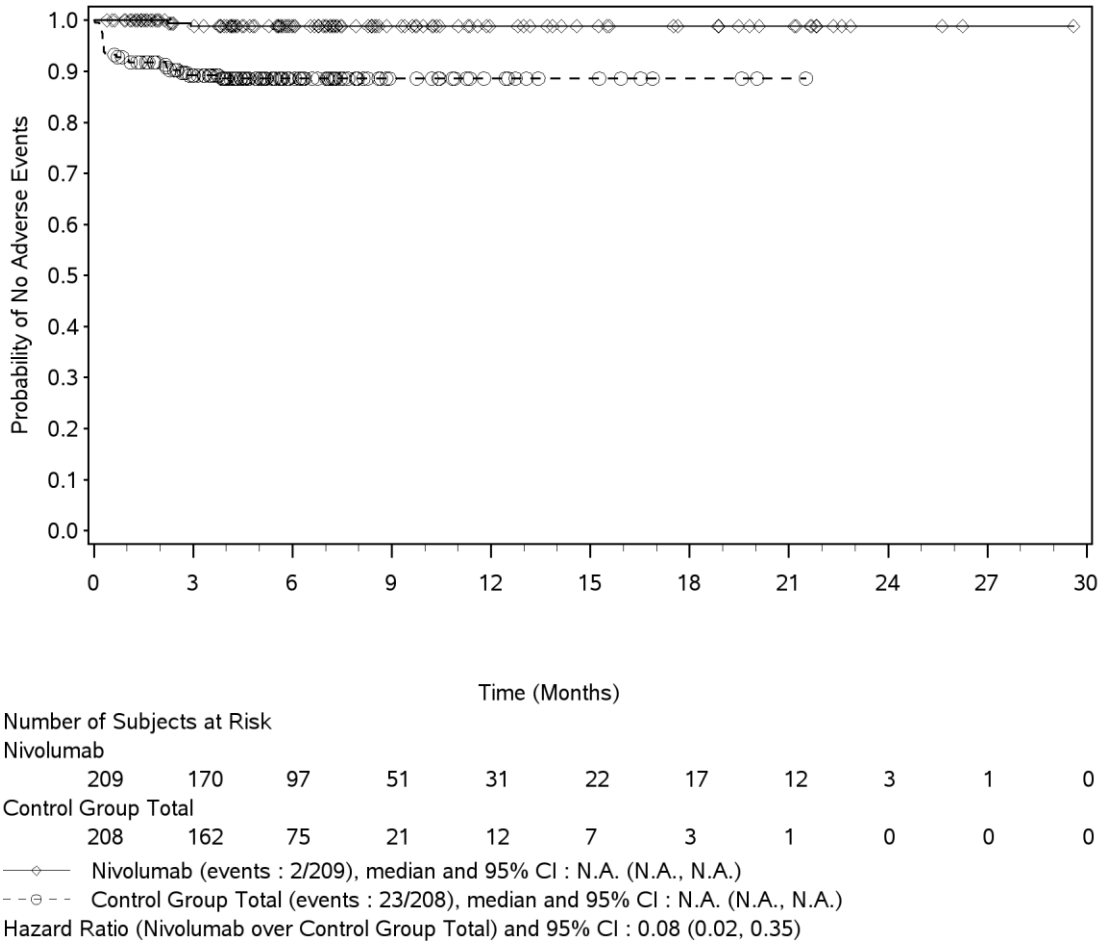
Nivolumab (events : 28/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 61/208), median and 95% CI : N.A. (11.17, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.39 (0.25, 0.62)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 22 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

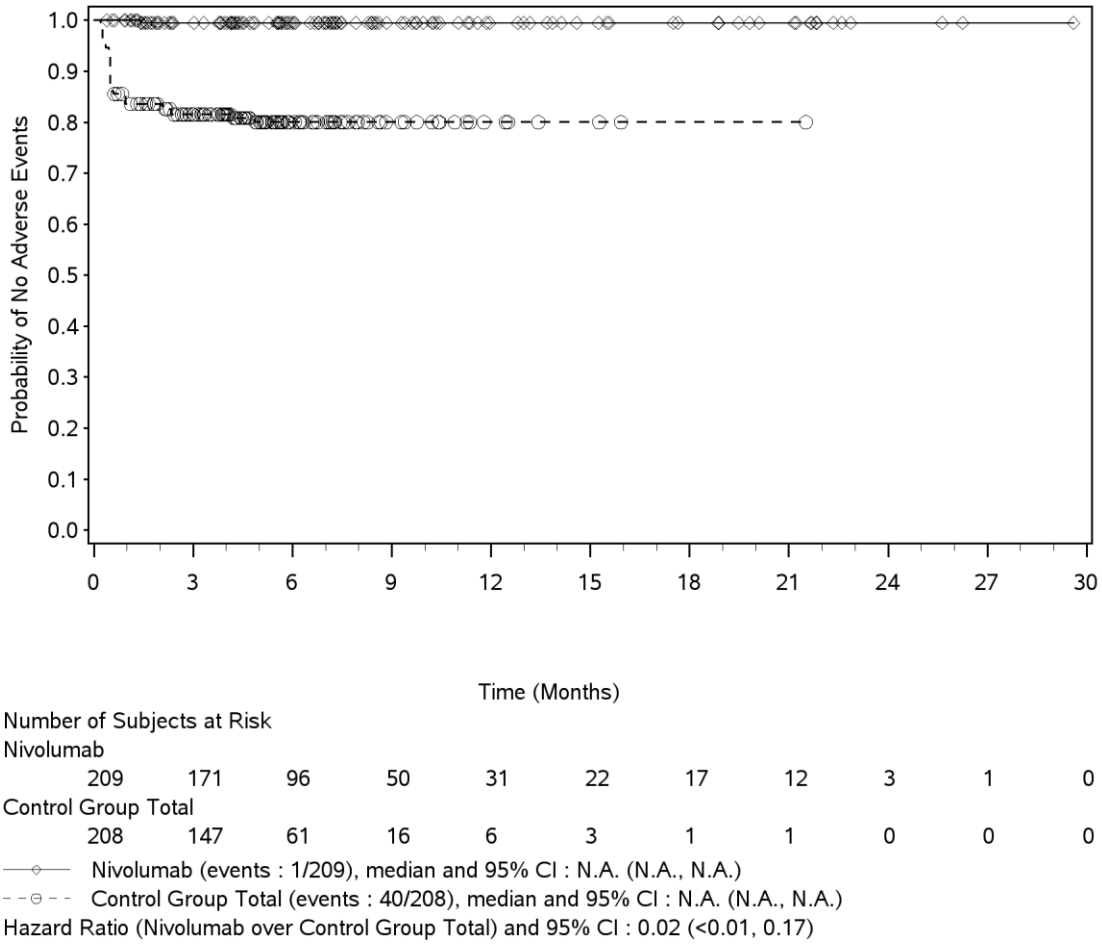


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 23 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia

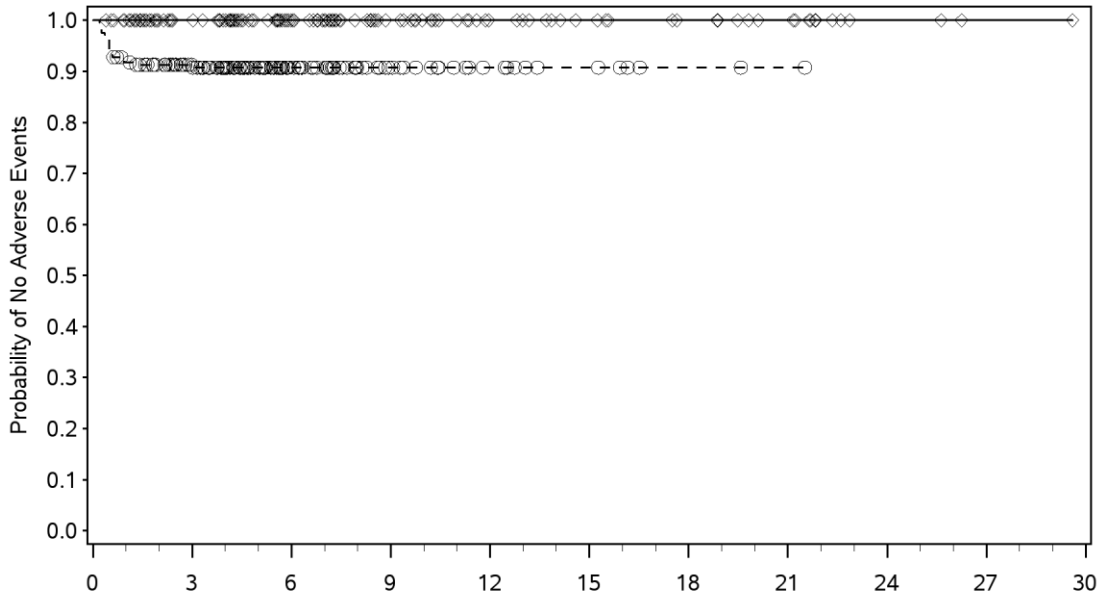


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 24 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	172	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	164	74	22	11	6	2	1	0	0	0

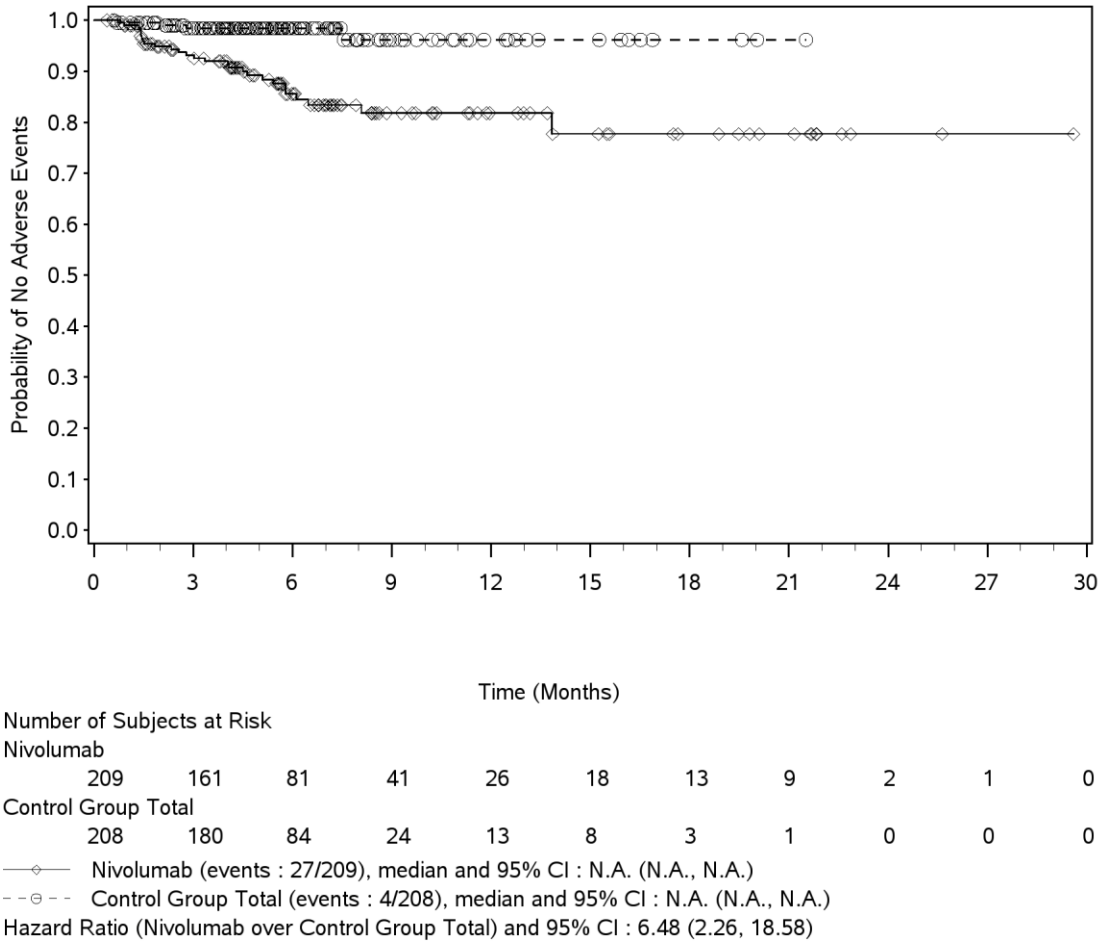
Nivolumab (events : 0/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 19/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : N.M.E.

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 25 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Endocrine Disorders

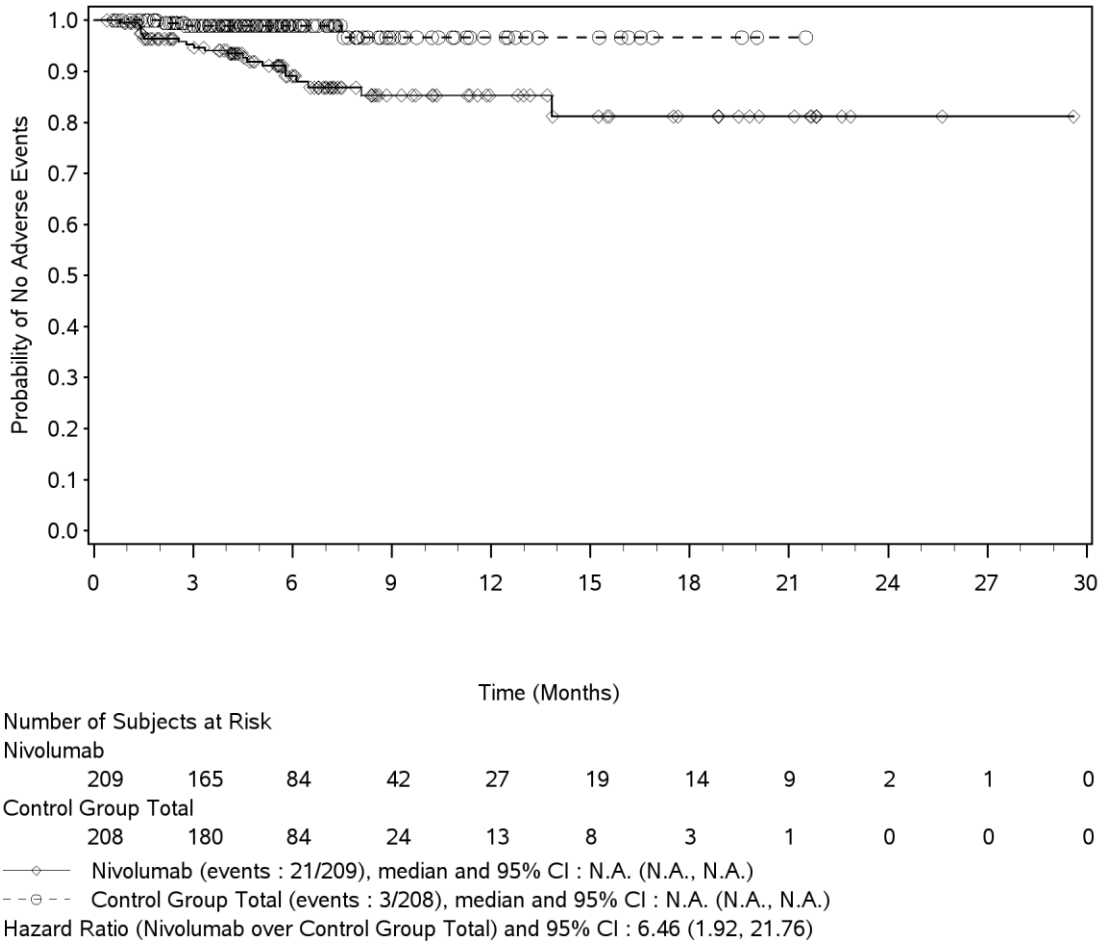


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 26 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Endocrine Disorders. PT: Hypothyroidism

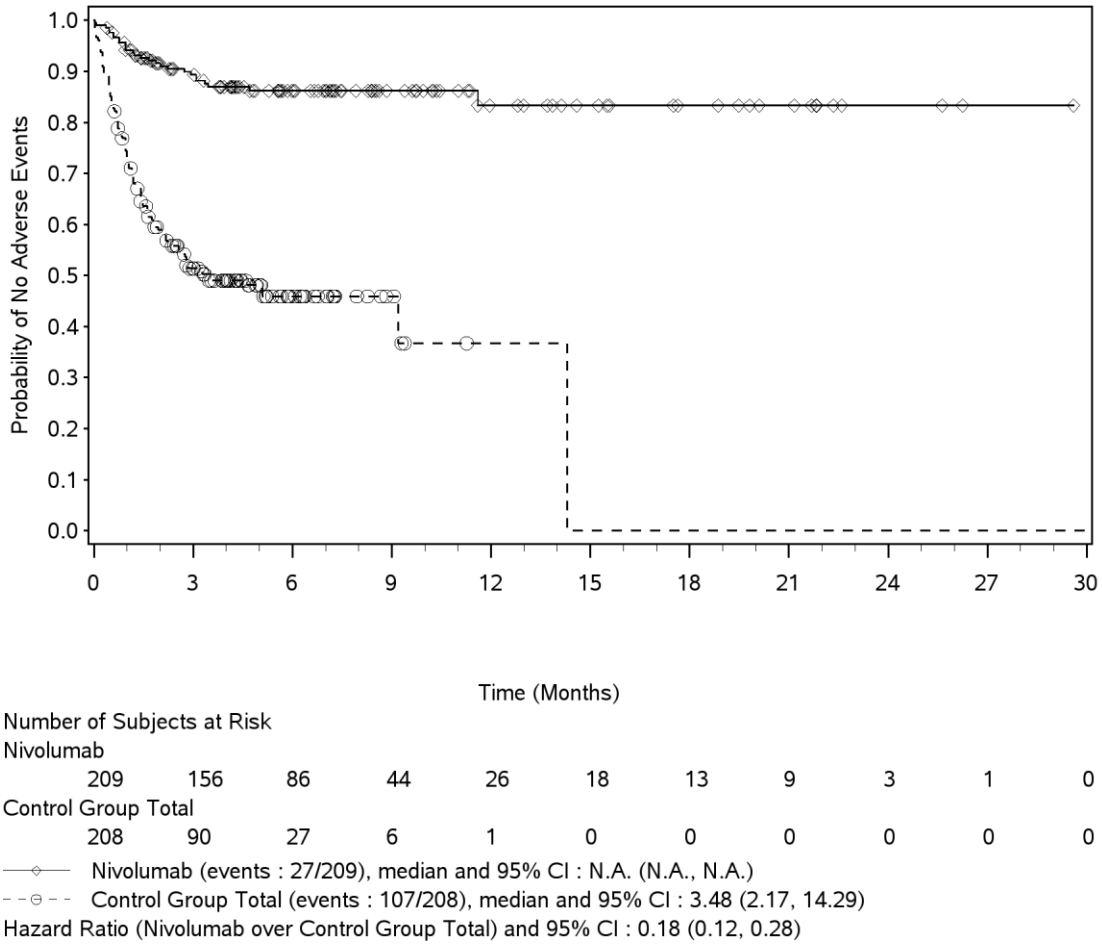


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 27 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Nervous System Disorders

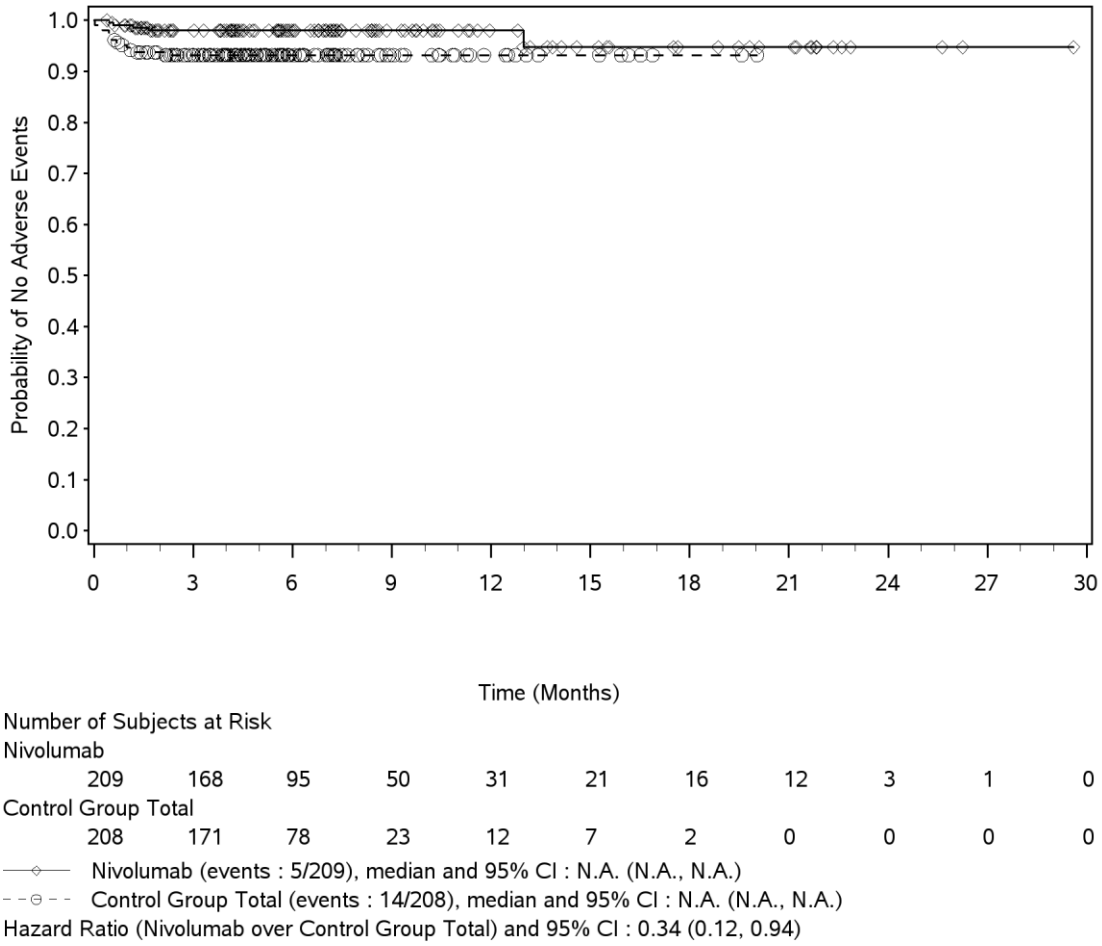


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 28 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Nervous System Disorders. PT: Dysgeusia

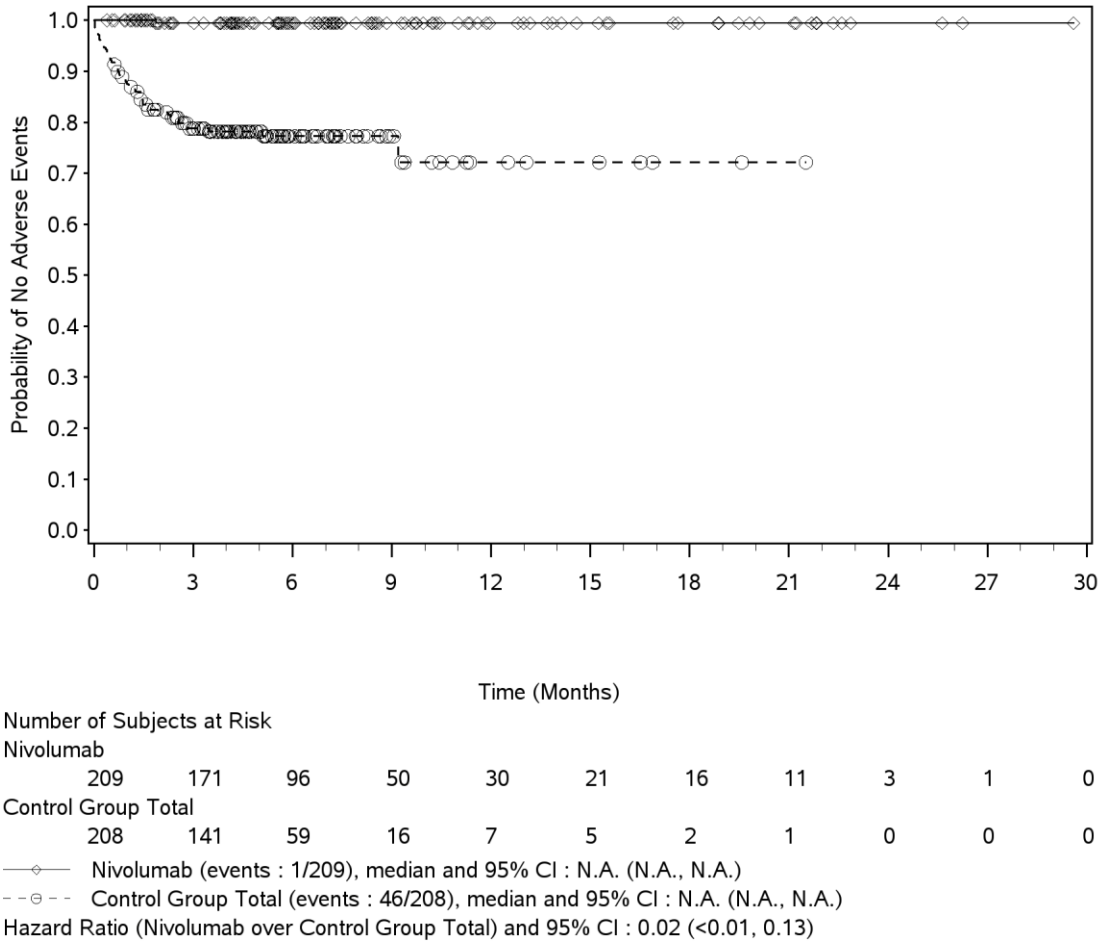


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 29 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Nervous System Disorders. PT: Peripheral Sensory Neuropathy

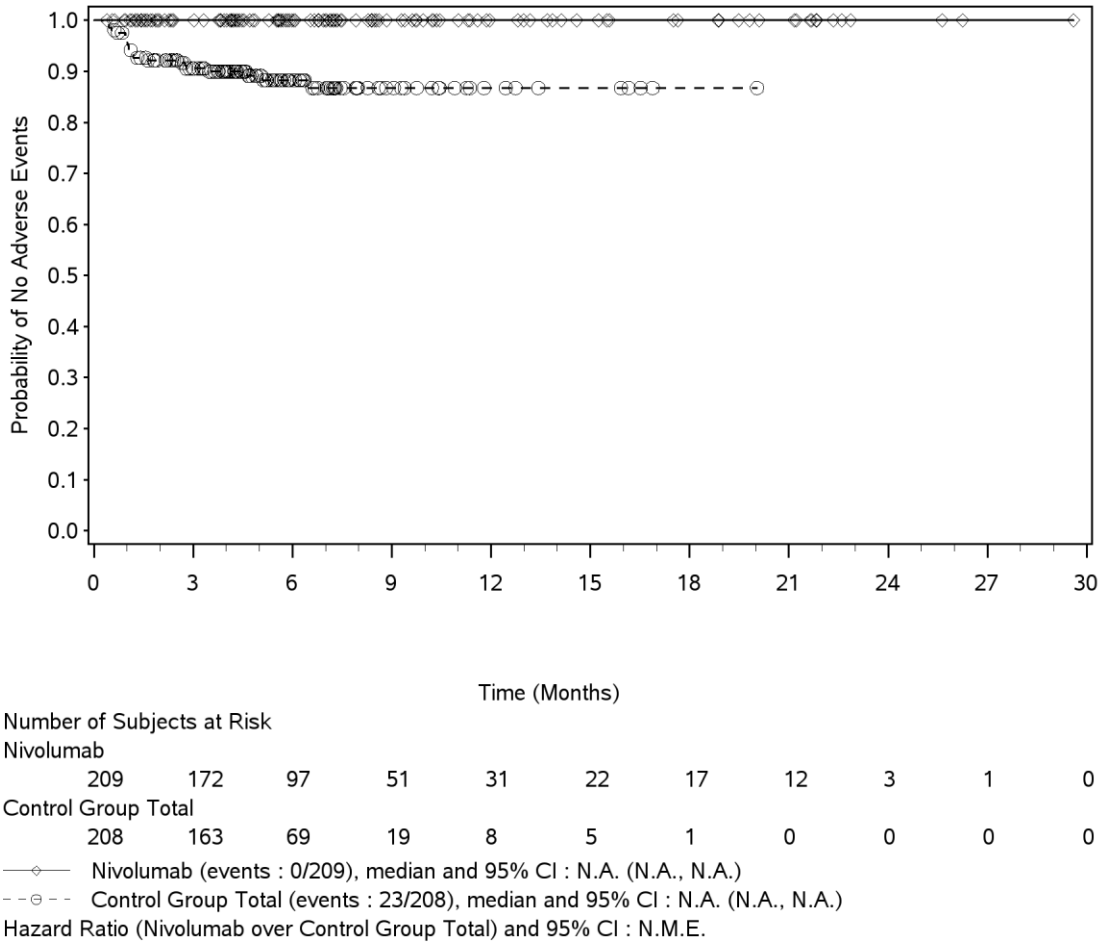


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 30 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Nervous System Disorders. PT: Neuropathy Peripheral

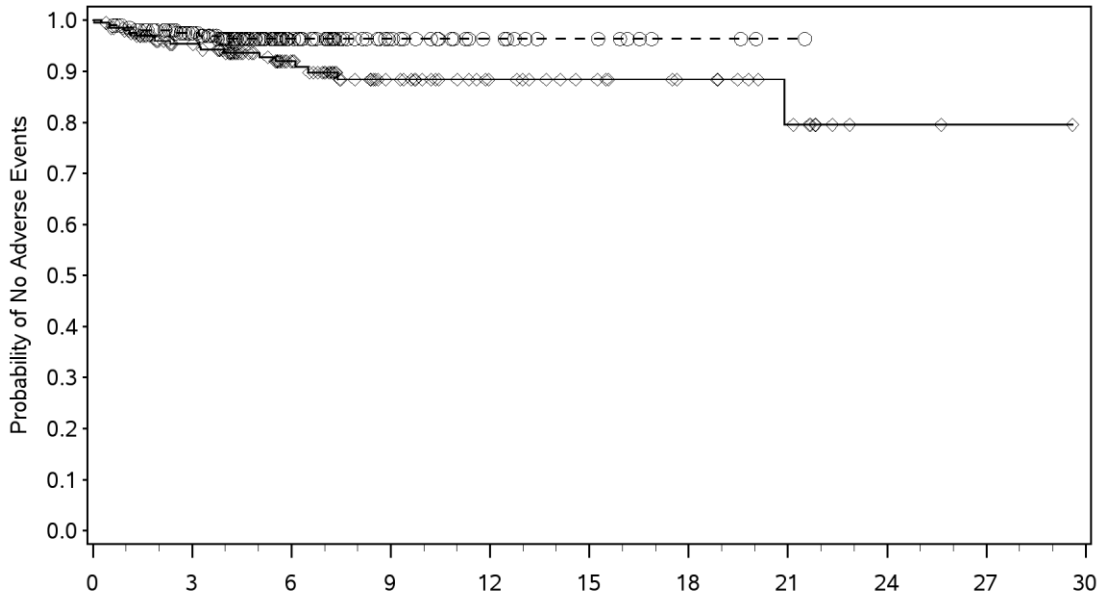


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 31 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Renal and Urinary Disorders



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	164	89	45	28	20	15	9	2	1	0
Control Group Total	208	177	80	25	13	8	3	1	0	0	0

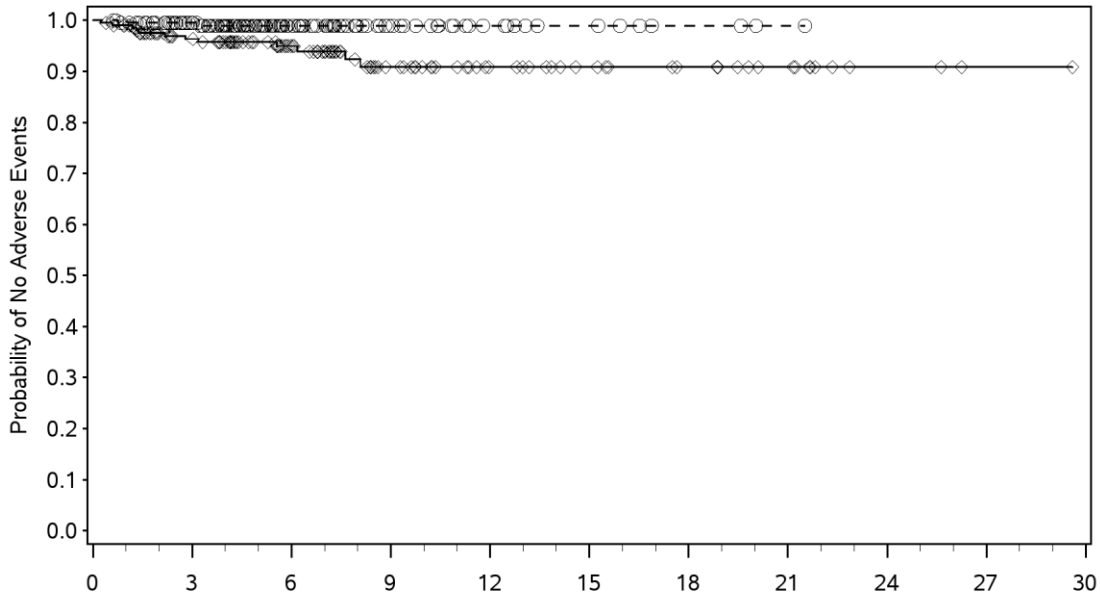
Nivolumab (events : 18/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 7/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 2.45 (1.01, 5.93)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

Protocol: CA209473 Page 32 of 32

Figure 104.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Hepatobiliary Disorders



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	167	93	47	29	20	15	10	3	1	0
Control Group Total	208	181	83	24	12	7	3	1	0	0	0

Nivolumab (events : 12/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 2/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 5.72 (1.28, 25.71)

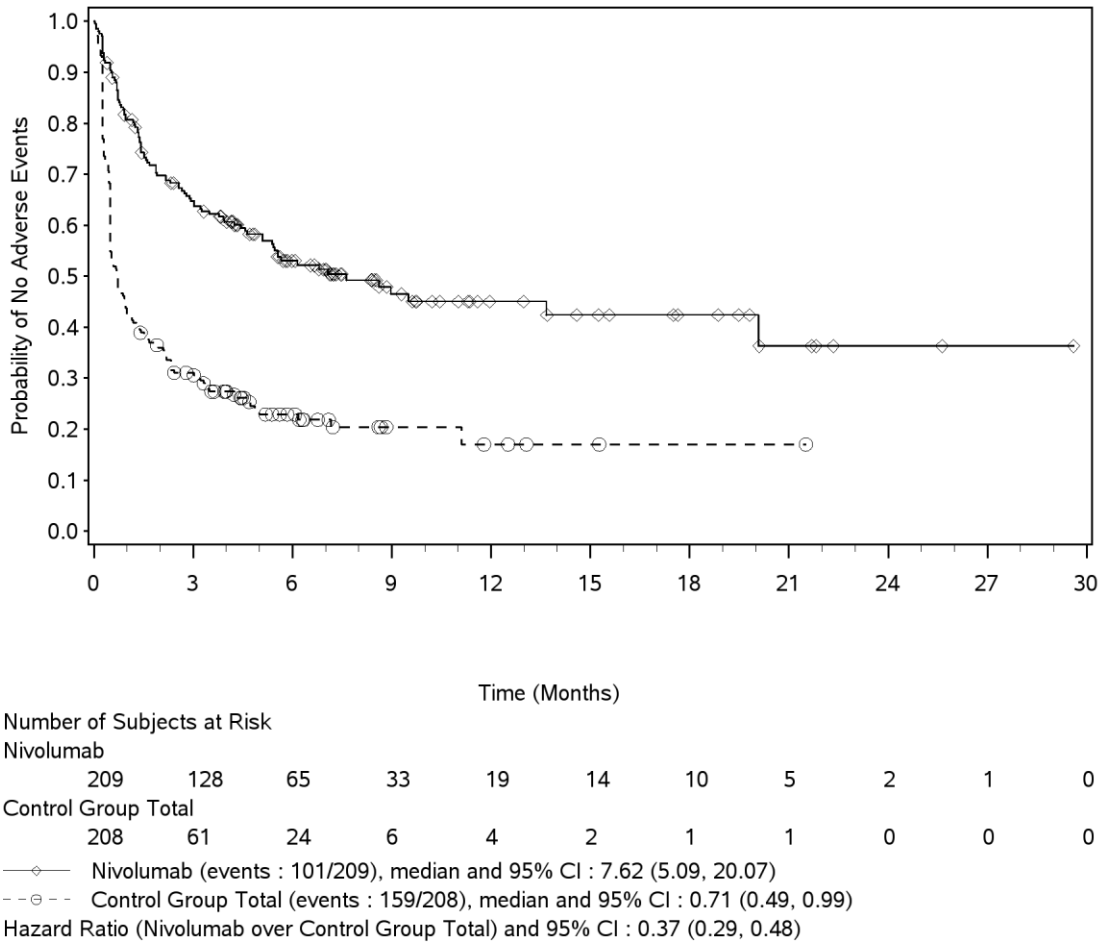
DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:08:24

2.2.9 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE ≥ Grad 3 – Signifikante SOC/PT

Protocol: CA209473 Page 1 of 10

Figure 104.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Total Subjects with an Event

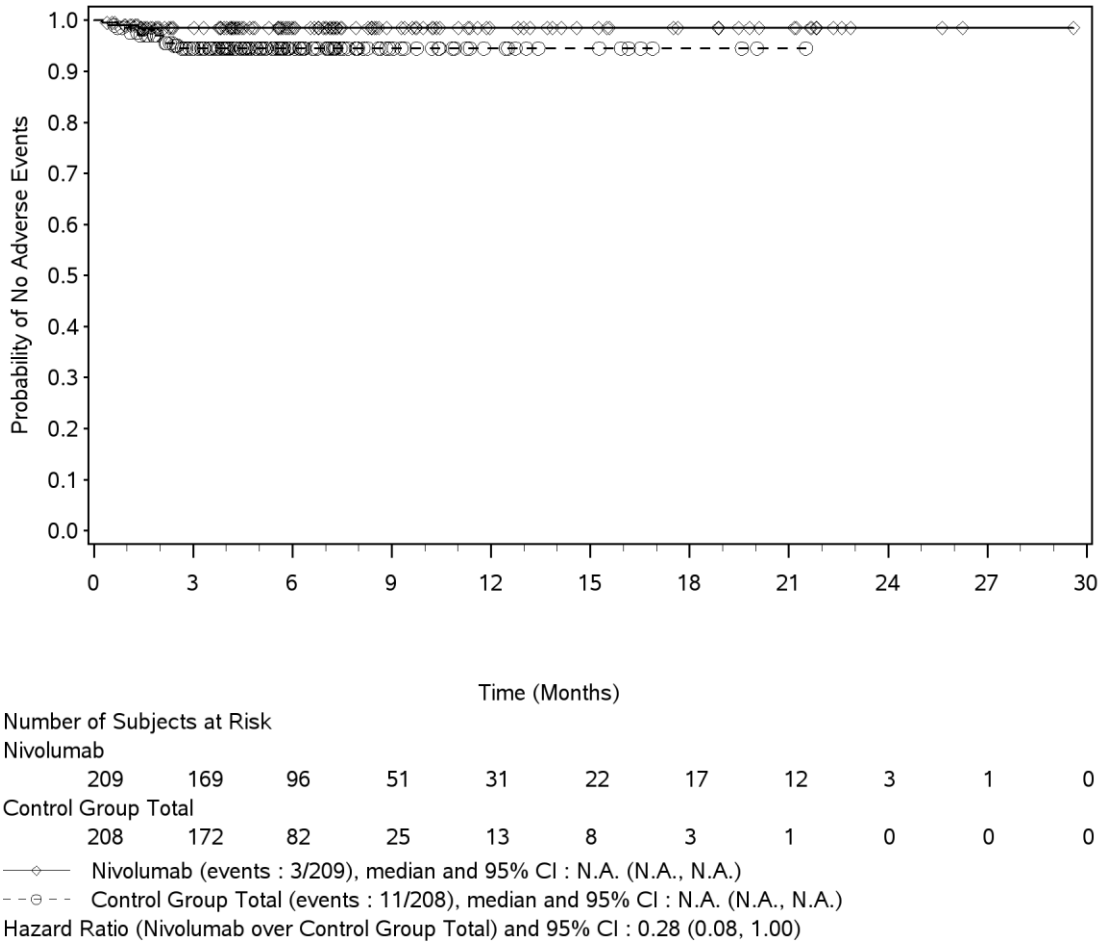


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:26

Protocol: CA209473 Page 2 of 10

Figure 104.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Metabolism and Nutrition Disorders. PT: Hyponatraemia

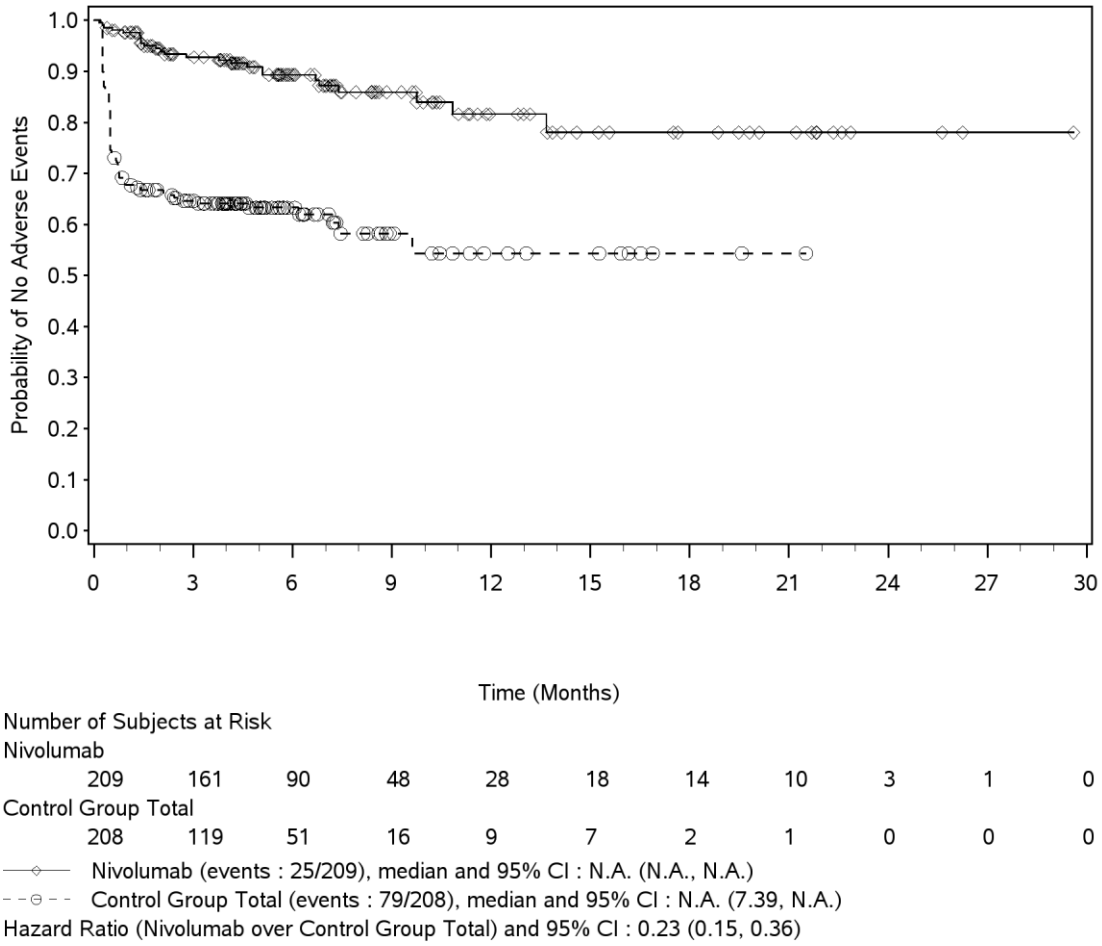


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:26

Protocol: CA209473 Page 3 of 10

Figure 104.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Investigations

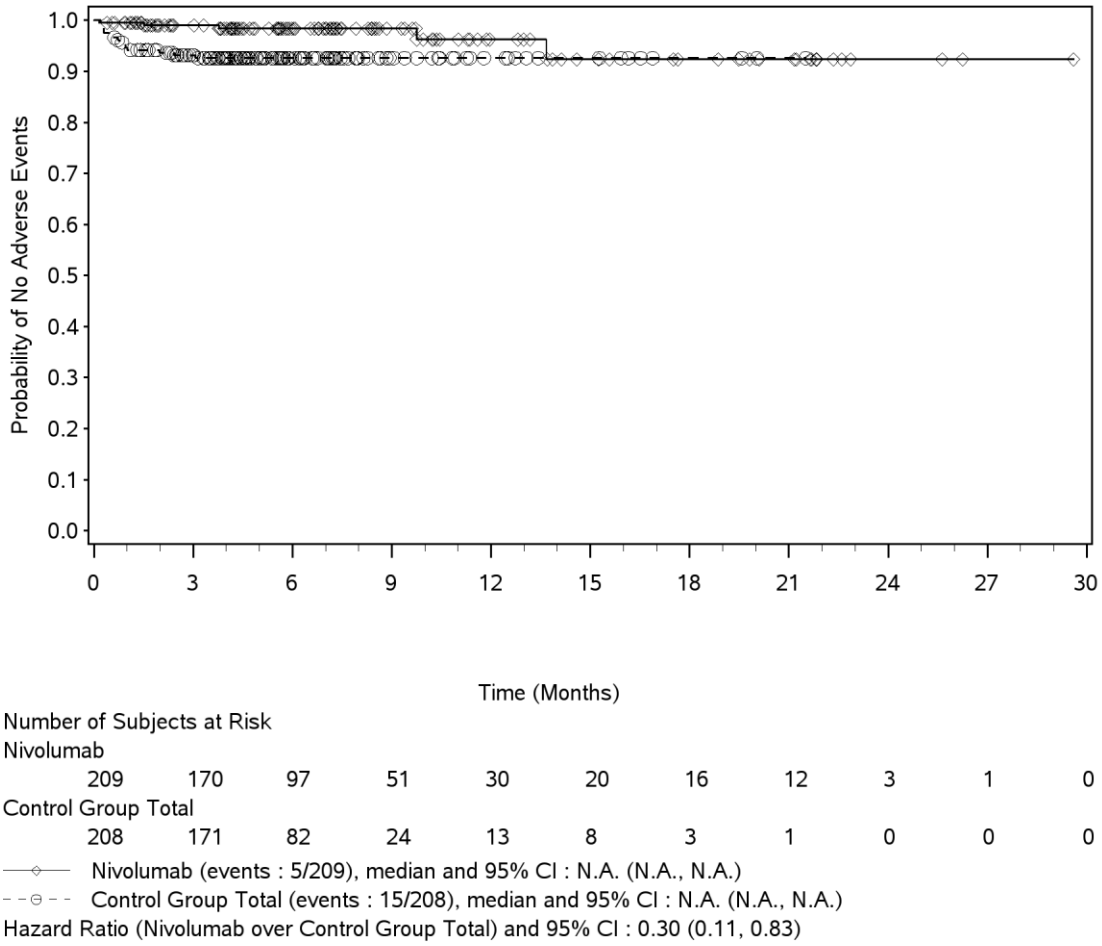


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:26

Protocol: CA209473 Page 4 of 10

Figure 104.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Investigations. PT: Lymphocyte Count Decreased

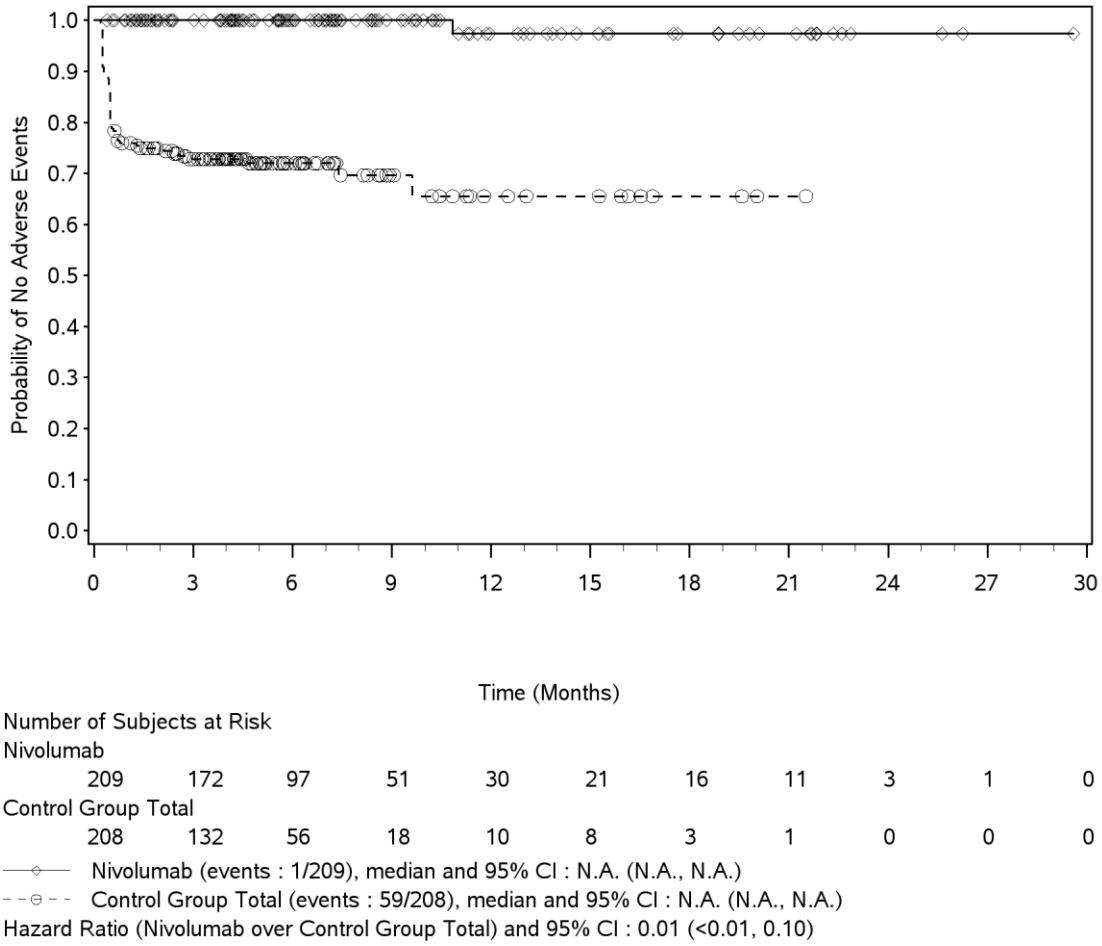


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:26

Protocol: CA209473 Page 5 of 10

Figure 104.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Investigations. PT: Neutrophil Count Decreased

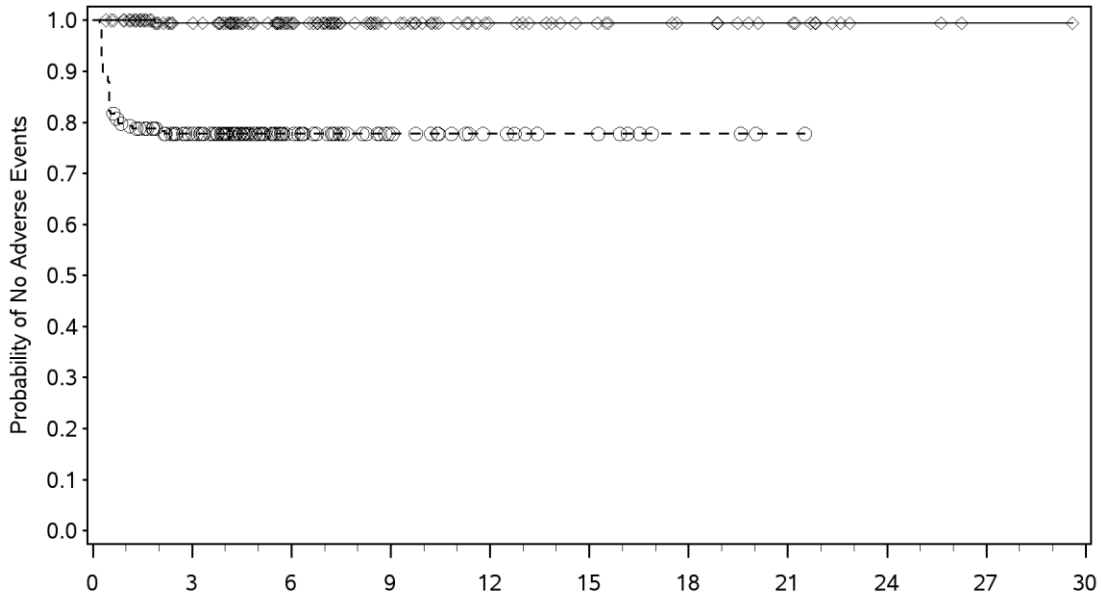


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:26

Protocol: CA209473 Page 6 of 10

Figure 104.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Investigations. PT: White Blood Cell Count Decreased



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	171	96	50	30	21	16	11	3	1	0
Control Group Total	208	141	60	21	12	8	3	1	0	0	0

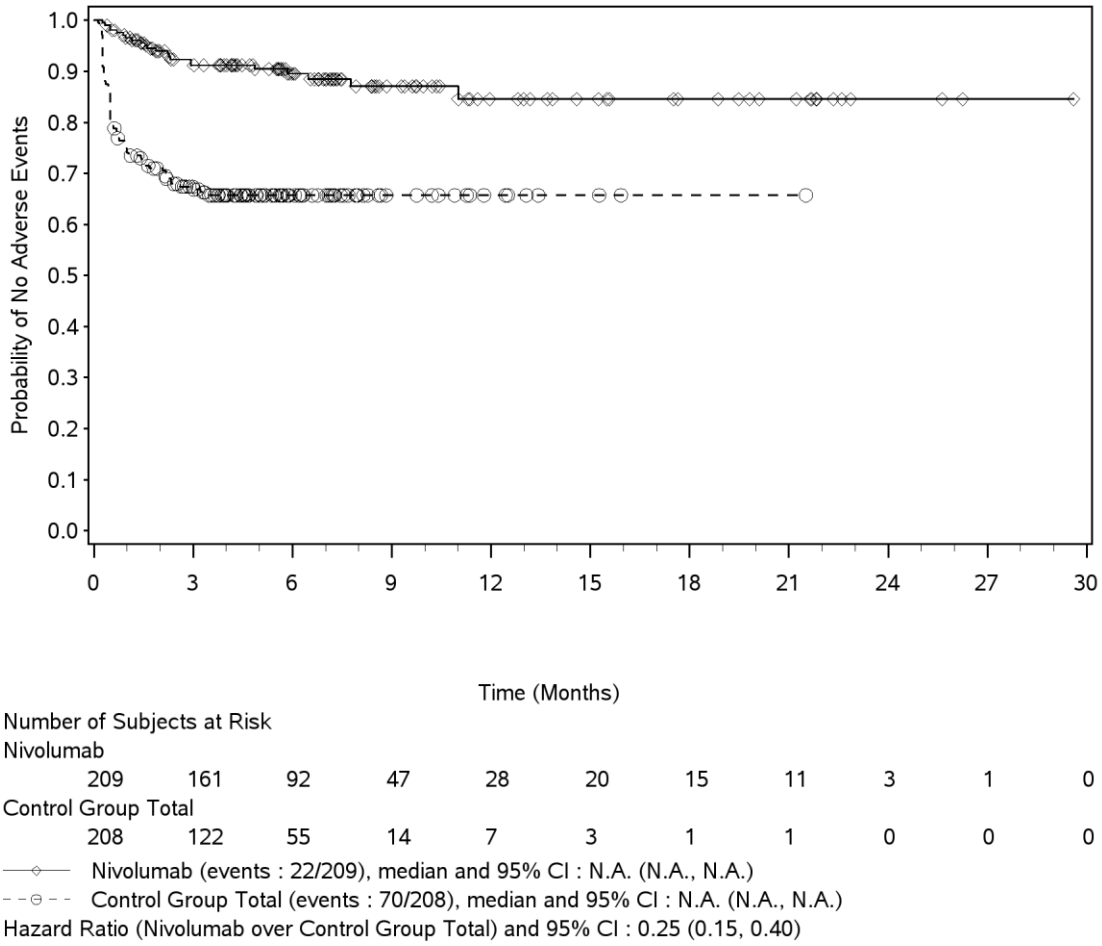
Nivolumab (events : 1/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 46/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.02 (<0.01, 0.14)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:26

Protocol: CA209473 Page 7 of 10

Figure 104.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Blood and Lymphatic System Disorders

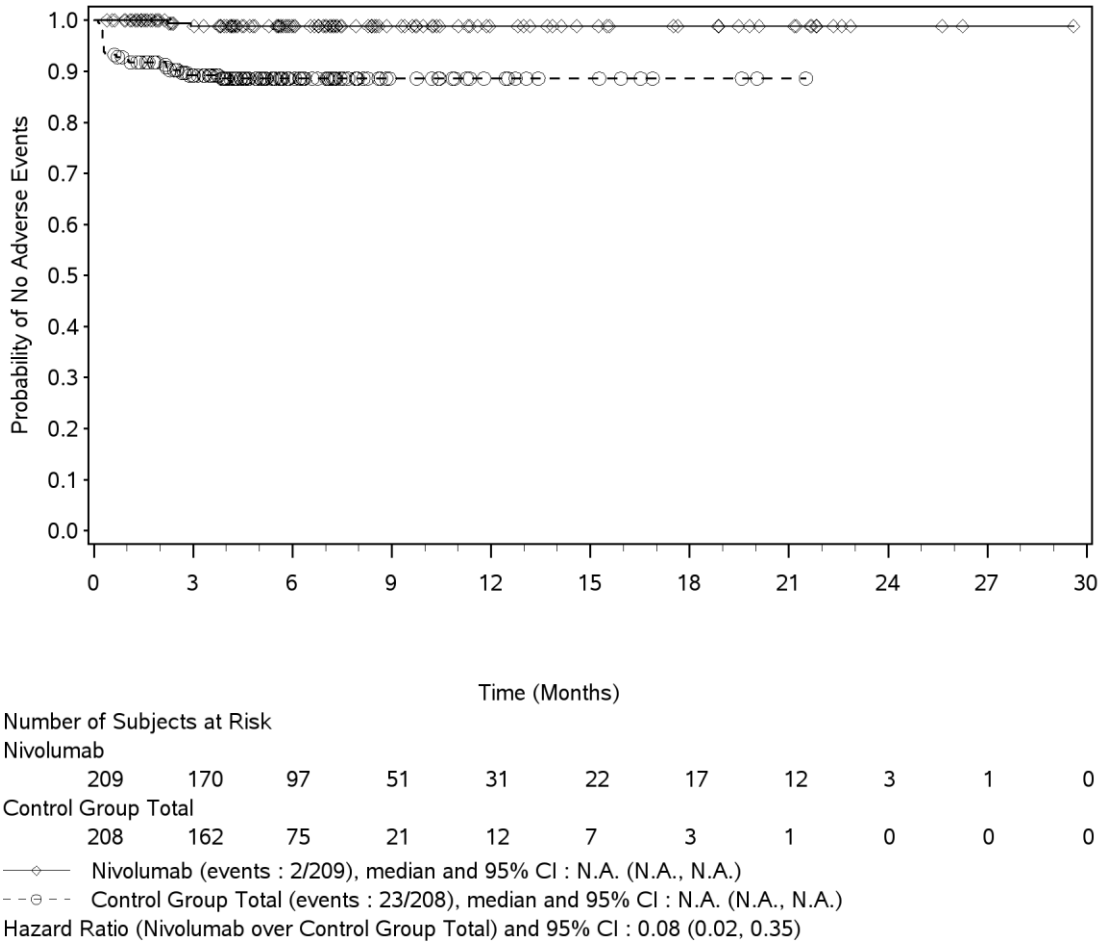


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:26

Protocol: CA209473 Page 8 of 10

Figure 104.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia

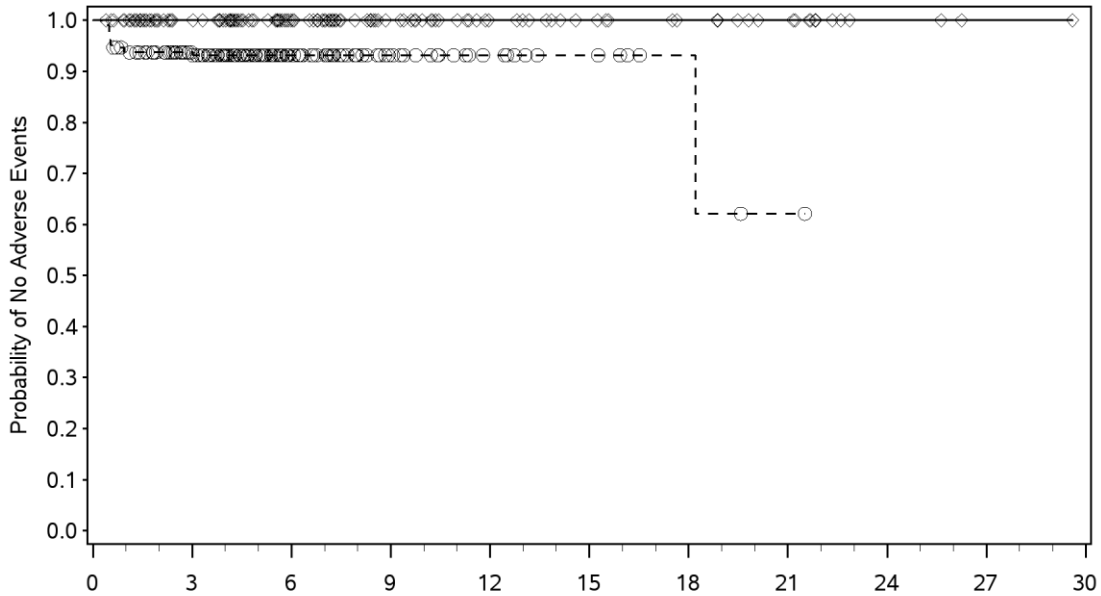


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:26

Protocol: CA209473 Page 9 of 10

Figure 104.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Leukopenia



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	172	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	169	76	23	12	7	3	1	0	0	0

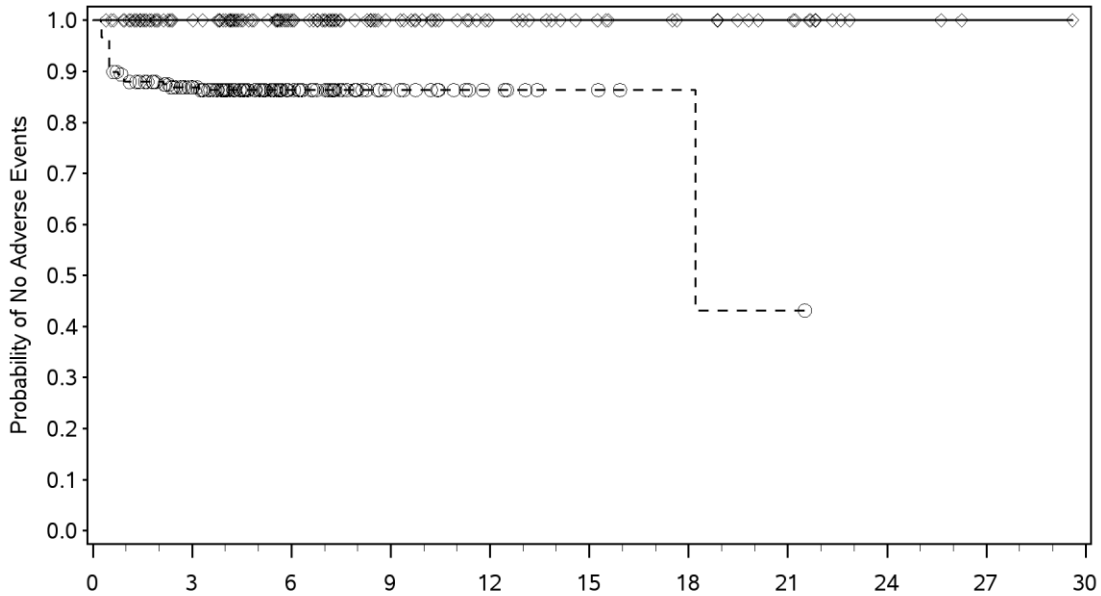
Nivolumab (events : 0/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 15/208), median and 95% CI : N.A. (18.20, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : N.M.E.

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:26

Protocol: CA209473 Page 10 of 10

Figure 104.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Neutropenia



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	172	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	157	69	18	8	4	2	1	0	0	0

Nivolumab (events : 0/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 29/208), median and 95% CI : 18.20 (18.20, N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : N.M.E.

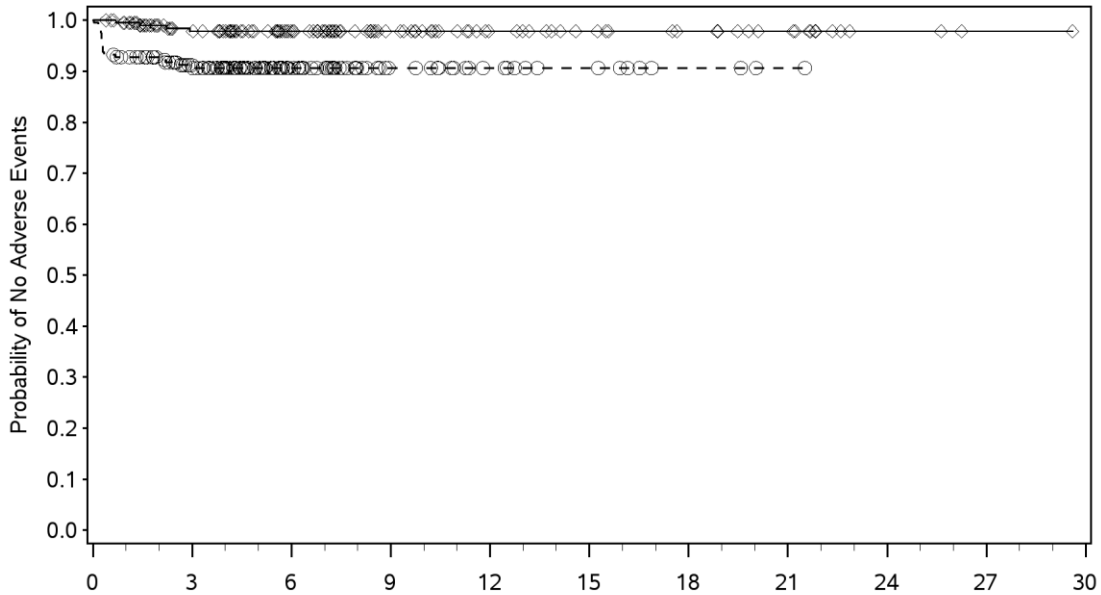
DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:26

2.2.10 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von SUE – Signifikante SOC/PT

Protocol: CA209473 Page 1 of 2

Figure 104.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to Serious Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Blood and Lymphatic System Disorders



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	168	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	166	78	22	13	8	3	1	0	0	0

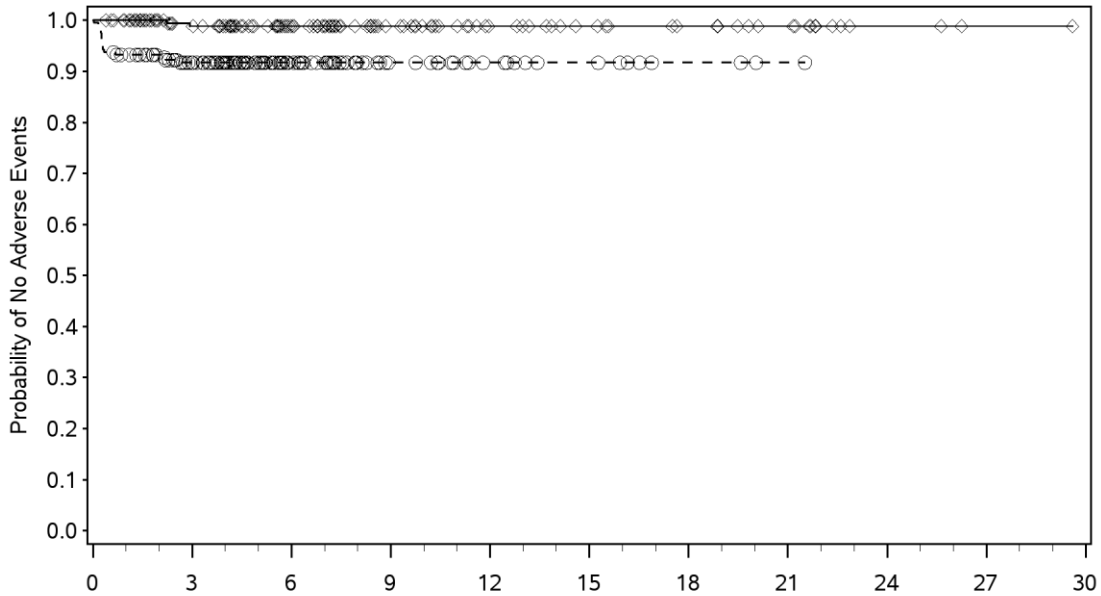
Nivolumab (events : 4/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 19/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.20 (0.07, 0.59)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:44

Protocol: CA209473 Page 2 of 2

Figure 104.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to Serious Adverse Events - by Significant SOC/PT - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SOC: Blood and Lymphatic System Disorders. PT: Febrile Neutropenia



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	170	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	167	78	22	13	8	3	1	0	0	0

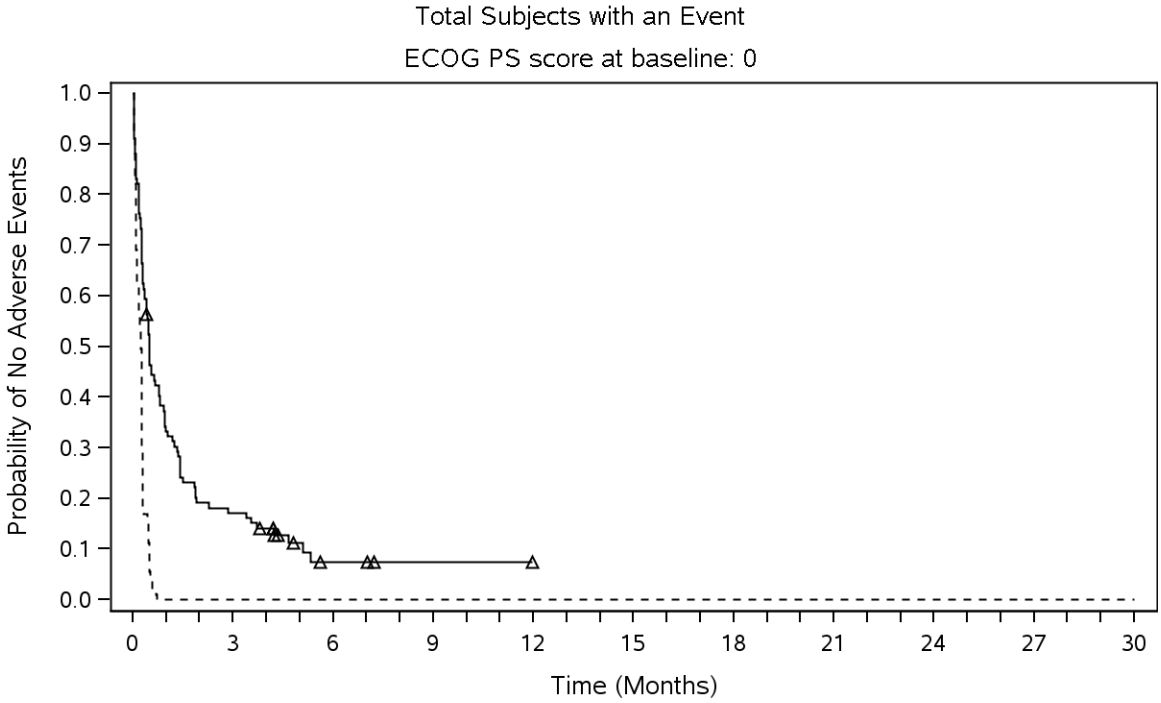
Nivolumab (events : 2/209), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 17/208), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab over Control Group Total) and 95% CI : 0.11 (0.03, 0.48)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-tsocsigaehr-ebr2001.sas 19MAY2020:07:10:44

2.2.11 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE jeglichen Grades – Signifikante SOC/PT – Signifikante Subgruppen

Protocol: CA209473 Page 1 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	101	17	3	1	0	0	0	0	0	0	0
Control Group Total	107	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Nivolumab (events: 90/101), median and 95% CI: 0.49 (0.36, 0.79)

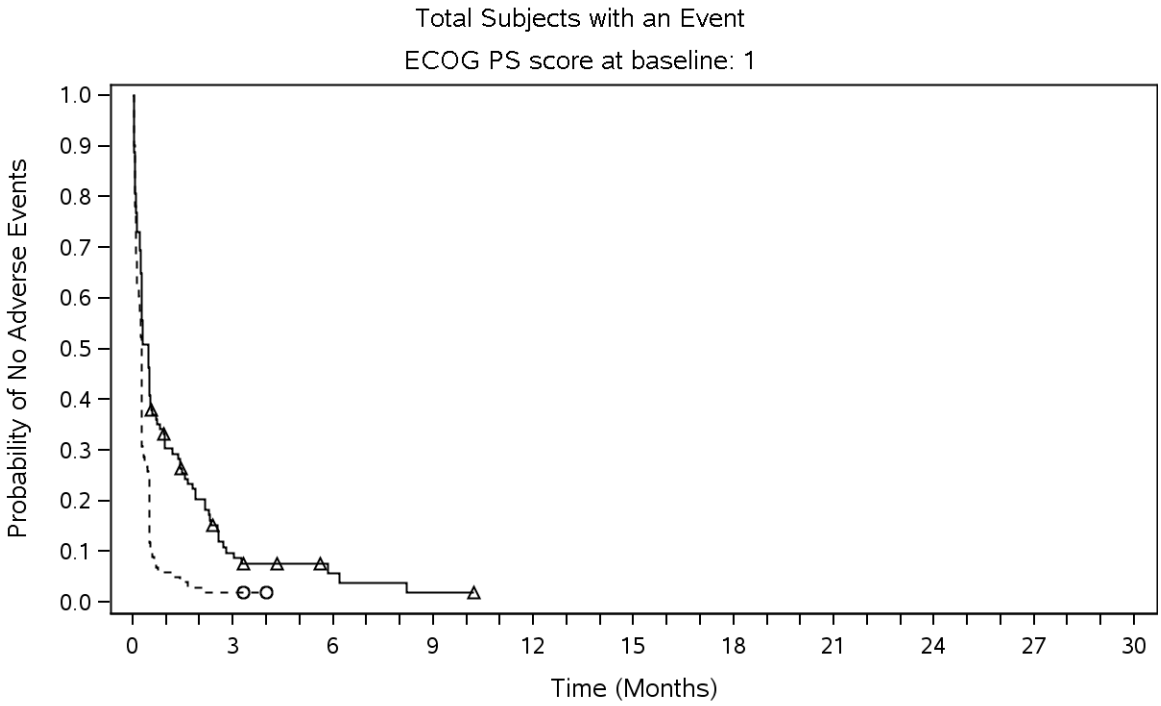
Control Group Total (events: 107/107), median and 95% CI: 0.23 (0.16, 0.26)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.27 (0.19, 0.39)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 2 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	108	9	3	1	0	0	0	0	0	0	0
Control Group Total	101	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 100/108), median and 95% CI: 0.46 (0.26, 0.49)

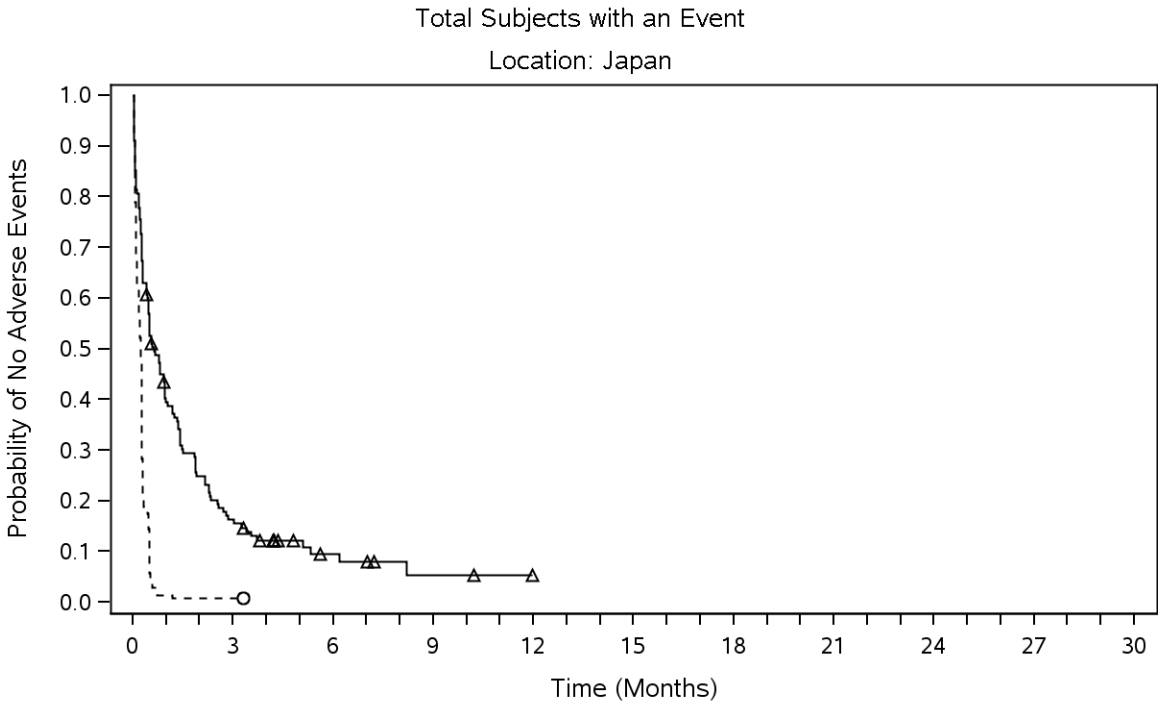
--○-- Control Group Total (events: 99/101), median and 95% CI: 0.26 (0.20, 0.26)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.51 (0.38, 0.69)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 3 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	21	6	2	0	0	0	0	0	0	0
Control Group Total	138	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 120/135), median and 95% CI: 0.62 (0.46, 0.95)

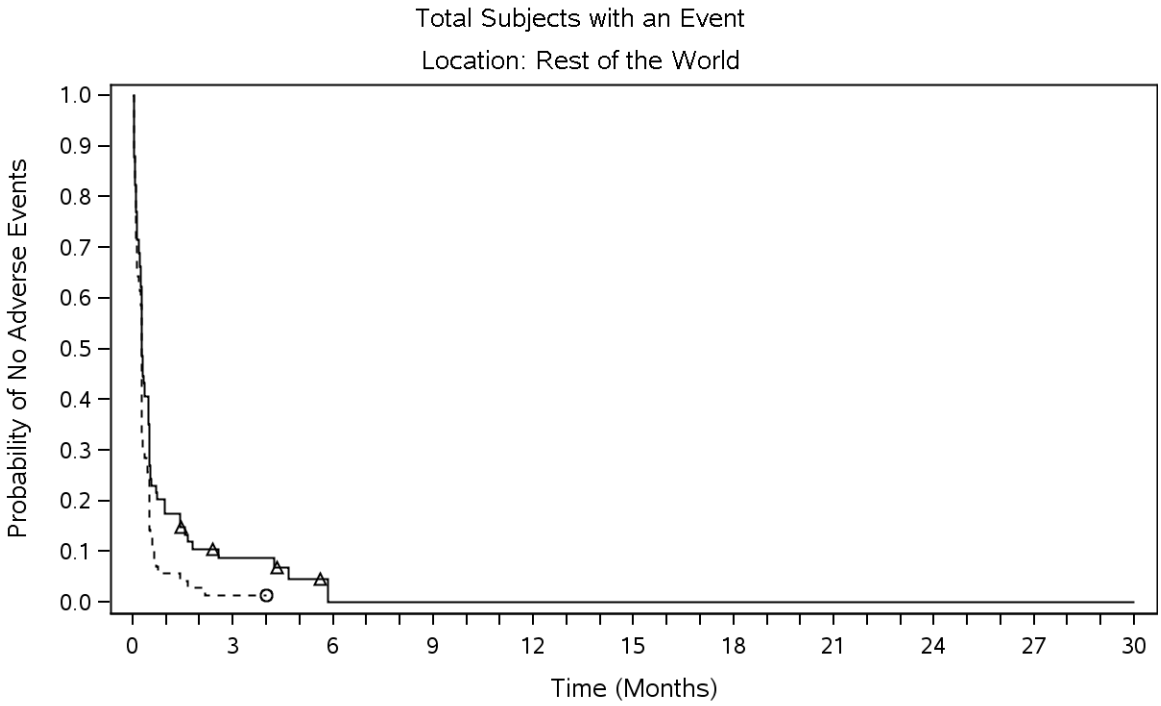
--○-- Control Group Total (events: 137/138), median and 95% CI: 0.23 (0.16, 0.26)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.28 (0.21, 0.38)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 4 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control Group Total	70	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 70/74), median and 95% CI: 0.26 (0.26, 0.46)

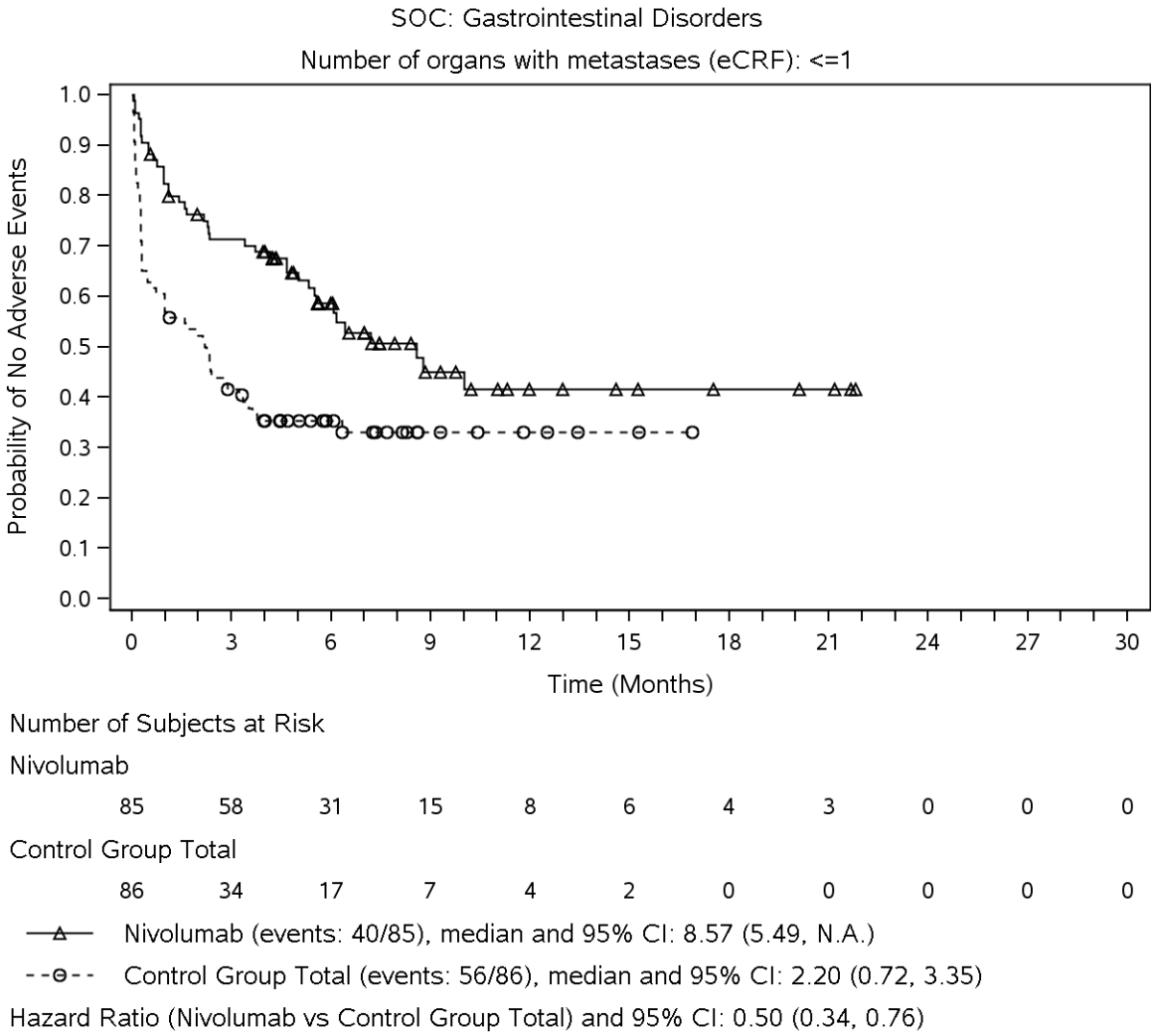
--○-- Control Group Total (events: 69/70), median and 95% CI: 0.26 (0.20, 0.26)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.67 (0.48, 0.95)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 5 of 54

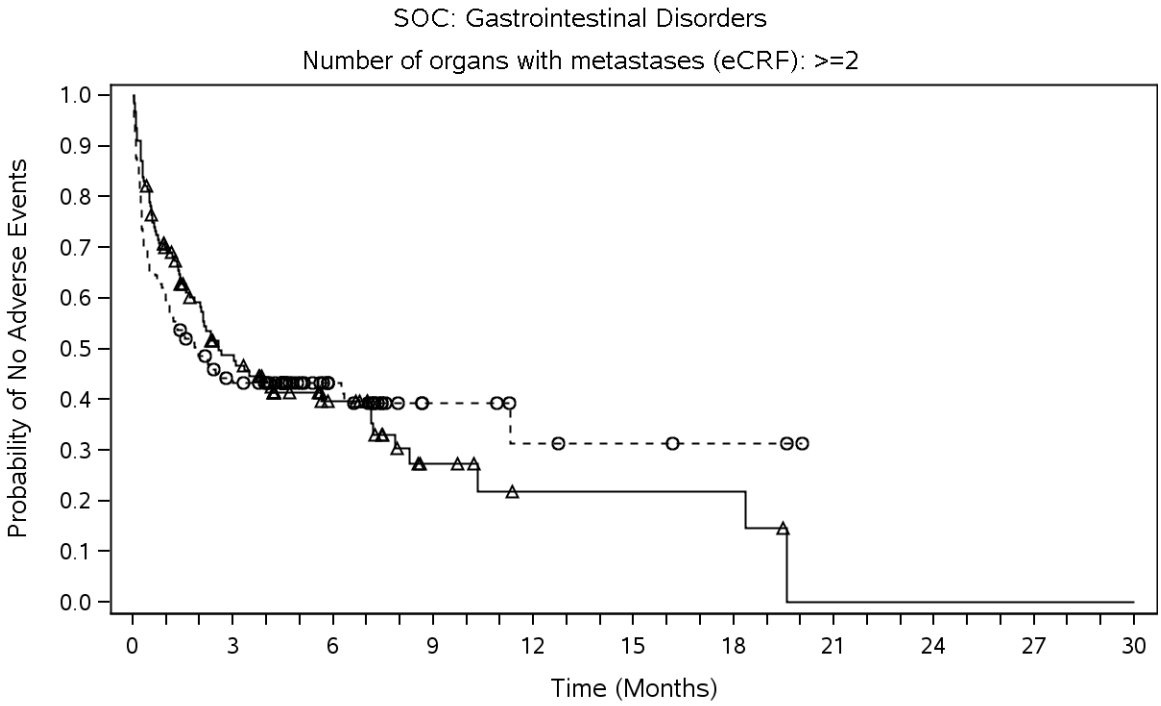
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 6 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	124	49	22	7	3	3	3	0	0	0	0
Control Group Total	121	48	21	7	4	3	2	0	0	0	0

Nivolumab (events: 76/124), median and 95% CI: 2.56 (1.84, 5.65)

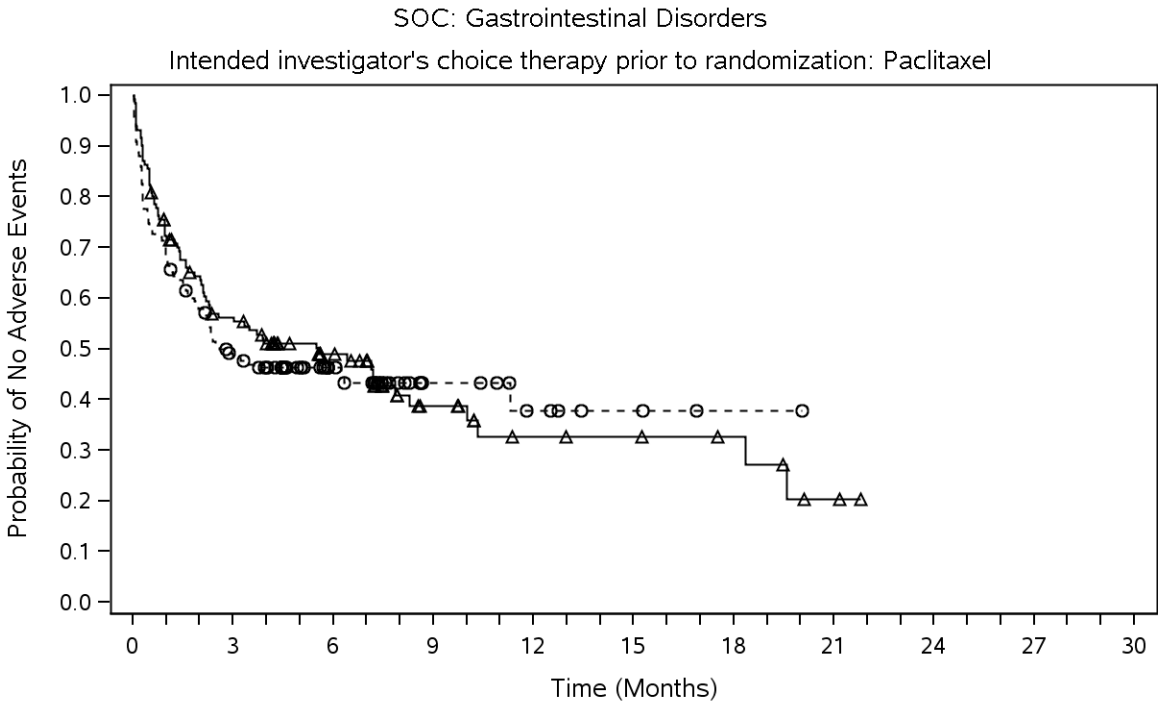
Control Group Total (events: 71/121), median and 95% CI: 1.87 (1.05, 6.34)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.98 (0.71, 1.35)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 7 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	131	68	37	16	9	8	6	2	0	0	0
Control Group Total	143	65	32	11	6	3	1	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 74/131), median and 95% CI: 5.55 (2.27, 8.28)

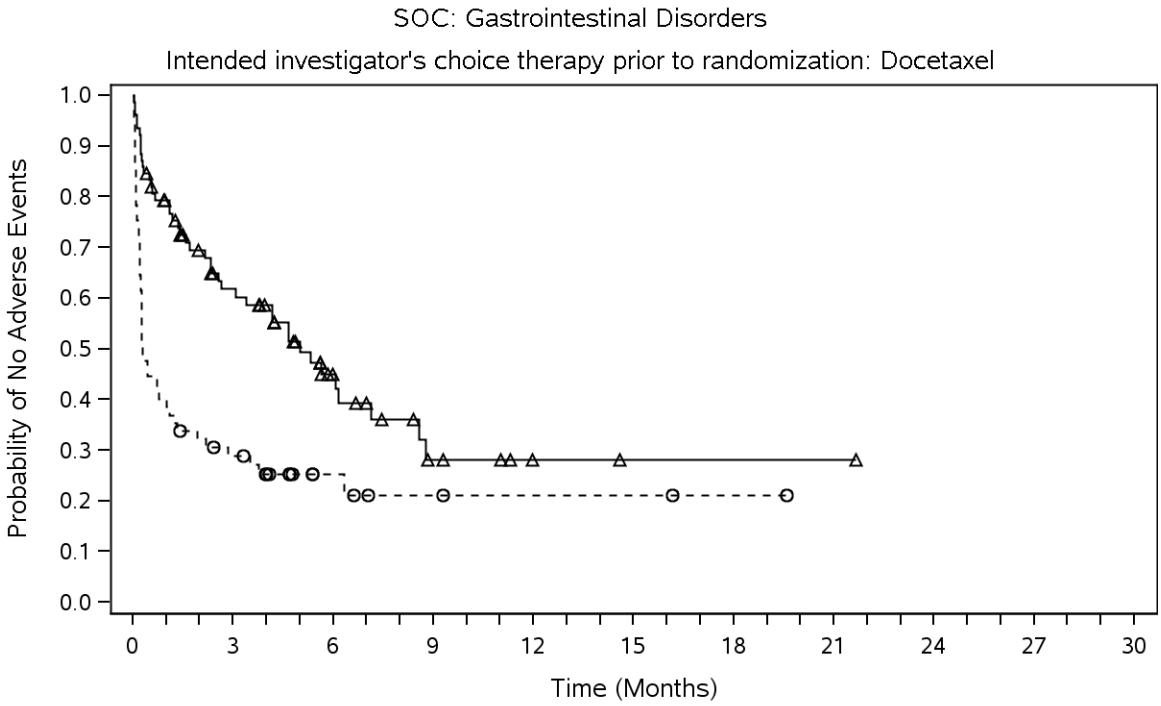
--○-- Control Group Total (events: 79/143), median and 95% CI: 2.60 (1.97, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.93 (0.68, 1.28)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 8 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	78	39	16	6	2	1	1	1	0	0	0
Control Group Total	65	17	6	3	2	2	1	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 42/78), median and 95% CI: 4.99 (2.66, 7.13)

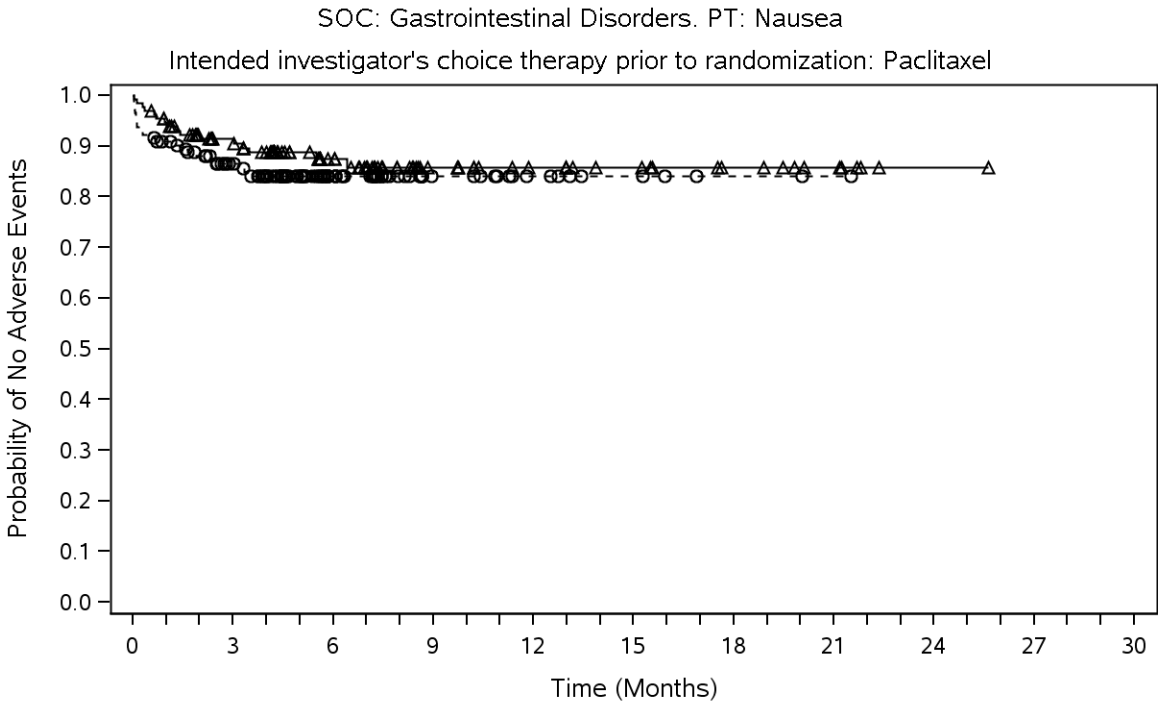
--○-- Control Group Total (events: 49/65), median and 95% CI: 0.30 (0.23, 1.08)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.44 (0.29, 0.67)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 9 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	131	104	54	28	20	15	10	6	1	0	0
Control Group Total	143	107	49	16	9	5	2	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 16/131), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

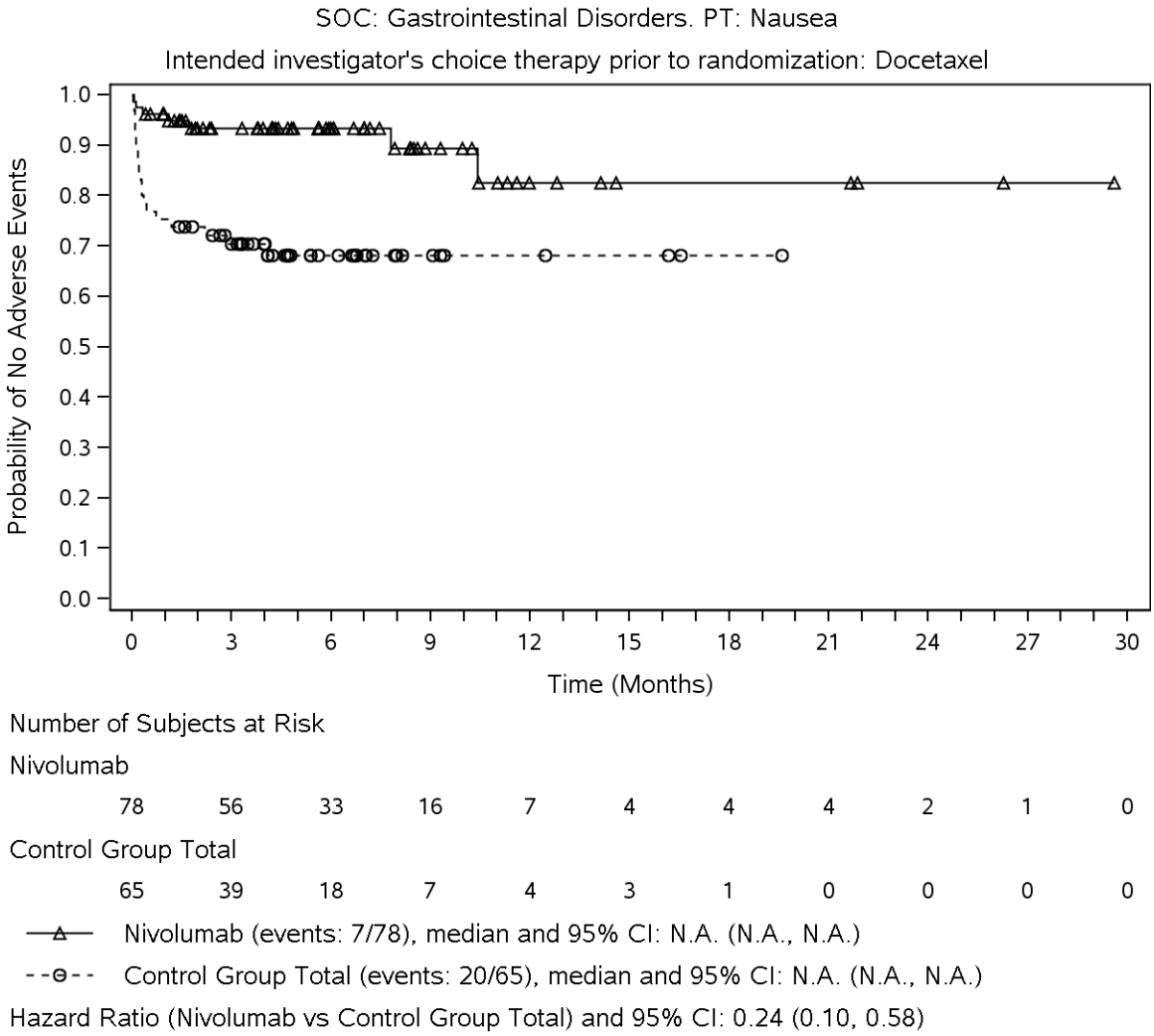
--○-- Control Group Total (events: 22/143), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.76 (0.40, 1.45)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 10 of 54

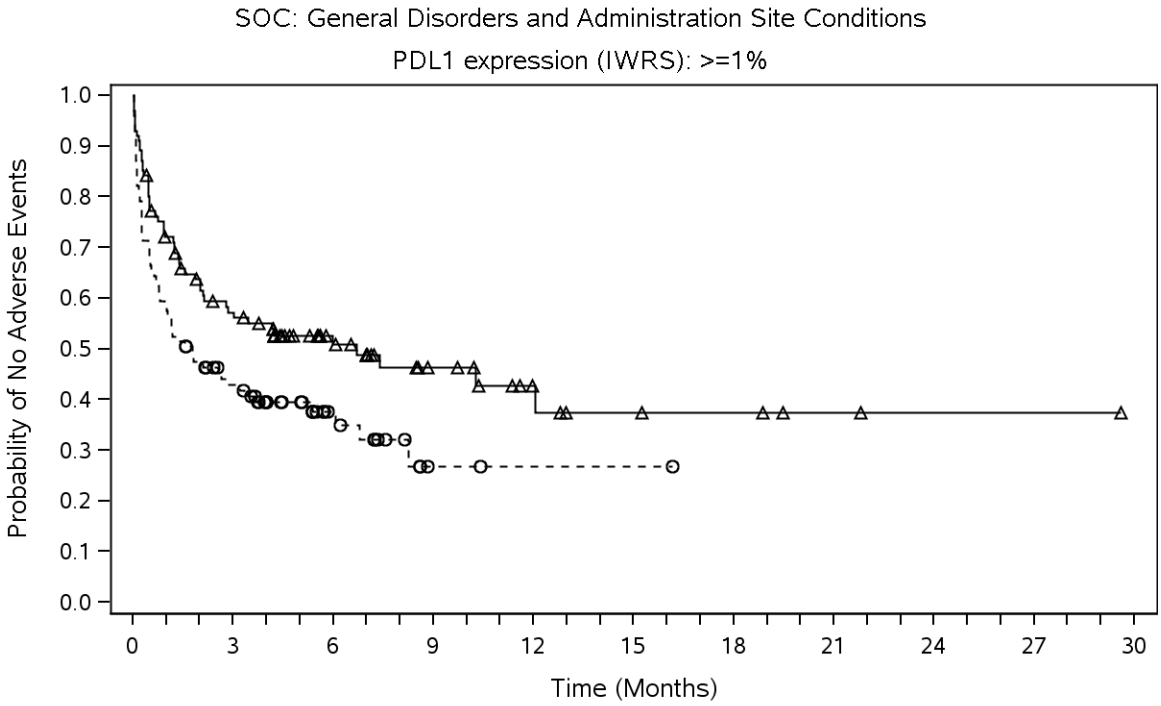
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 11 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	101	52	28	15	8	5	4	2	1	1	0
Control Group Total	101	38	14	2	1	1	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 51/101), median and 95% CI: 6.70 (2.14, N.A.)

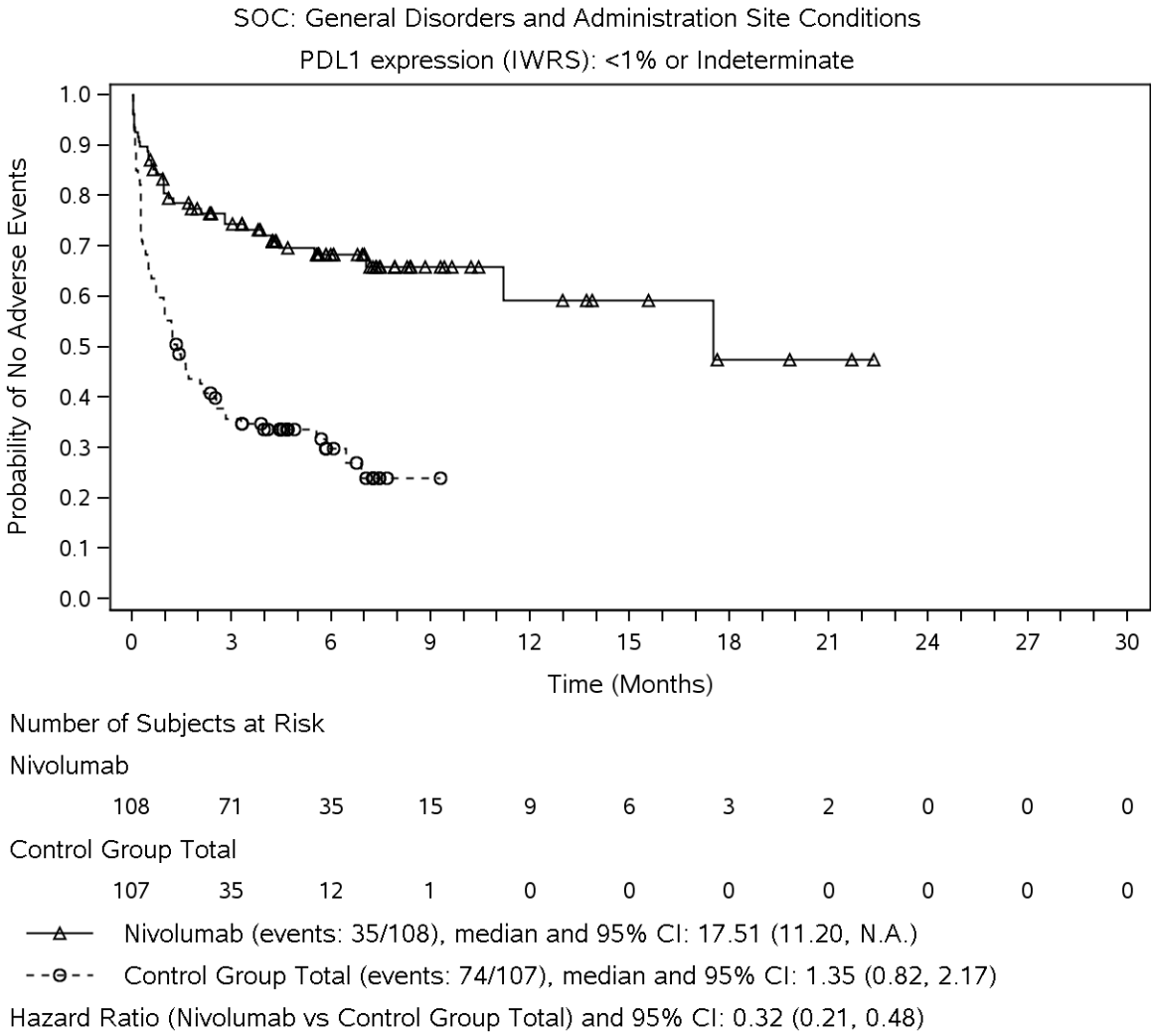
--○-- Control Group Total (events: 64/101), median and 95% CI: 1.77 (0.82, 3.71)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.64 (0.44, 0.92)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 12 of 54

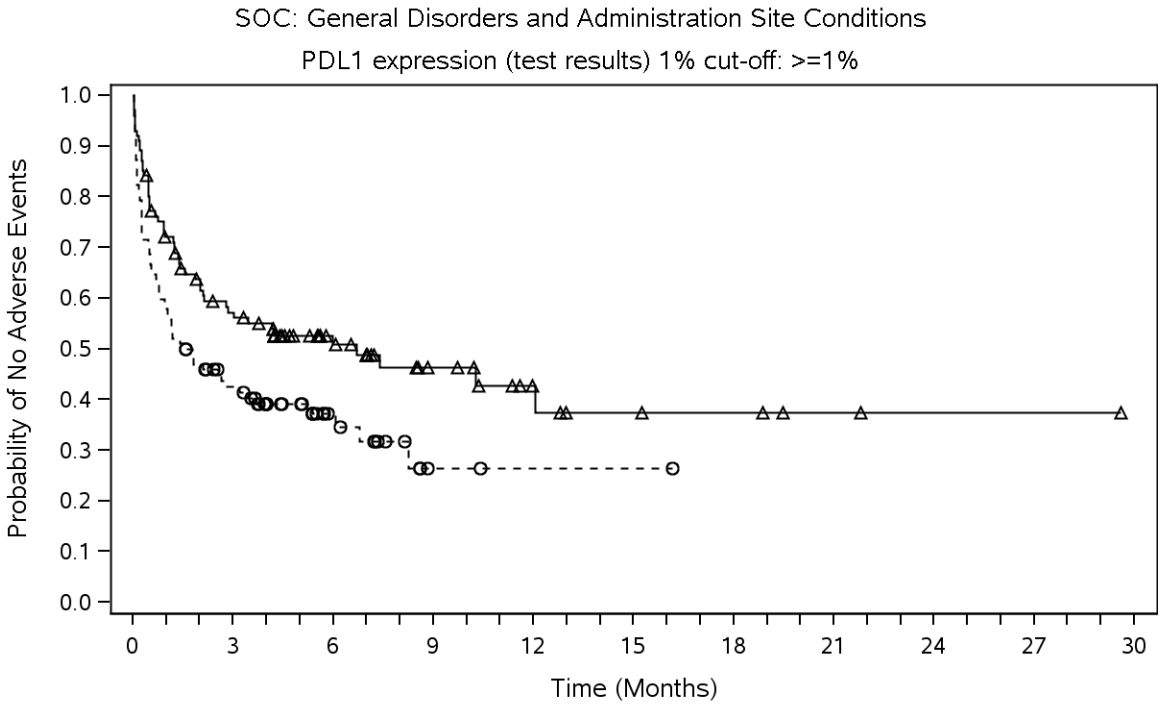
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 13 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	101	52	28	15	8	5	4	2	1	1	0
Control Group Total	102	38	14	2	1	1	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 51/101), median and 95% CI: 6.70 (2.14, N.A.)

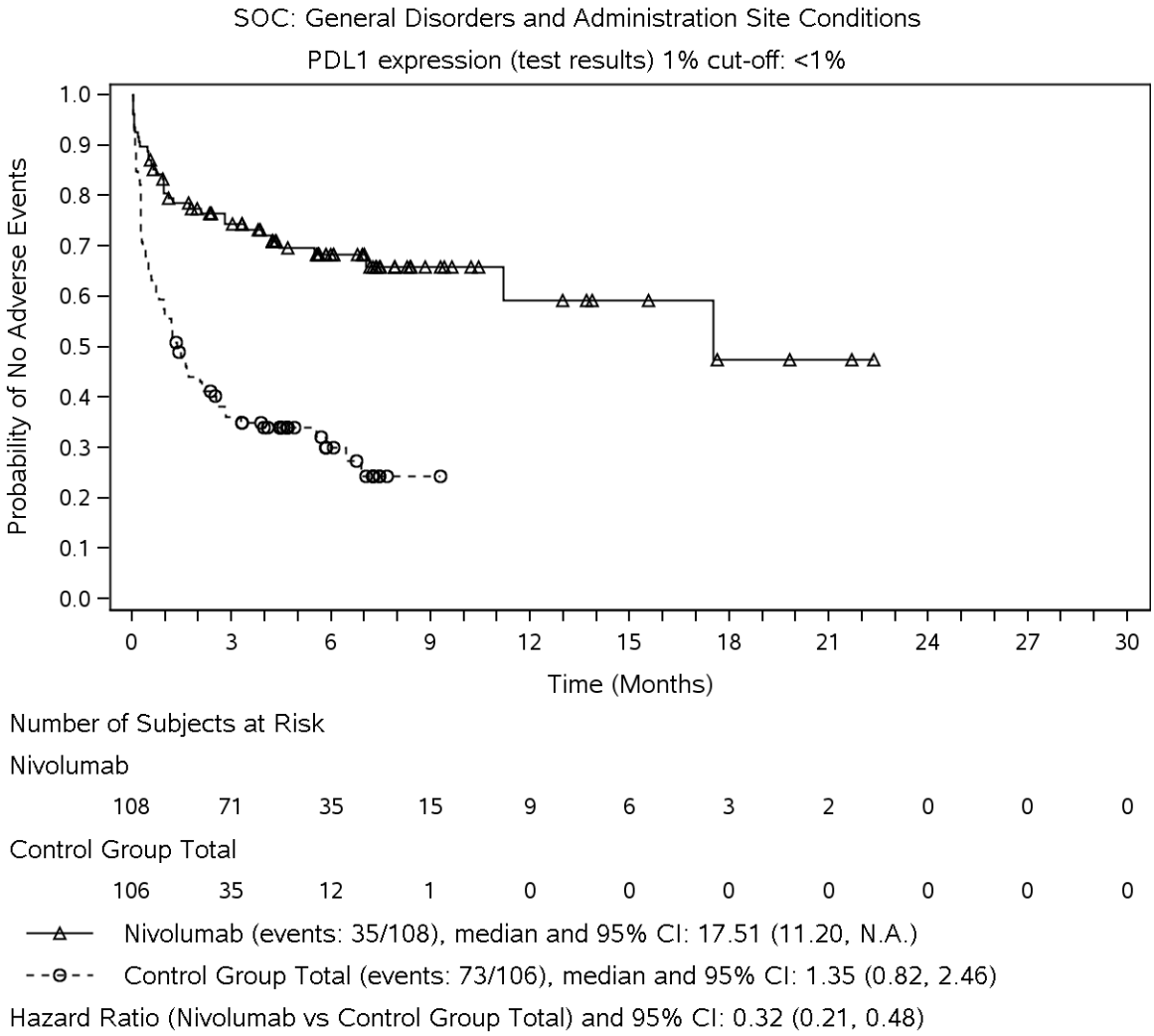
--○-- Control Group Total (events: 65/102), median and 95% CI: 1.66 (0.82, 3.35)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.63 (0.44, 0.91)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 14 of 54

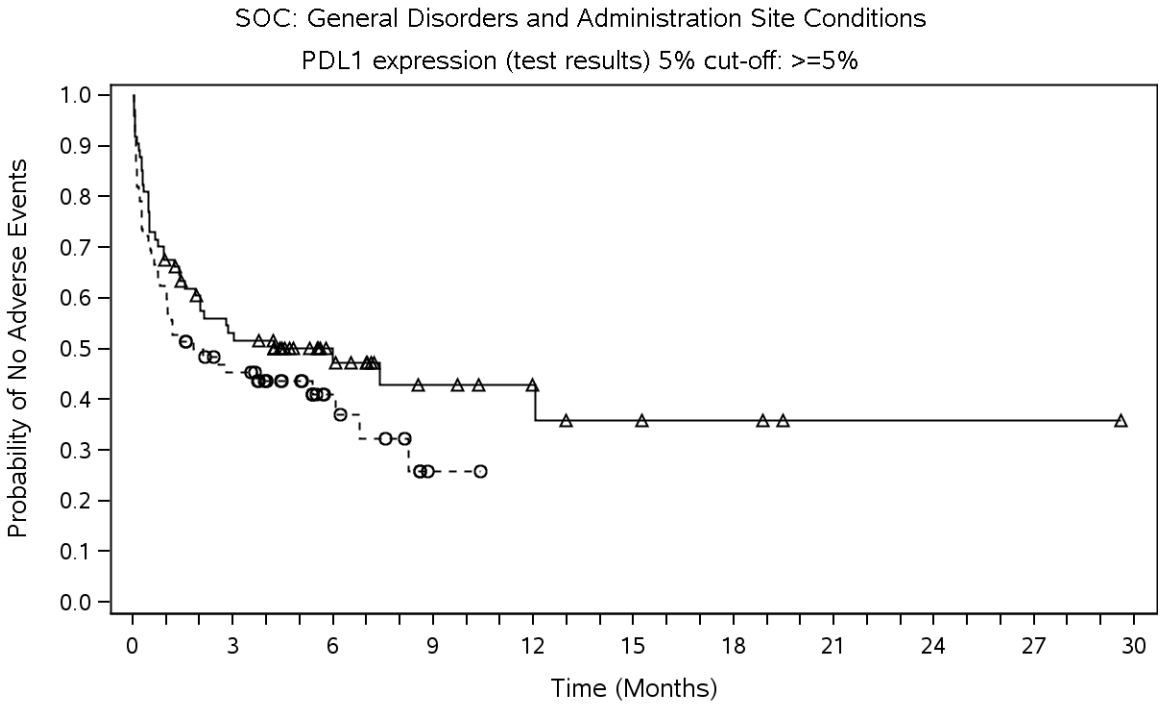
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 15 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	36	17	9	6	4	3	1	1	1	0
Control Group Total	72	29	10	1	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 39/74), median and 95% CI: 5.98 (1.54, N.A.)

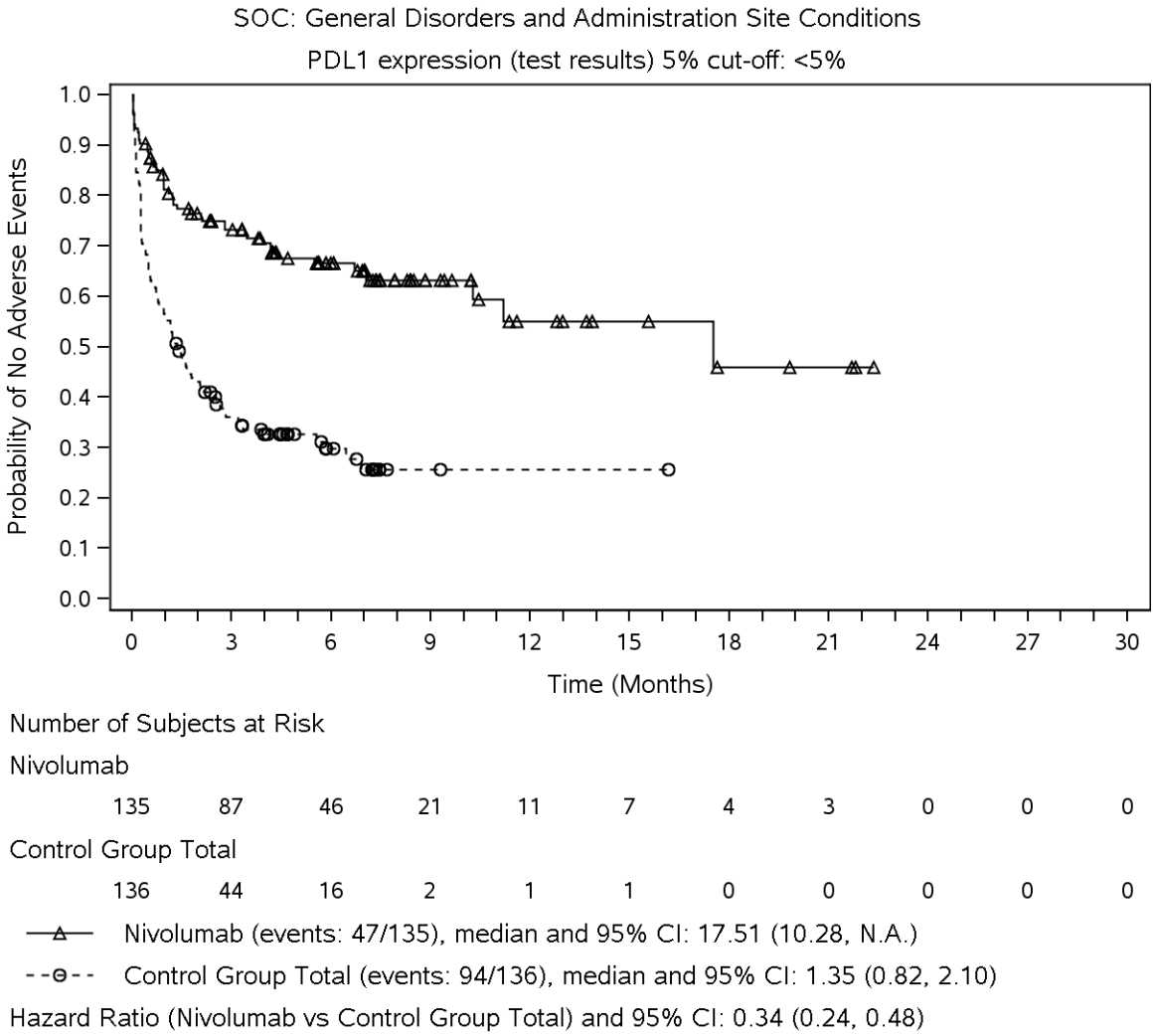
--○-- Control Group Total (events: 44/72), median and 95% CI: 1.81 (0.95, 6.08)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.74 (0.48, 1.14)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 16 of 54

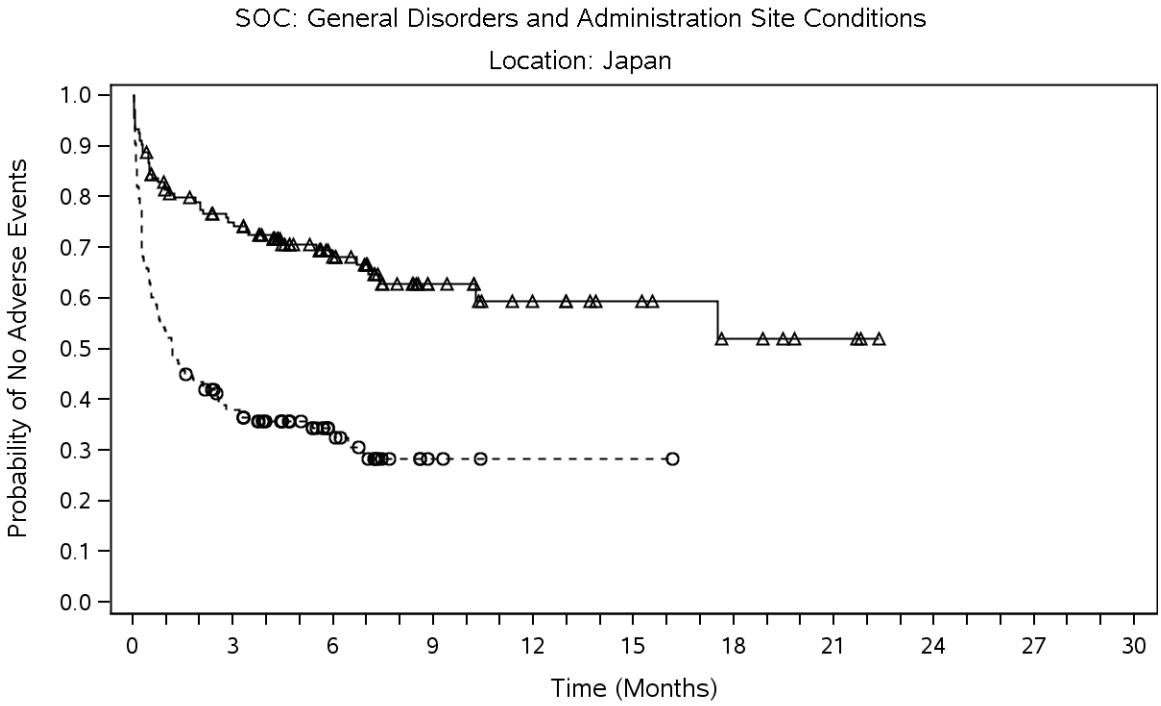
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 17 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	93	48	22	14	10	6	3	0	0	0
Control Group Total	138	48	19	3	1	1	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 45/135), median and 95% CI: N.A. (10.28, N.A.)

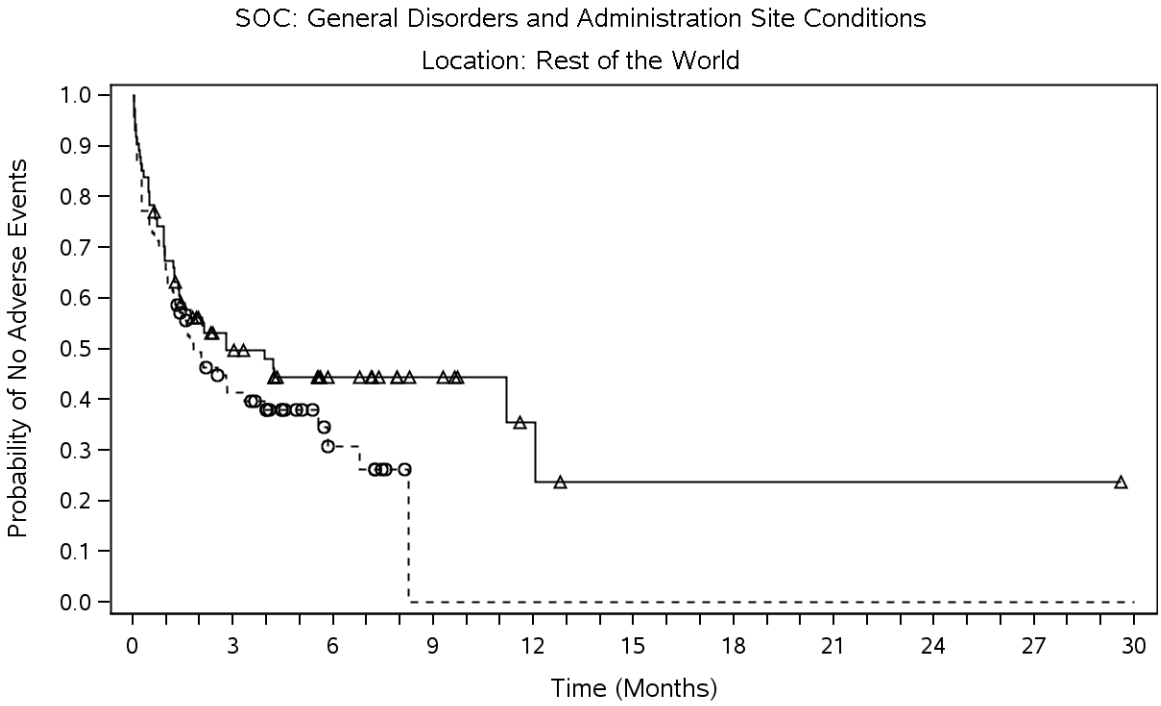
--○-- Control Group Total (events: 92/138), median and 95% CI: 1.18 (0.72, 2.46)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.34 (0.24, 0.49)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 18 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	30	15	8	3	1	1	1	1	1	0
Control Group Total	70	25	7	0	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 41/74), median and 95% CI: 2.79 (1.35, 12.06)

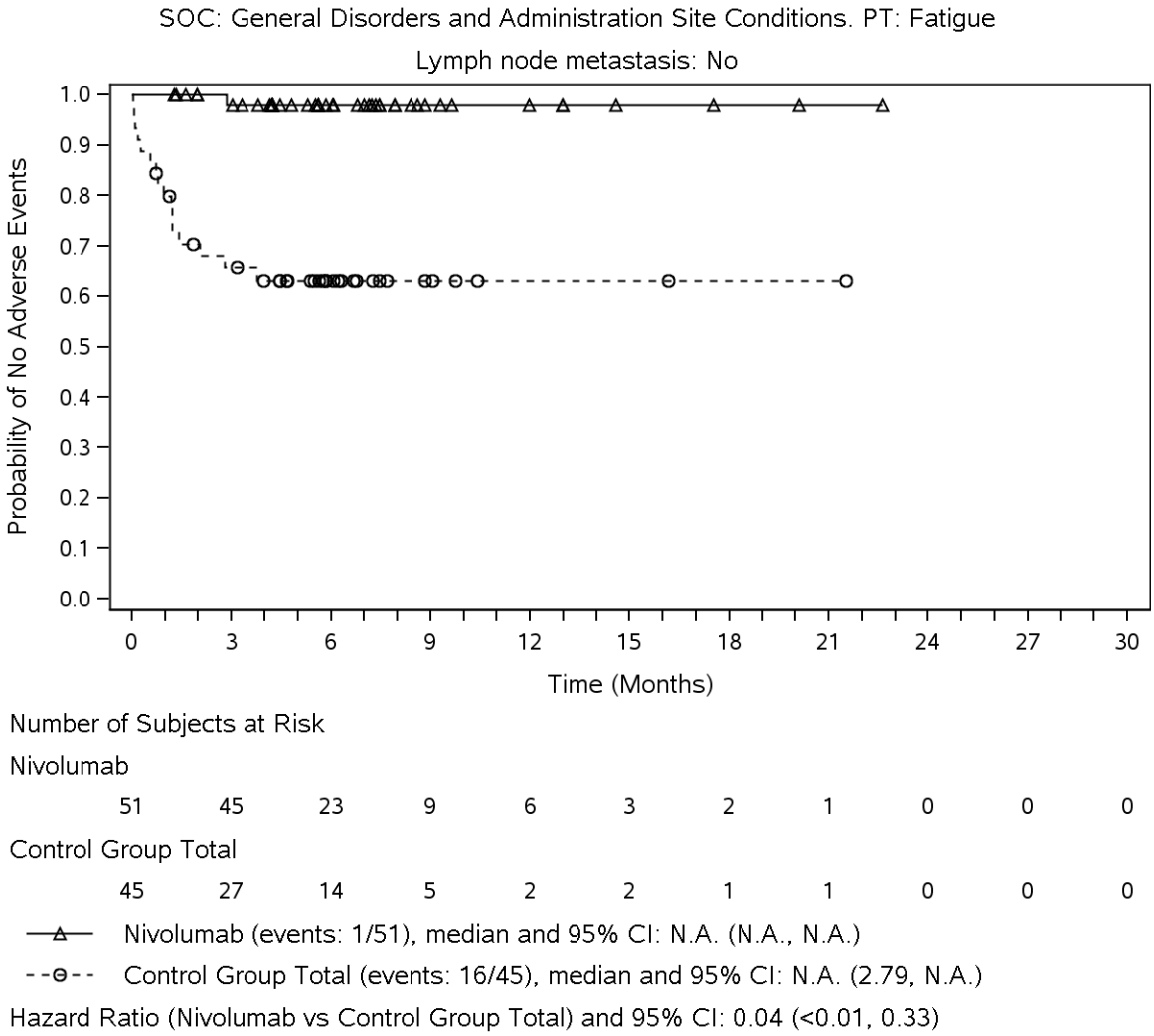
--○-- Control Group Total (events: 46/70), median and 95% CI: 1.81 (1.18, 3.94)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.73 (0.48, 1.12)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 19 of 54

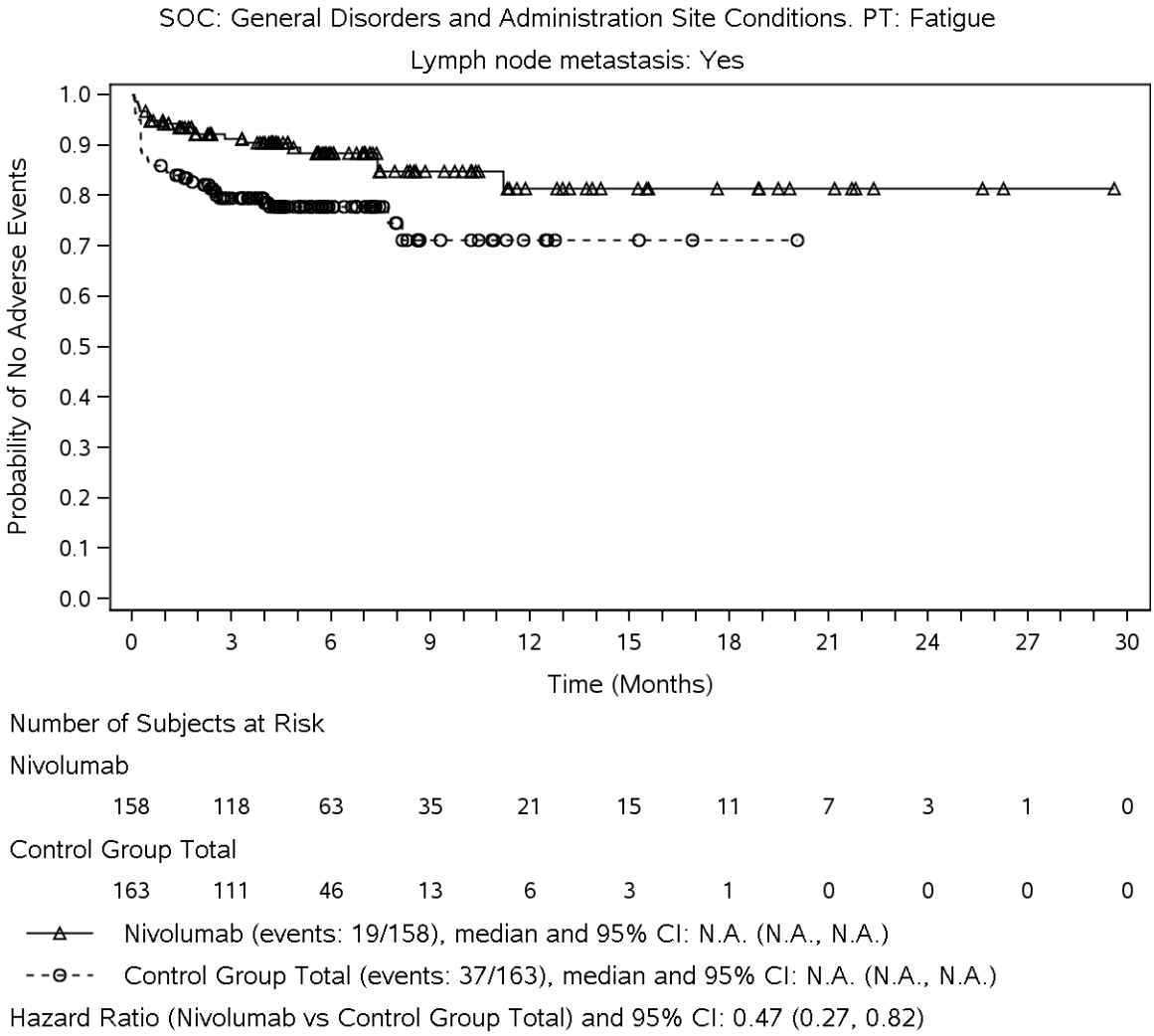
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 20 of 54

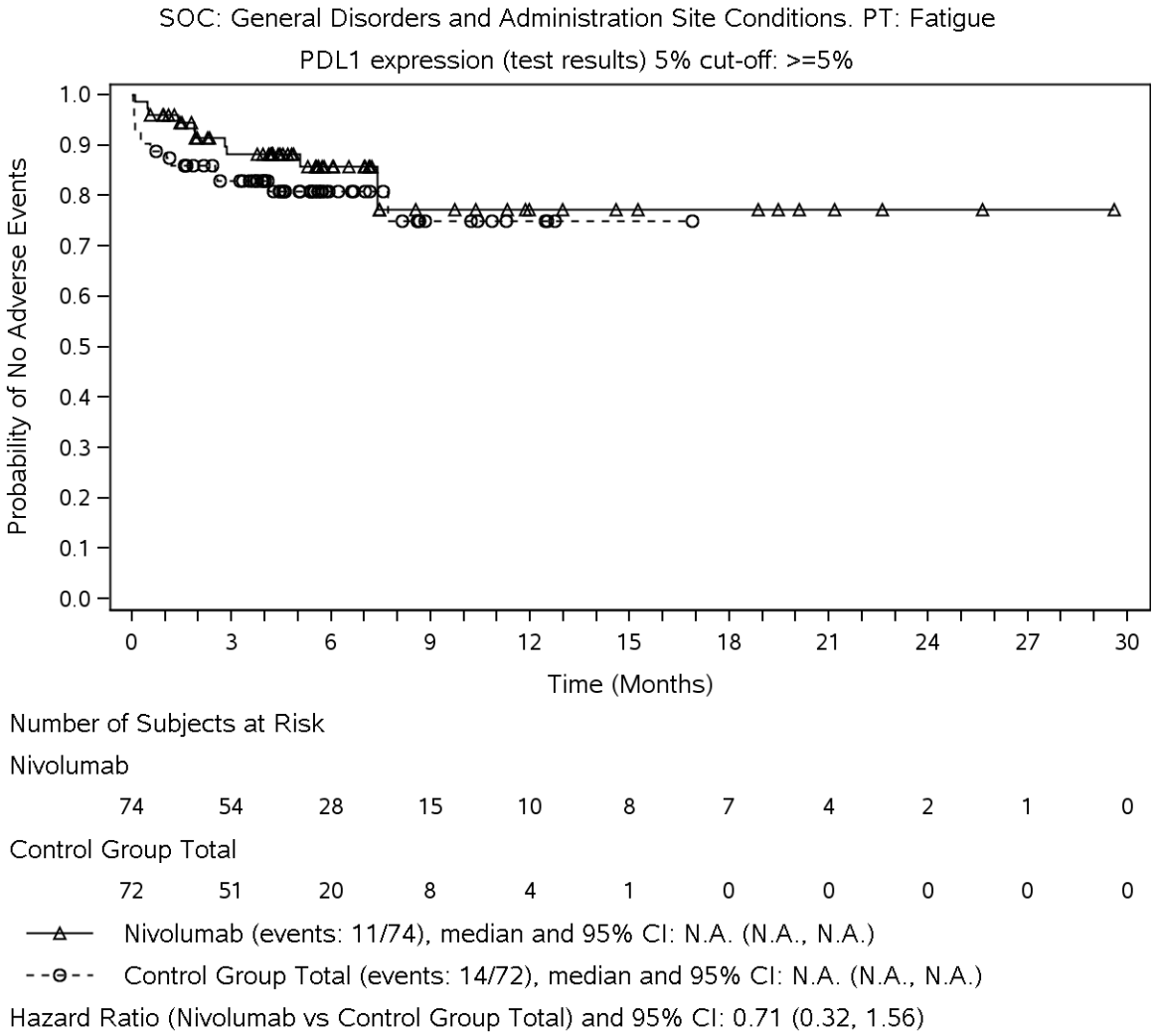
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 21 of 54

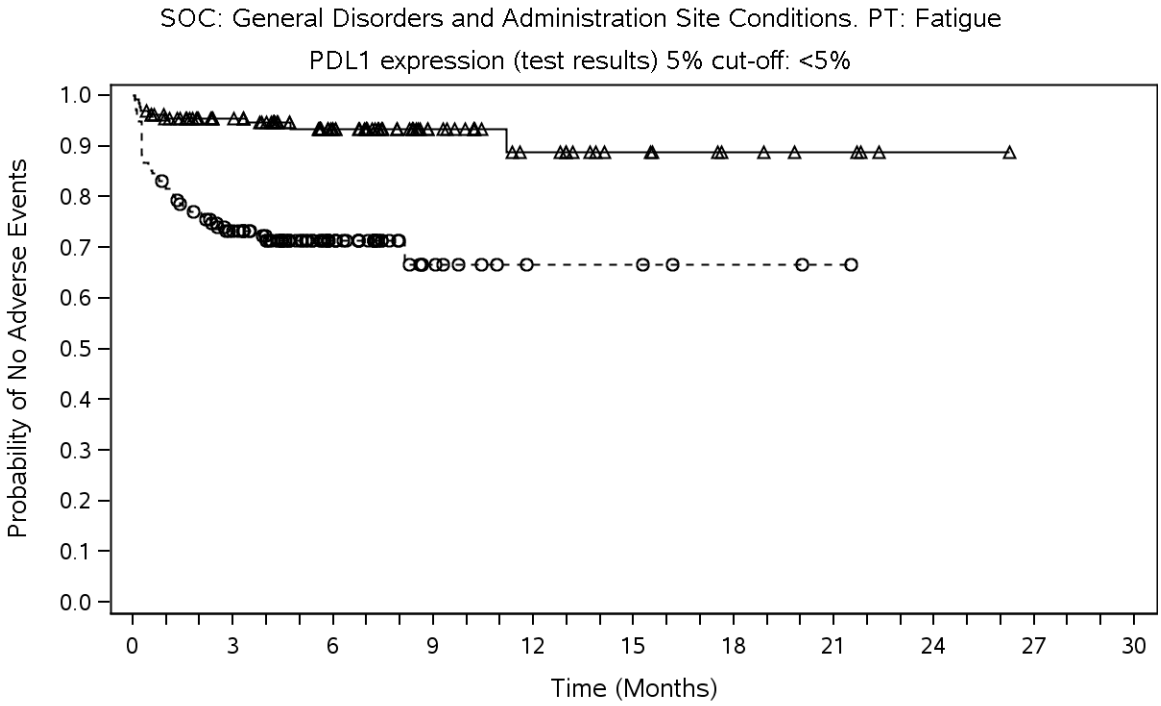
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 22 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	109	58	29	17	10	6	4	1	0	0
Control Group Total	136	87	40	10	4	4	2	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 9/135), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

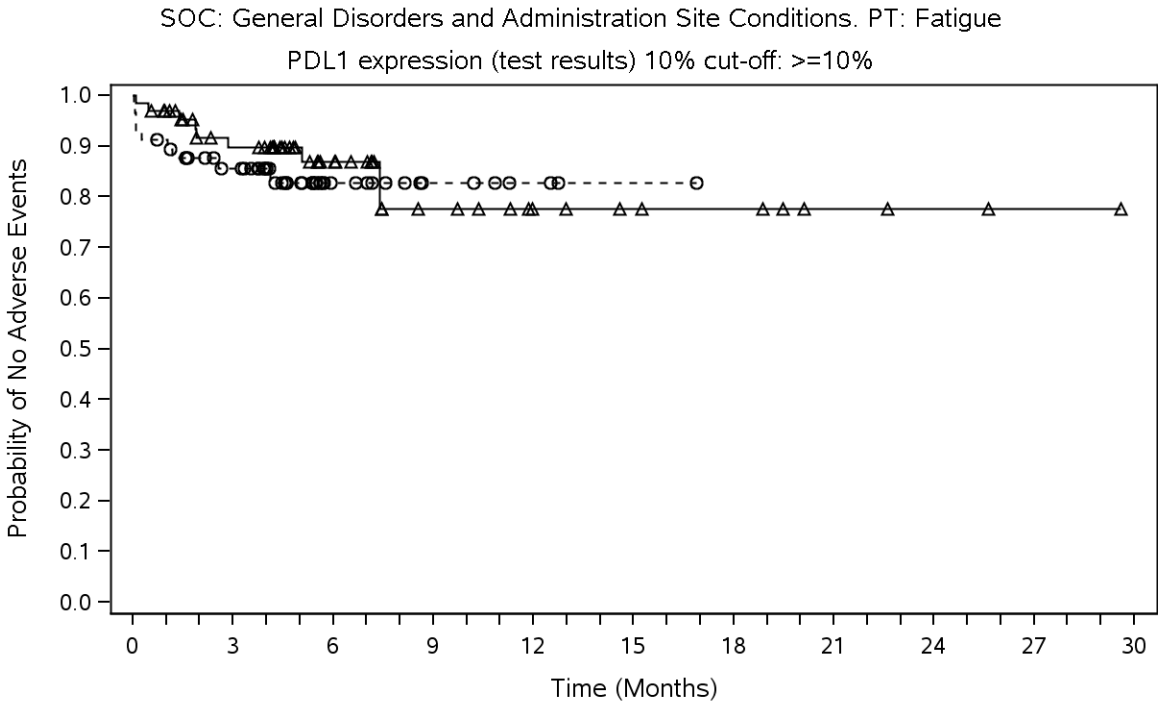
--○-- Control Group Total (events: 39/136), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.20 (0.10, 0.41)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 23 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	64	48	26	14	9	7	6	3	2	1	0
Control Group Total	57	41	13	6	3	1	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 9/64), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

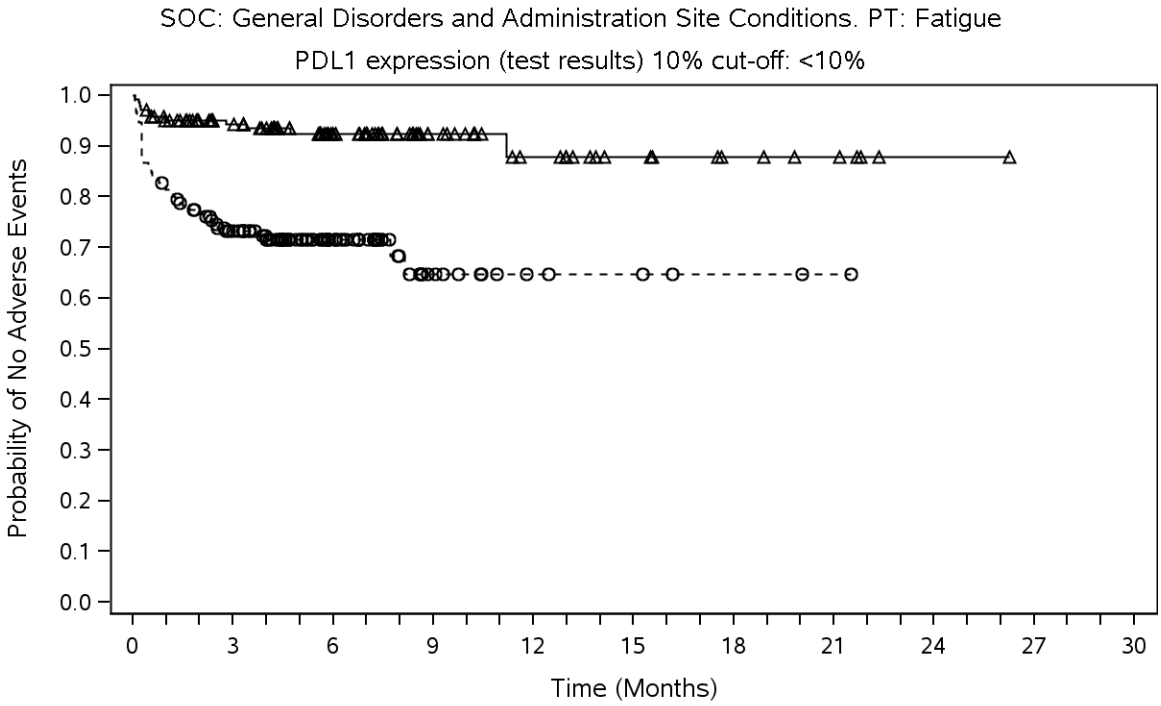
--○-- Control Group Total (events: 9/57), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.80 (0.32, 2.02)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 24 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	145	115	60	30	18	11	7	5	1	0	0
Control Group Total	151	97	47	12	5	4	2	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 11/145), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

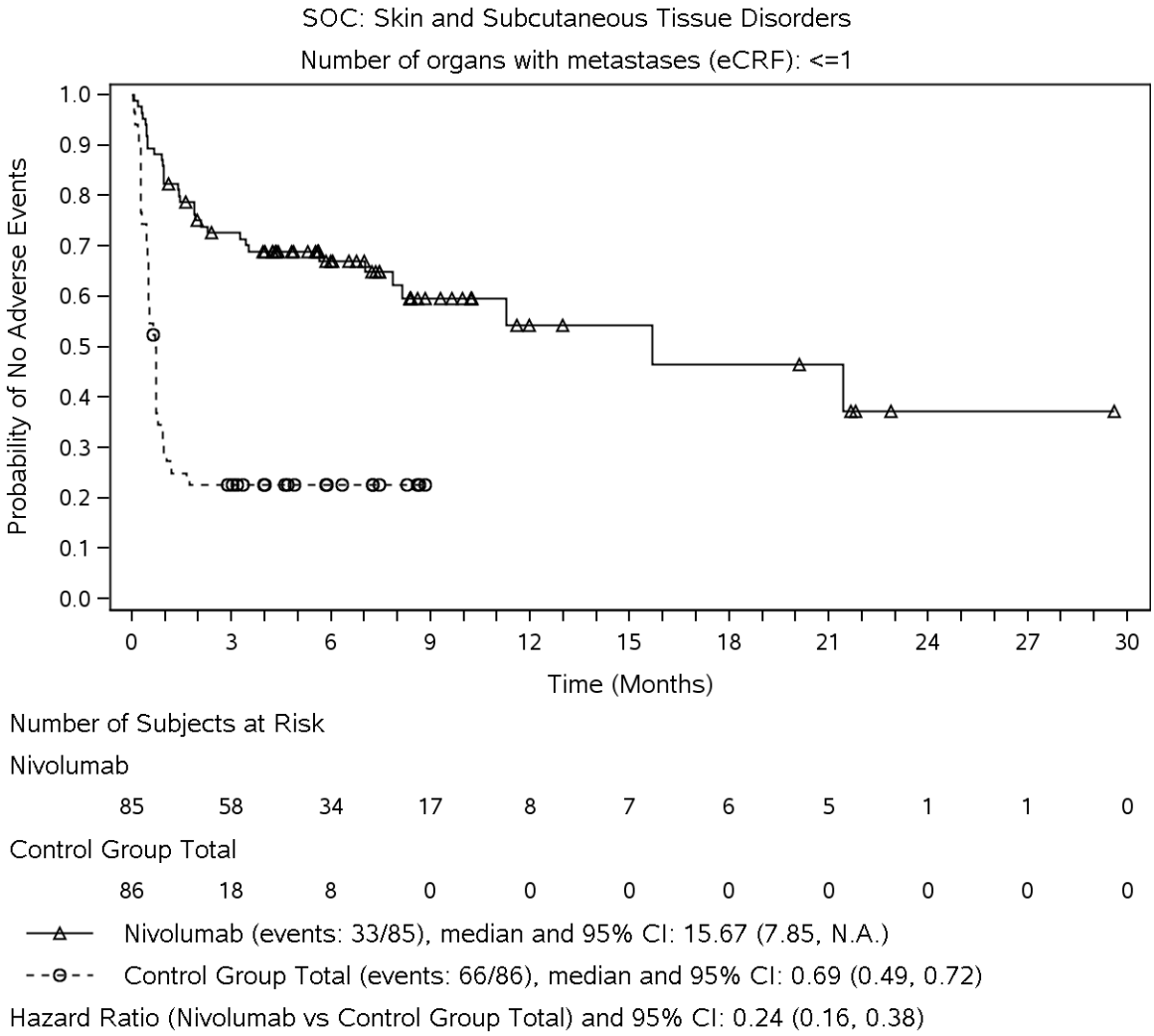
--○-- Control Group Total (events: 44/151), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.22 (0.11, 0.43)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 25 of 54

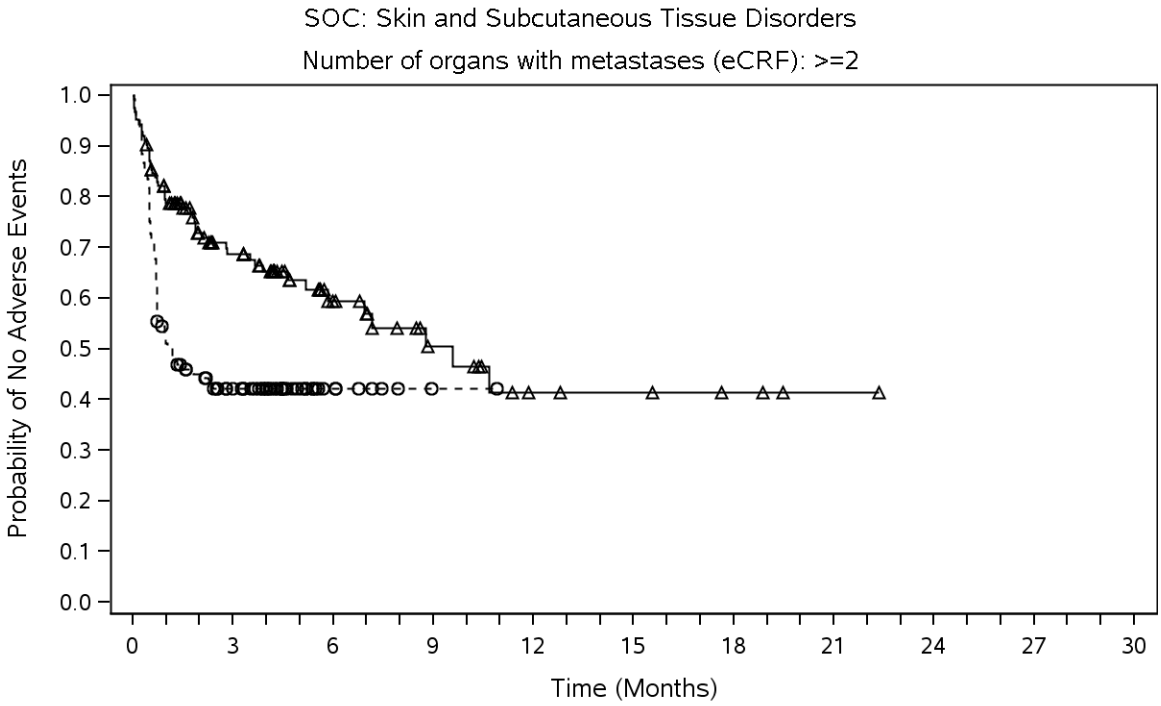
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 26 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	124	63	25	13	6	5	3	1	0	0	0
Control Group Total	121	38	8	1	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 47/124), median and 95% CI: 9.59 (5.85, N.A.)

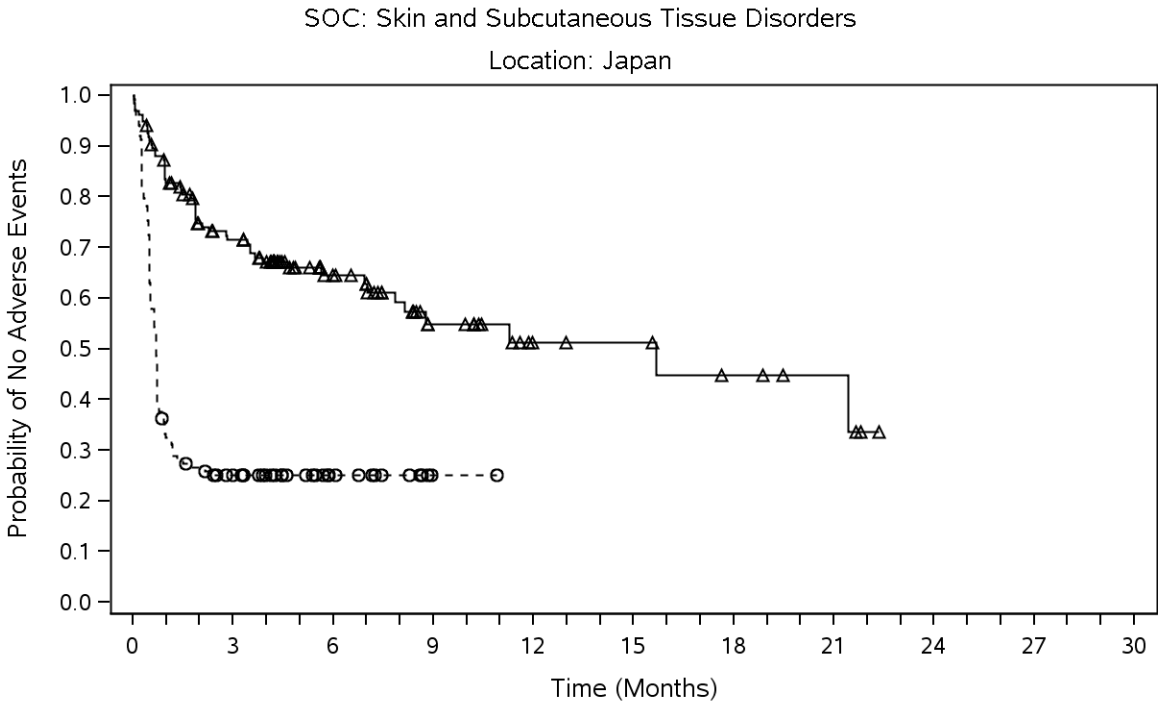
--○-- Control Group Total (events: 69/121), median and 95% CI: 1.18 (0.72, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.49 (0.34, 0.72)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 27 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	85	42	21	10	9	6	4	0	0	0
Control Group Total	138	28	11	1	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 52/135), median and 95% CI: 15.67 (7.85, N.A.)

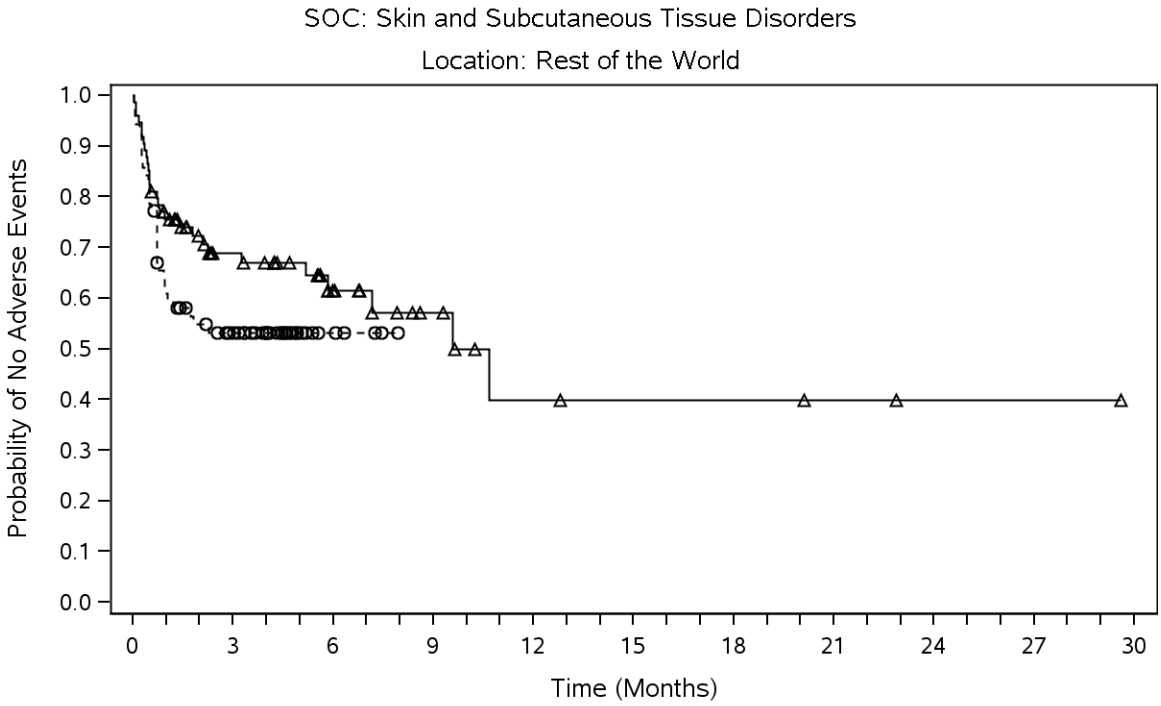
--○-- Control Group Total (events: 103/138), median and 95% CI: 0.69 (0.56, 0.72)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.27 (0.19, 0.38)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 28 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	36	17	9	4	3	3	2	1	1	0
Control Group Total	70	29	5	0	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 28/74), median and 95% CI: 9.59 (5.85, N.A.)

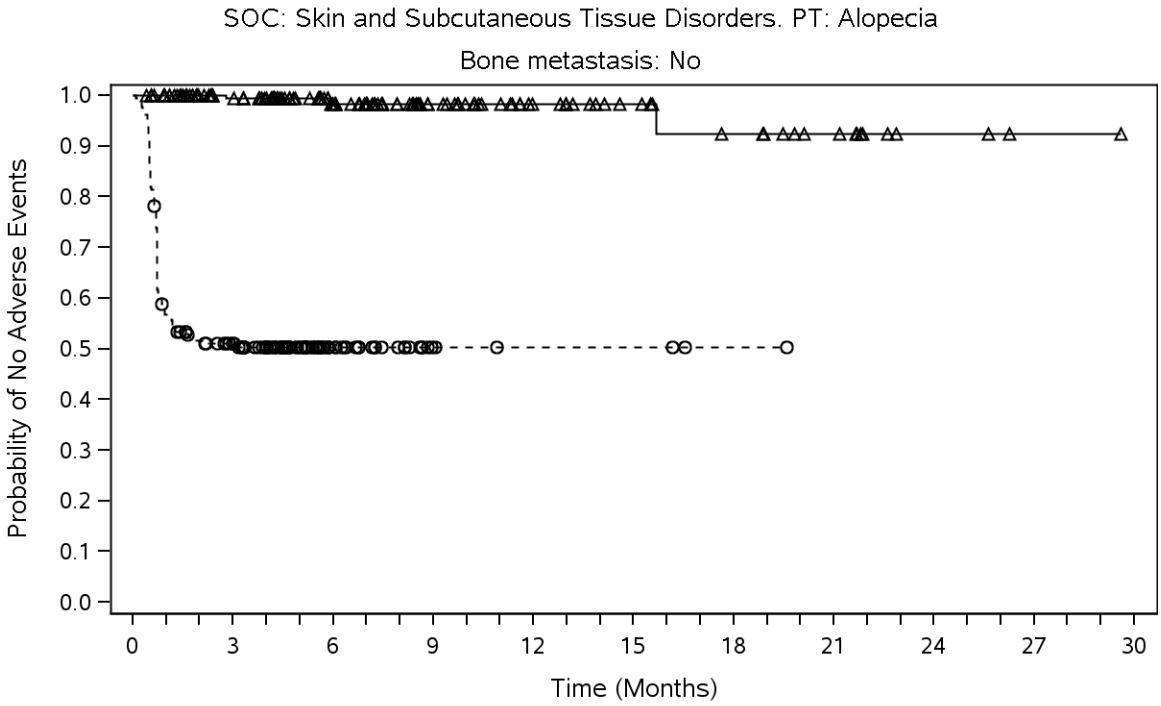
--○-- Control Group Total (events: 32/70), median and 95% CI: N.A. (0.95, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.66 (0.39, 1.11)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 29 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	187	153	86	48	29	20	15	10	3	1	0
Control Group Total	183	80	26	5	3	3	1	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 3/187), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

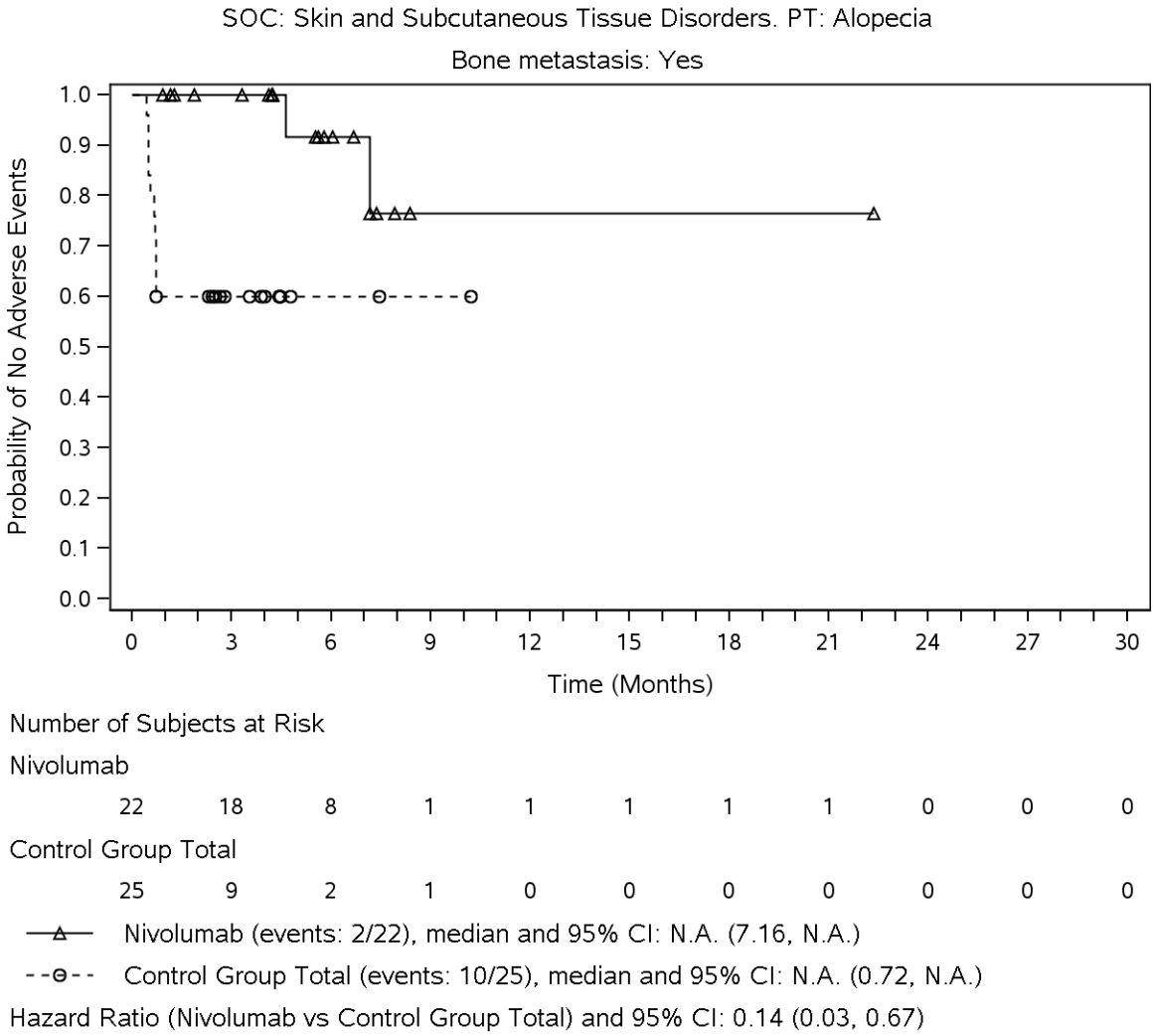
--○-- Control Group Total (events: 90/183), median and 95% CI: N.A. (0.95, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.02 (<0.01, 0.07)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 30 of 54

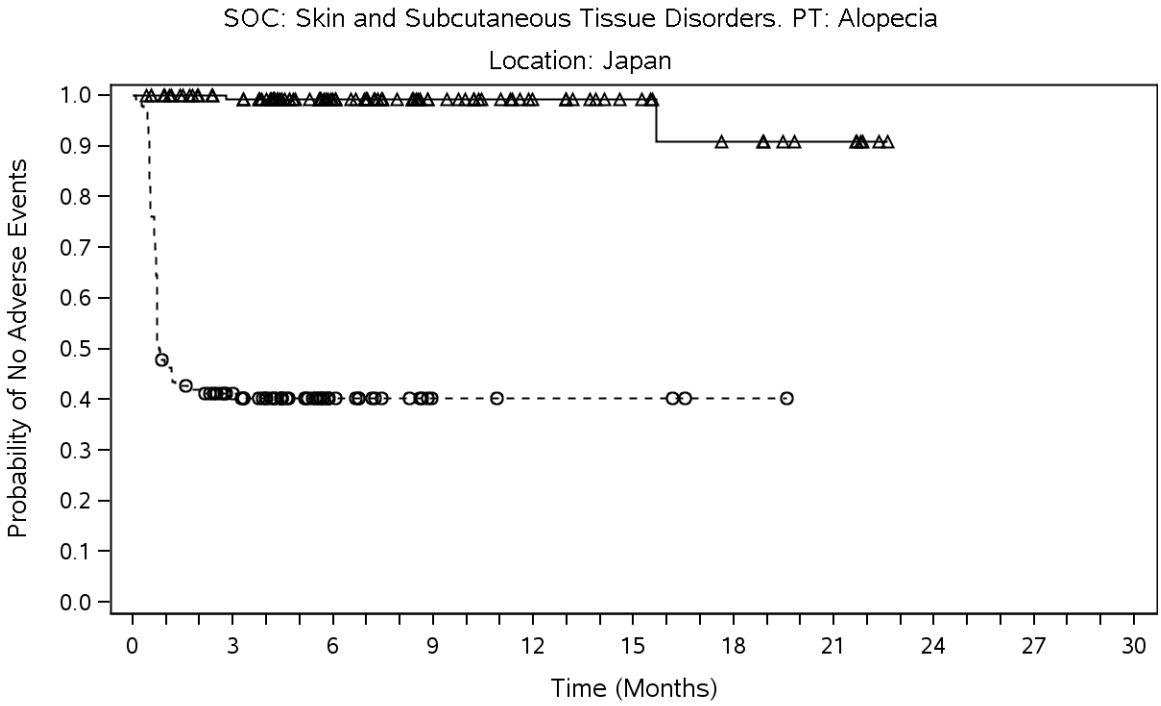
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 31 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	119	67	37	23	15	10	6	0	0	0
Control Group Total	138	47	16	4	3	3	1	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 2/135), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

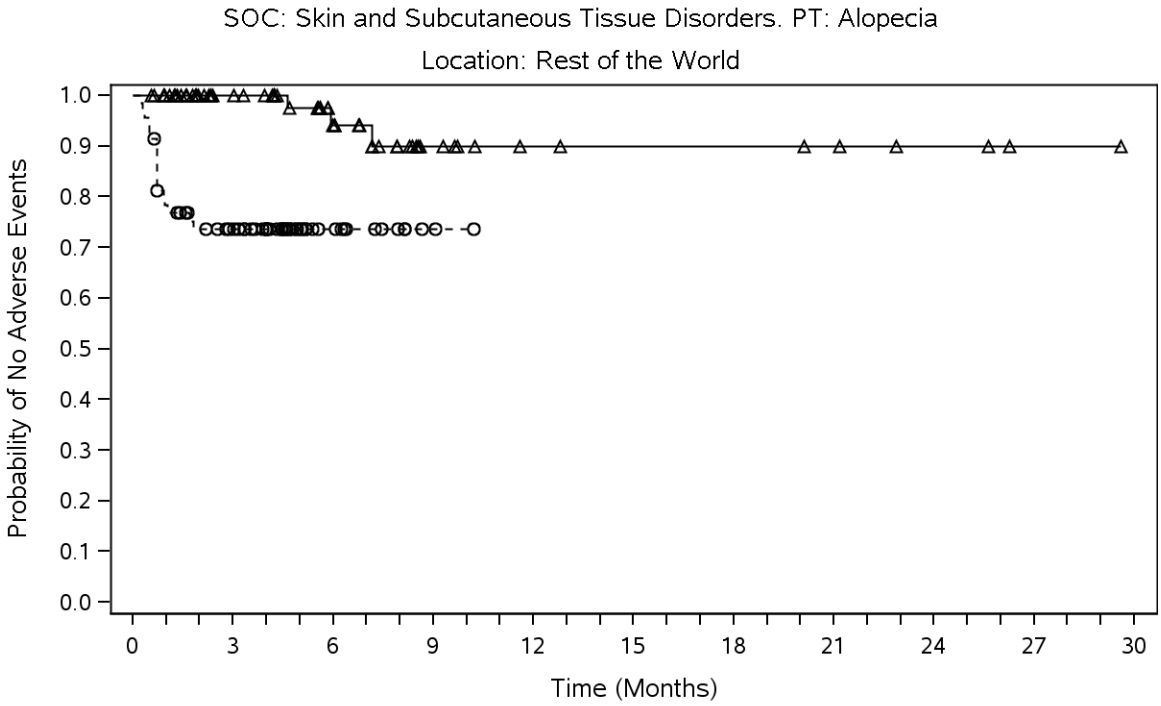
--○-- Control Group Total (events: 82/138), median and 95% CI: 0.80 (0.72, 1.64)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.02 (<0.01, 0.07)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 32 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	52	27	12	7	6	6	5	3	1	0
Control Group Total	70	42	12	2	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 3/74), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

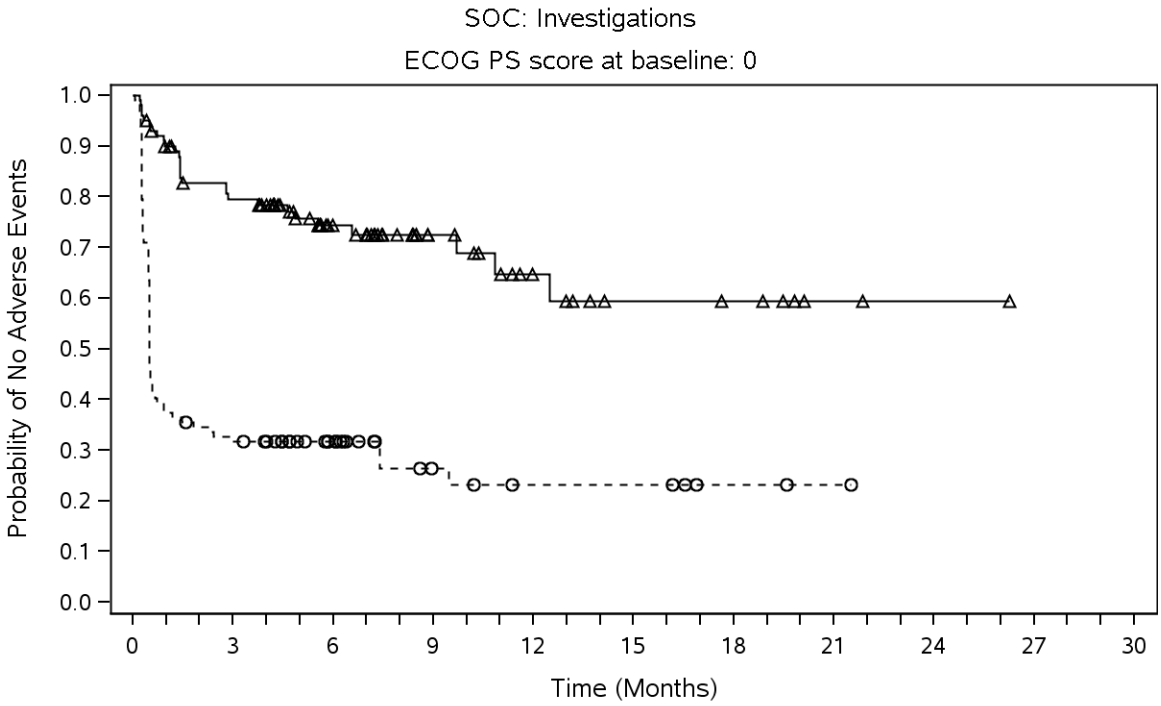
--○-- Control Group Total (events: 18/70), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.12 (0.04, 0.43)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 33 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	101	75	40	21	12	7	6	2	1	0	0
Control Group Total	107	33	20	8	5	5	2	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 28/101), median and 95% CI: N.A. (10.84, N.A.)

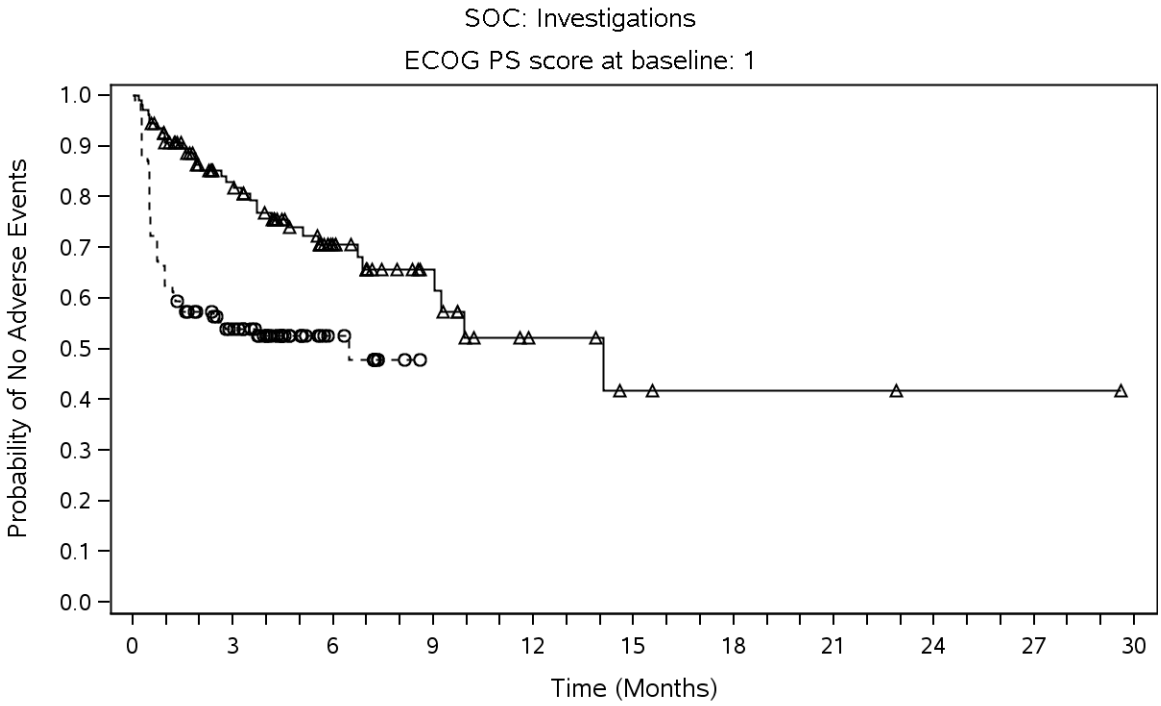
--○-- Control Group Total (events: 76/107), median and 95% CI: 0.49 (0.49, 0.66)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.23 (0.15, 0.36)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 34 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	108	71	31	16	6	3	2	2	1	1	0
Control Group Total	101	45	12	0	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 32/108), median and 95% CI: 14.09 (9.03, N.A.)

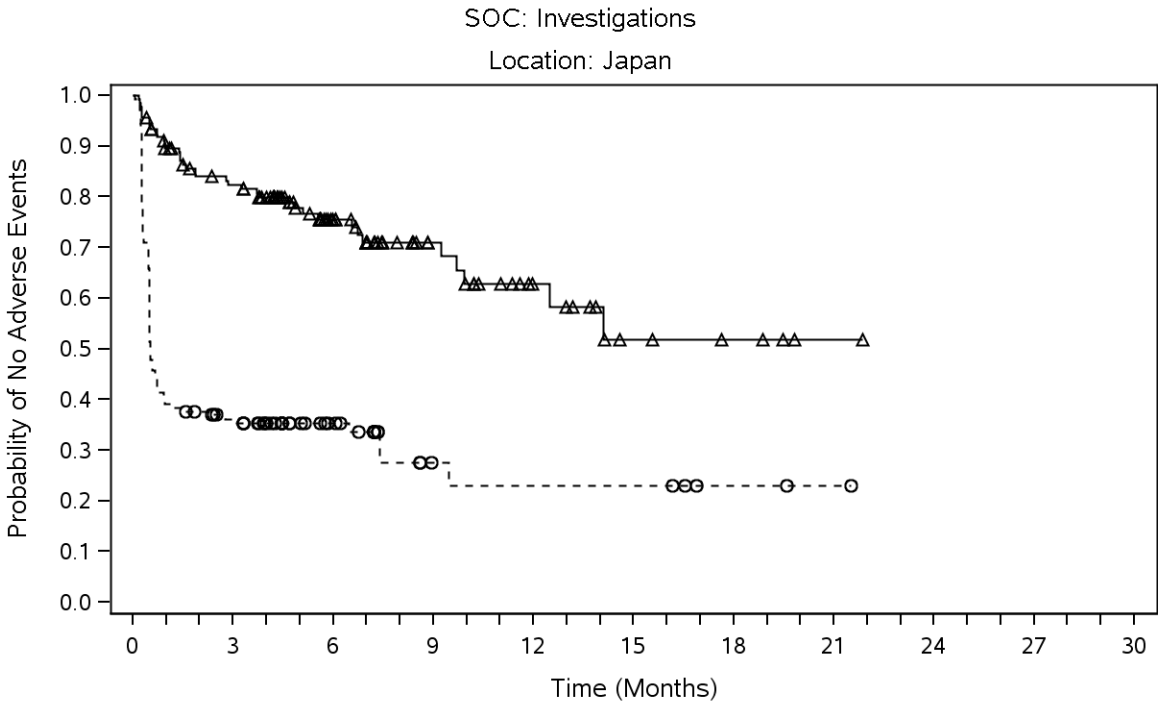
- -○- - Control Group Total (events: 48/101), median and 95% CI: 6.47 (1.28, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.41 (0.26, 0.66)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 35 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	102	53	26	14	6	4	1	0	0	0
Control Group Total	138	44	23	6	5	5	2	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 38/135), median and 95% CI: N.A. (9.92, N.A.)

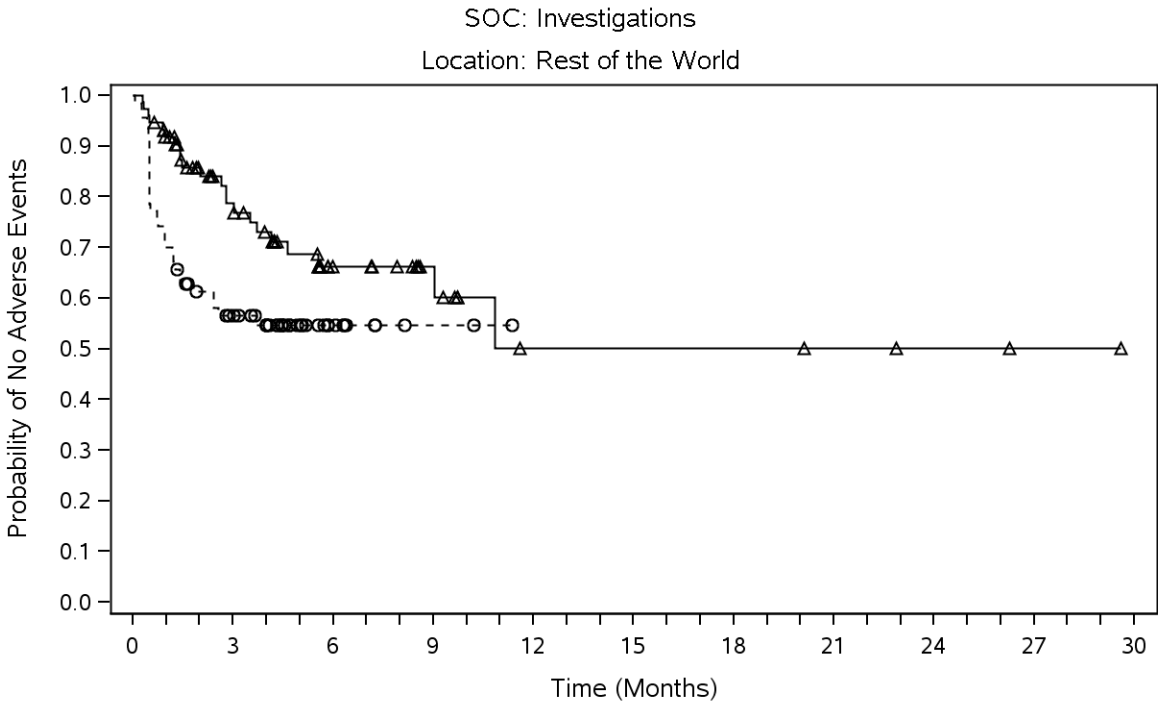
--○-- Control Group Total (events: 93/138), median and 95% CI: 0.53 (0.49, 0.72)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.25 (0.17, 0.36)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 36 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	44	18	11	4	4	4	3	2	1	0
Control Group Total	70	34	9	2	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 22/74), median and 95% CI: N.A. (9.03, N.A.)

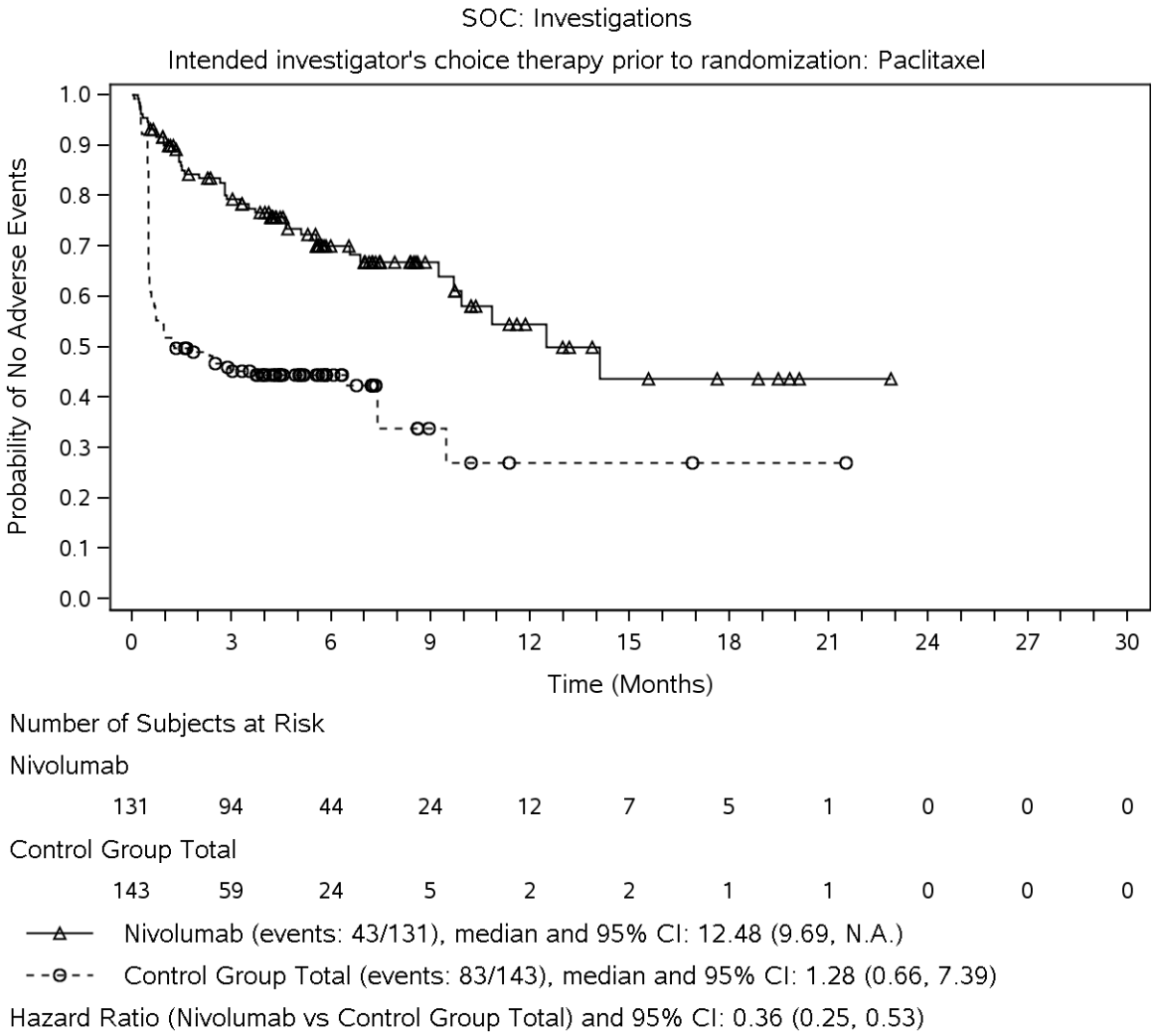
--○-- Control Group Total (events: 31/70), median and 95% CI: N.A. (1.81, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.54 (0.31, 0.93)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 37 of 54

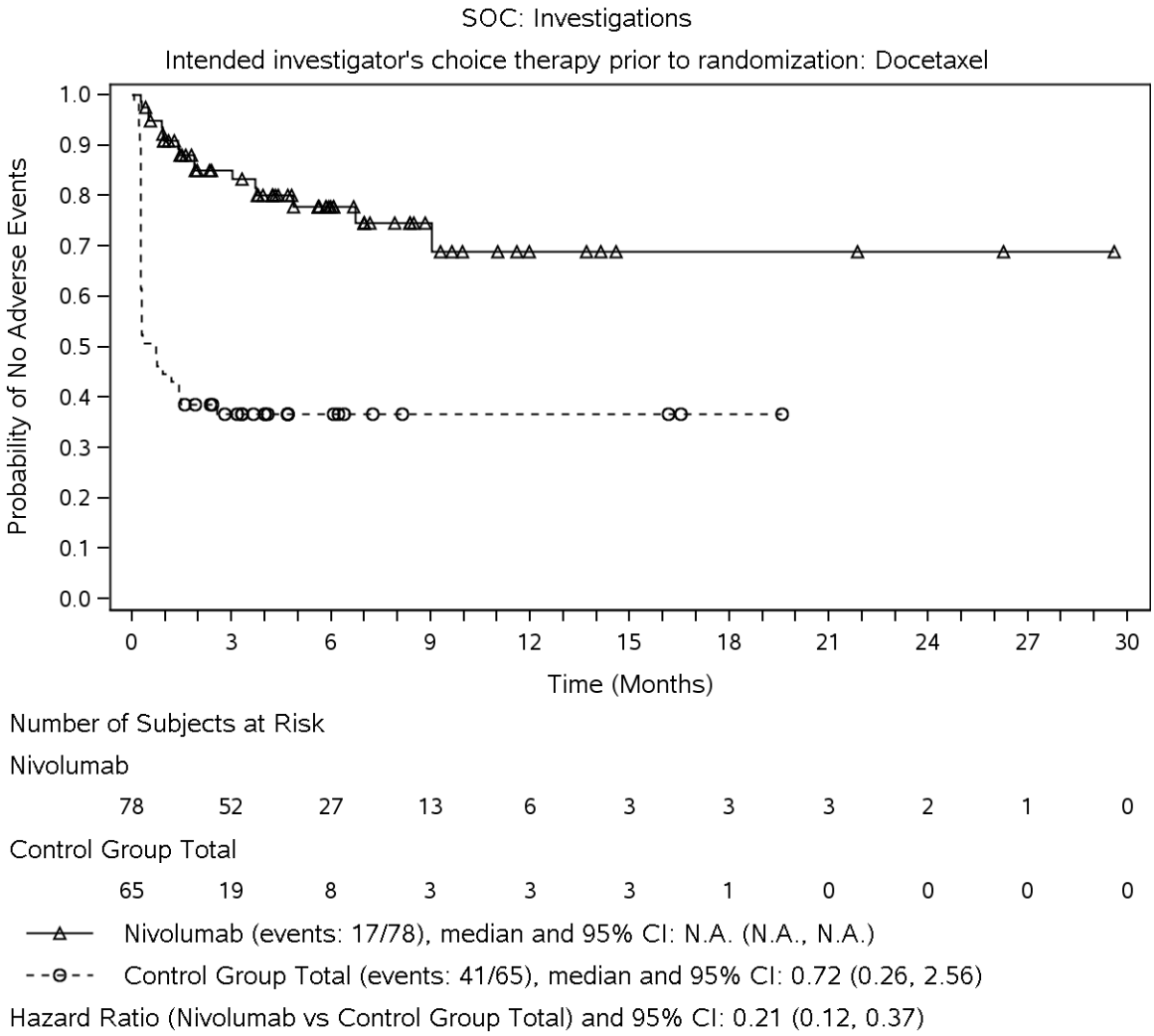
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 38 of 54

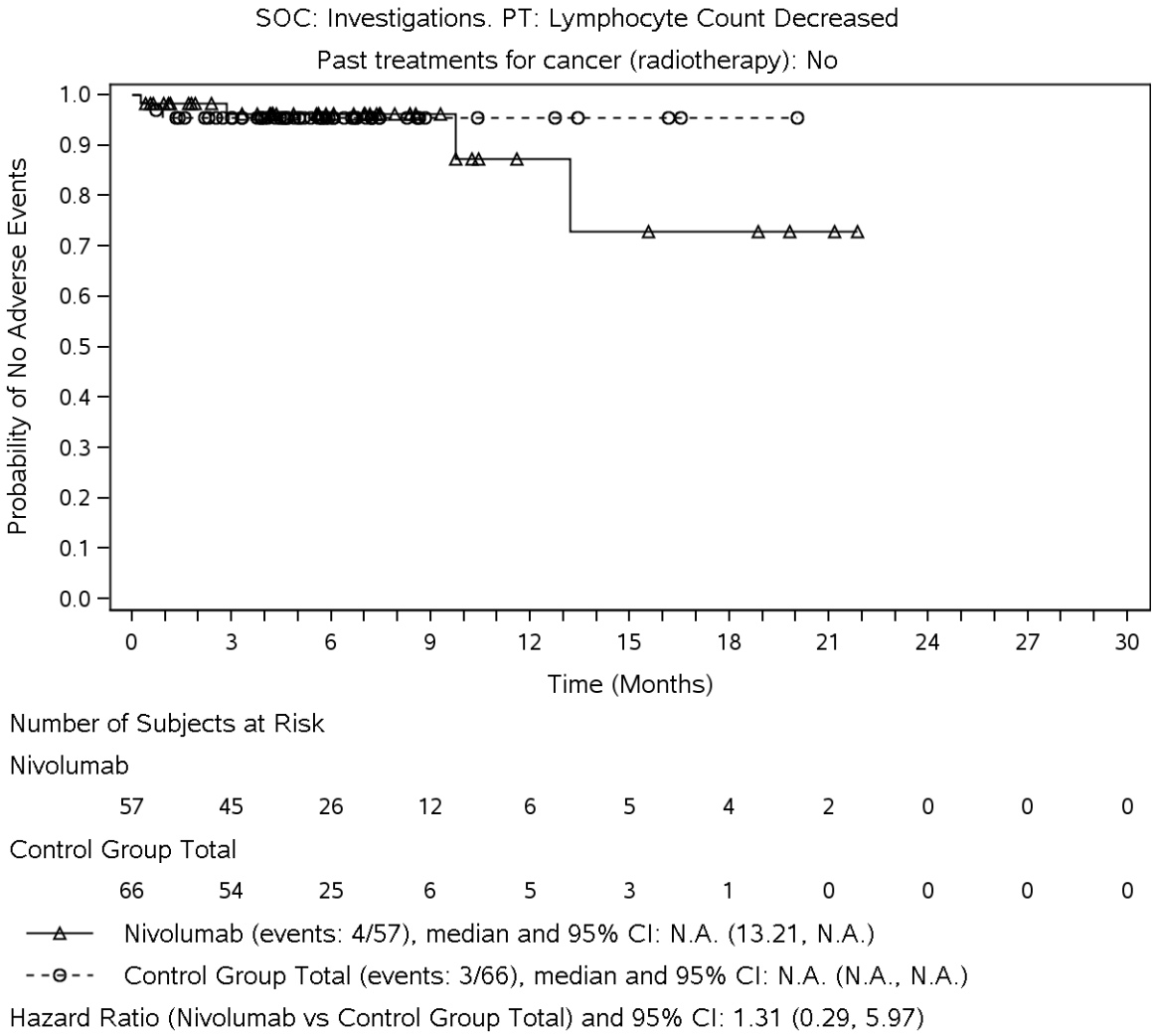
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 39 of 54

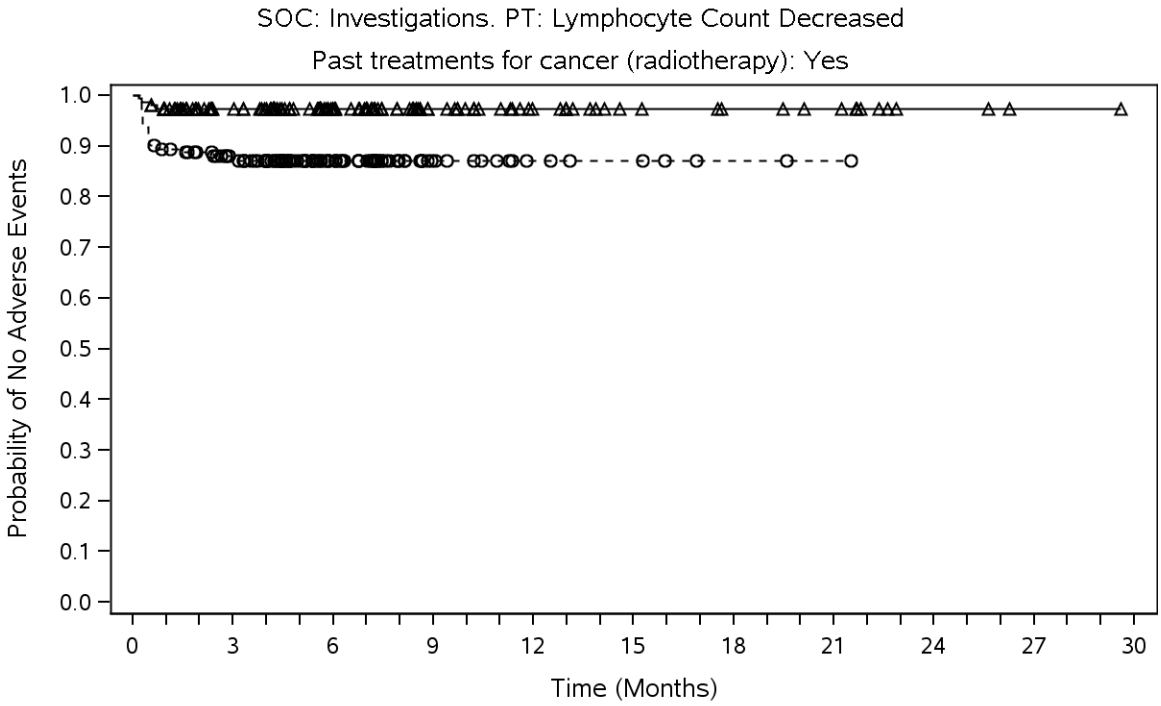
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 40 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	152	123	71	39	24	15	12	10	3	1	0
Control Group Total	142	110	54	15	7	5	2	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 4/152), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

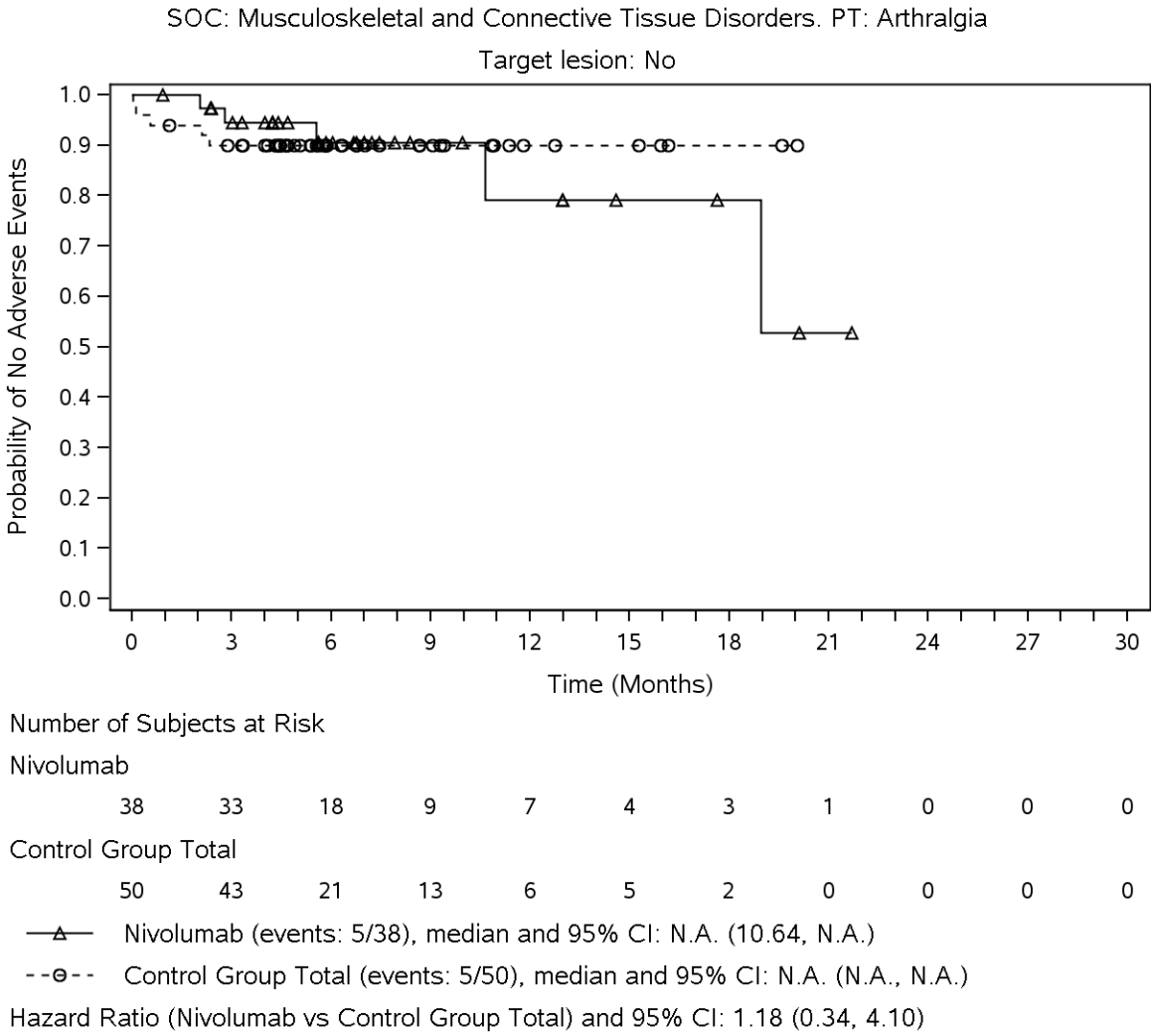
--○-- Control Group Total (events: 18/142), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.20 (0.07, 0.59)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 41 of 54

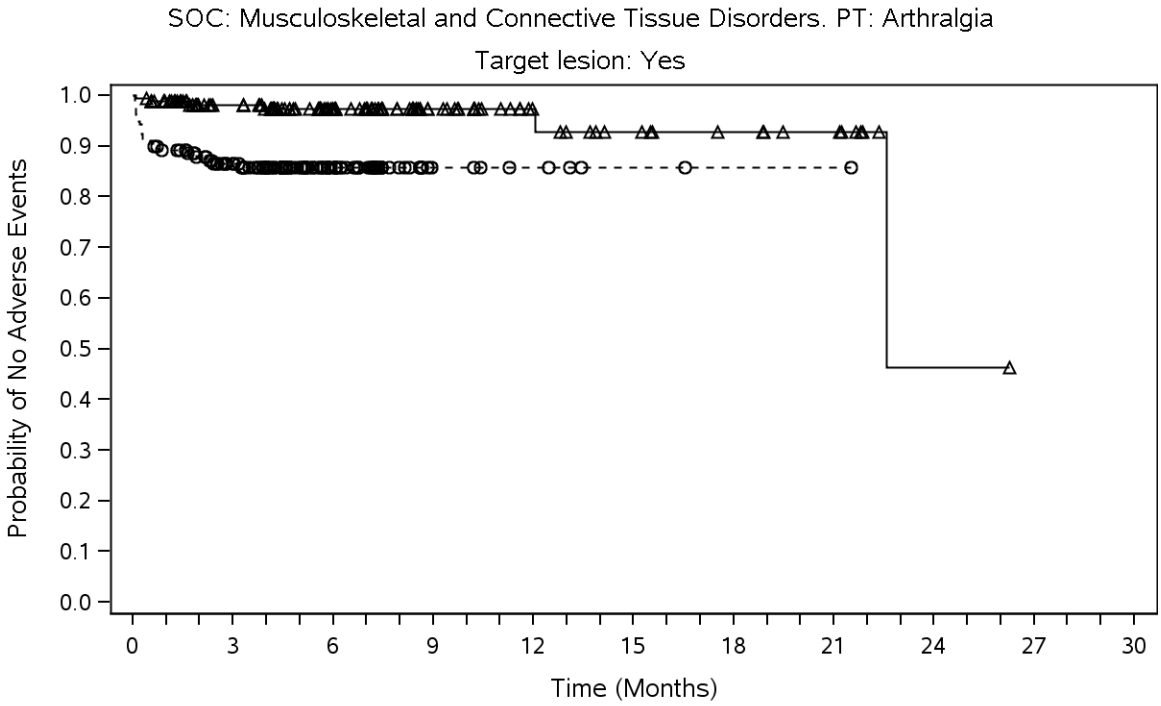
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 42 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	171	135	74	38	21	15	11	8	1	0	0
Control Group Total	158	114	51	8	5	2	1	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 6/171), median and 95% CI: 22.57 (22.57, N.A.)

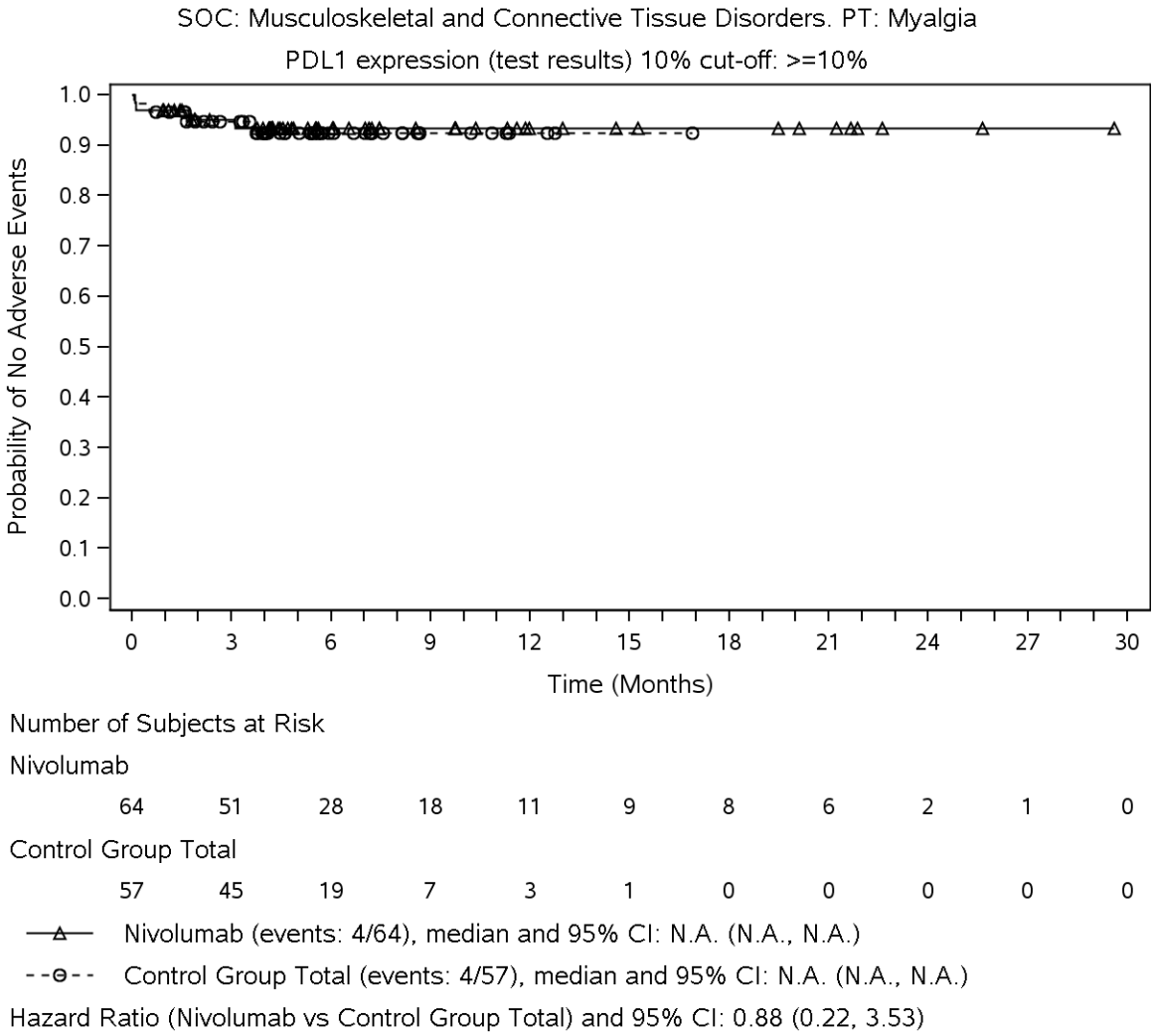
--○-- Control Group Total (events: 22/158), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.19 (0.07, 0.50)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 43 of 54

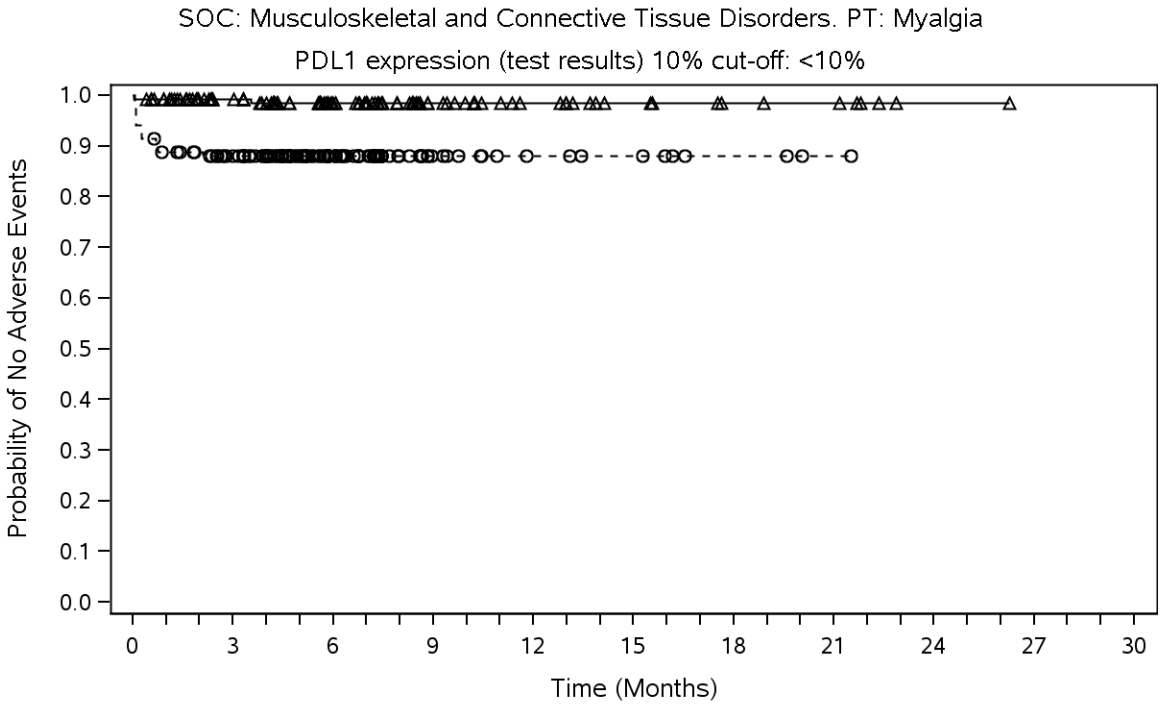
Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 44 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	145	119	65	30	18	11	7	6	1	0	0
Control Group Total	151	119	59	16	9	7	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 2/145), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

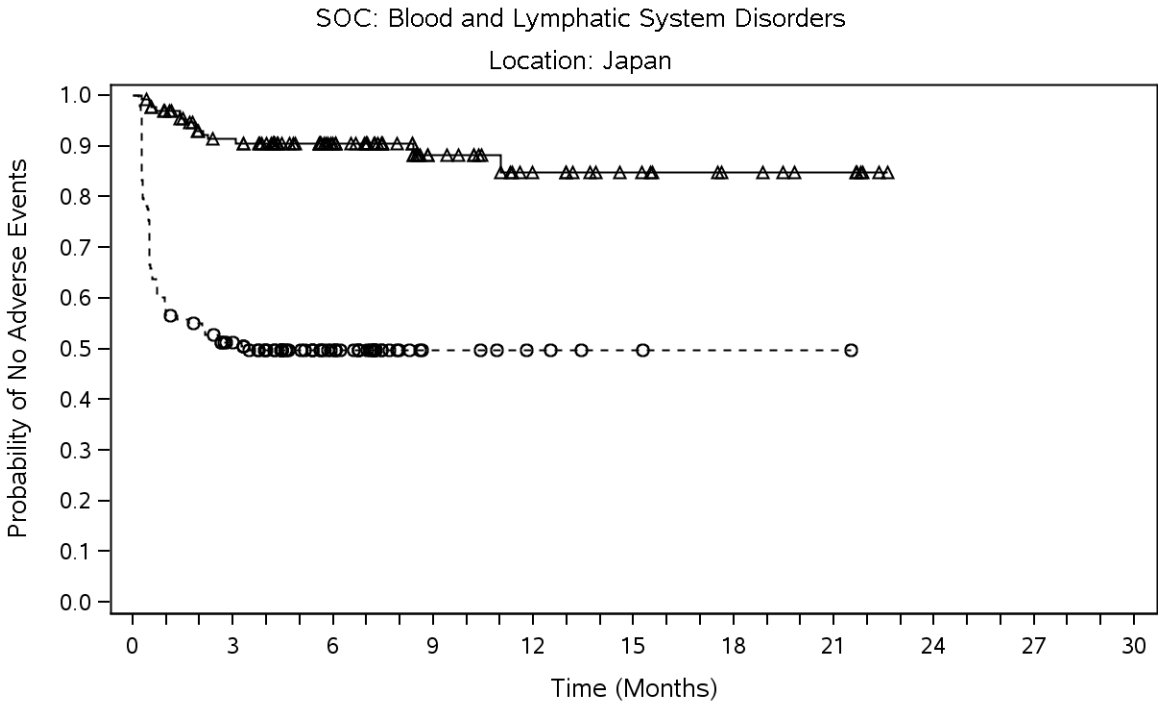
--○-- Control Group Total (events: 18/151), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.11 (0.03, 0.48)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 45 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	110	64	32	20	14	9	6	0	0	0
Control Group Total	138	63	31	7	4	2	1	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 14/135), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

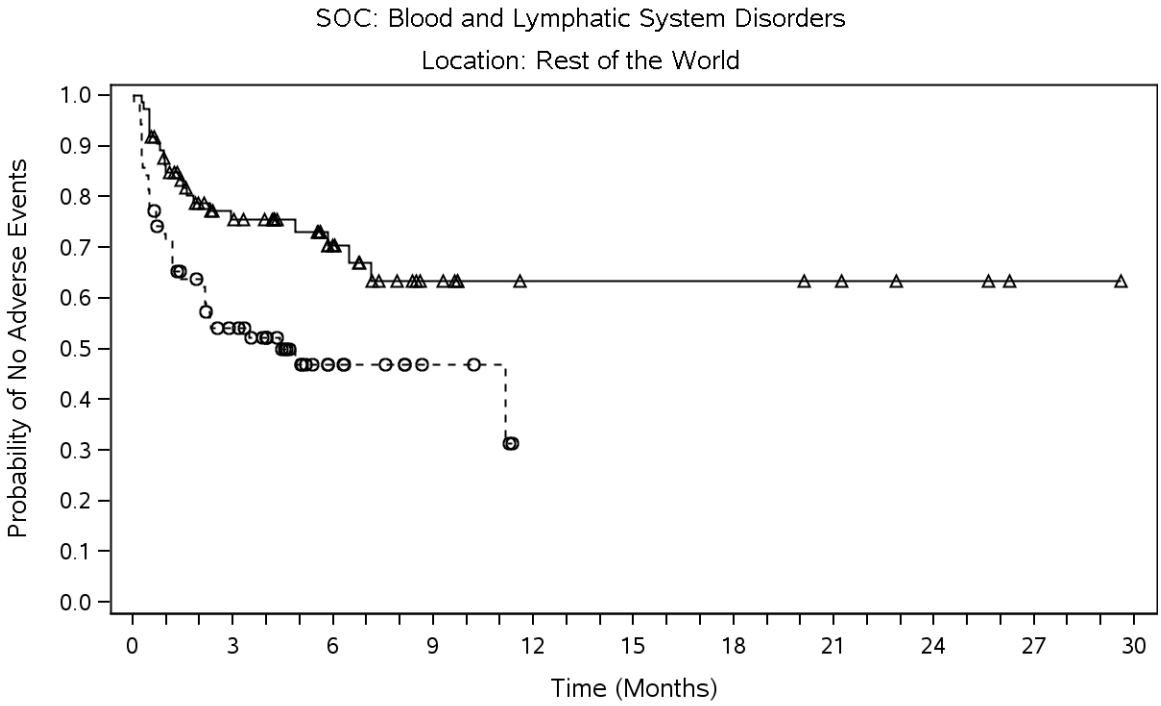
--○-- Control Group Total (events: 69/138), median and 95% CI: 3.48 (0.95, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.15 (0.08, 0.26)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 46 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	44	23	11	6	6	6	5	3	1	0
Control Group Total	70	31	10	4	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 21/74), median and 95% CI: N.A. (7.13, N.A.)

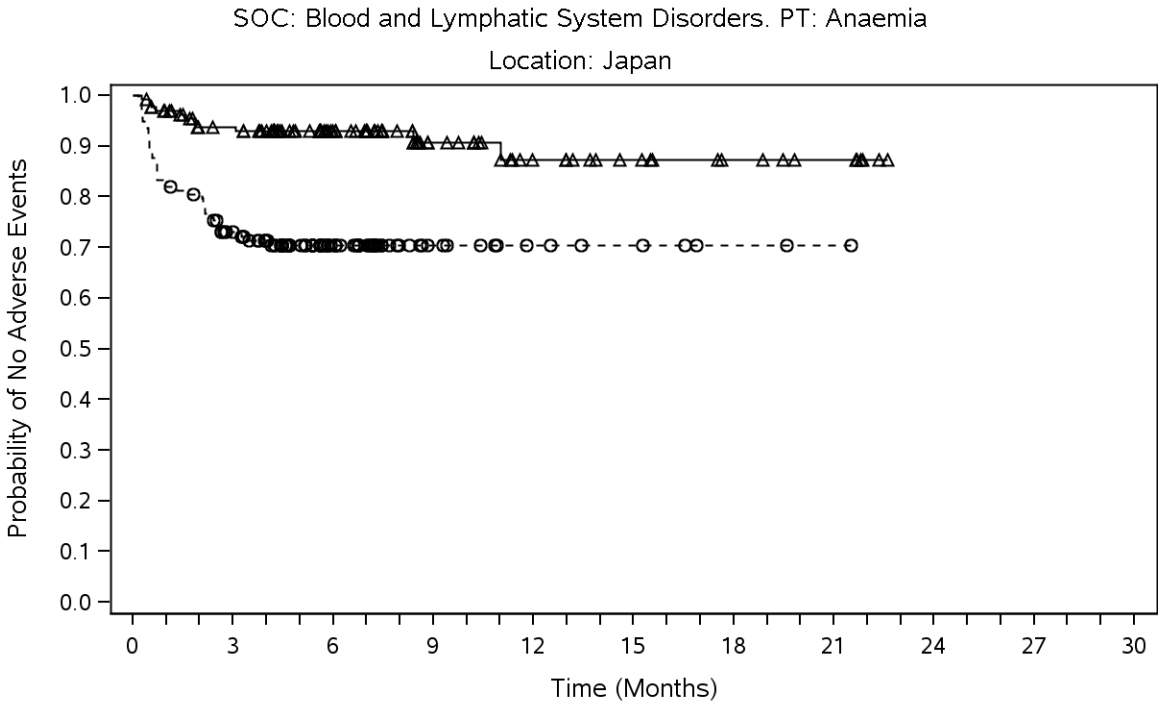
--○-- Control Group Total (events: 35/70), median and 95% CI: 4.40 (2.10, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.45 (0.26, 0.77)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 47 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	113	65	33	20	14	9	6	0	0	0
Control Group Total	138	92	43	13	7	5	2	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 11/135), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

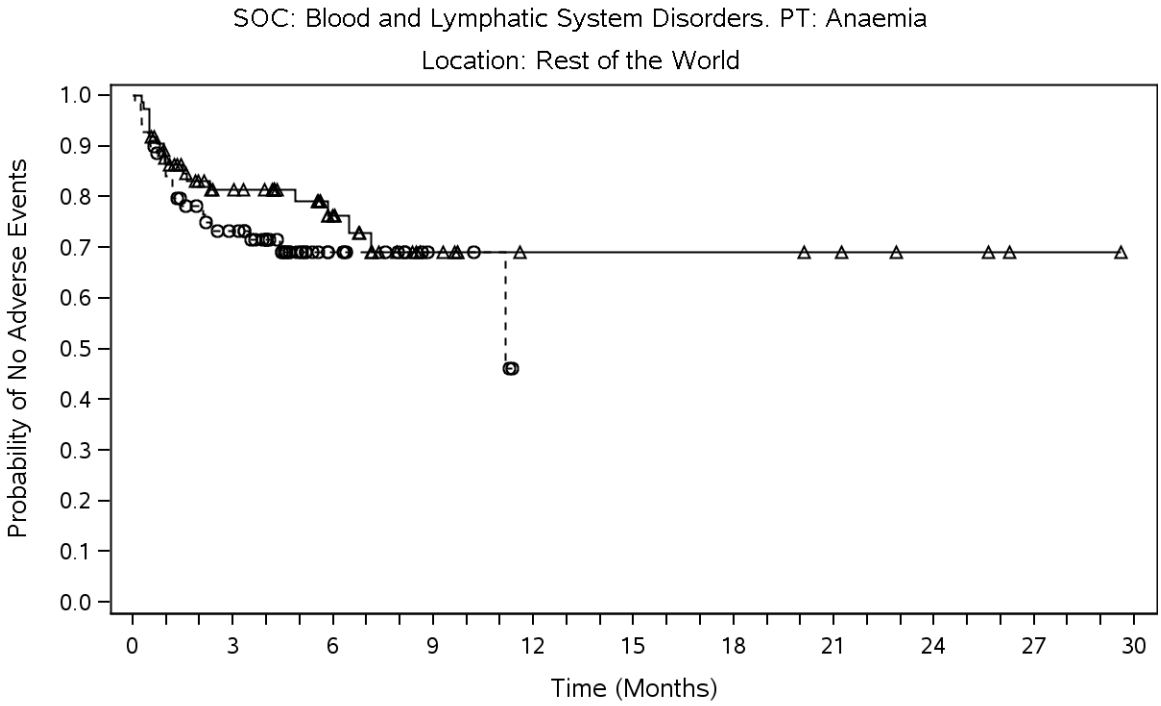
--○-- Control Group Total (events: 40/138), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.24 (0.12, 0.48)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 48 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	47	24	11	6	6	6	5	3	1	0
Control Group Total	70	43	13	4	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 17/74), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

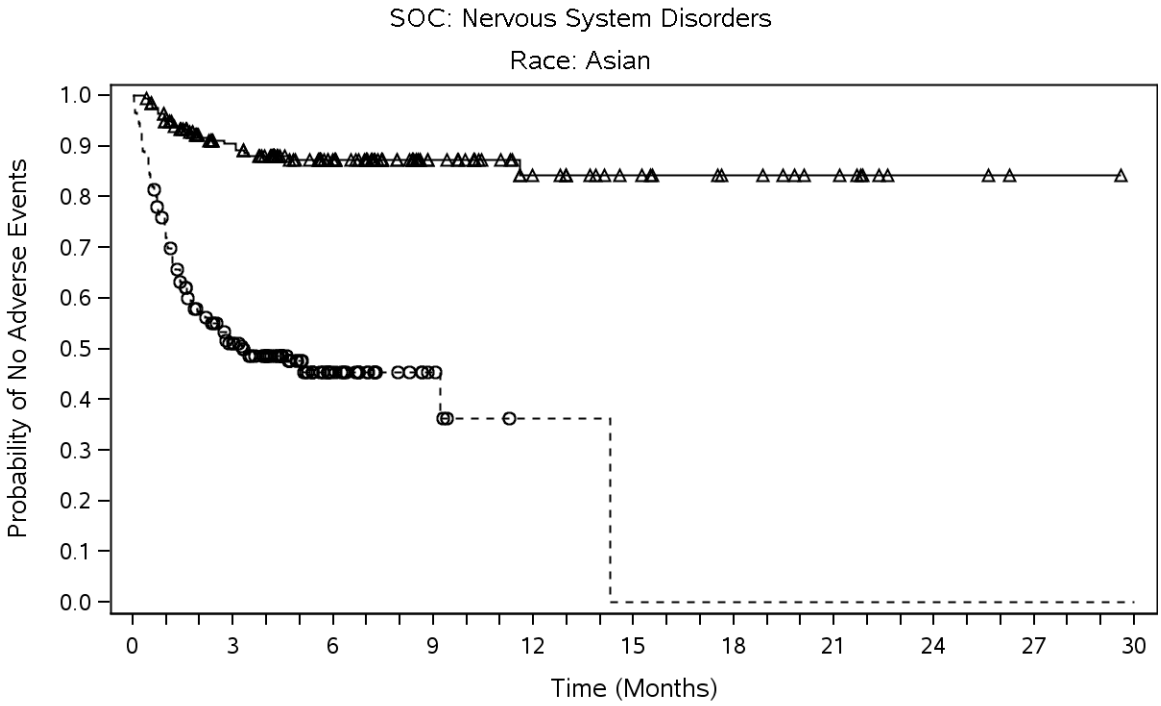
--○-- Control Group Total (events: 21/70), median and 95% CI: 11.17 (11.17, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.69 (0.36, 1.32)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 49 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	200	151	85	43	26	18	13	9	3	1	0
Control Group Total	200	86	26	6	1	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 24/200), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

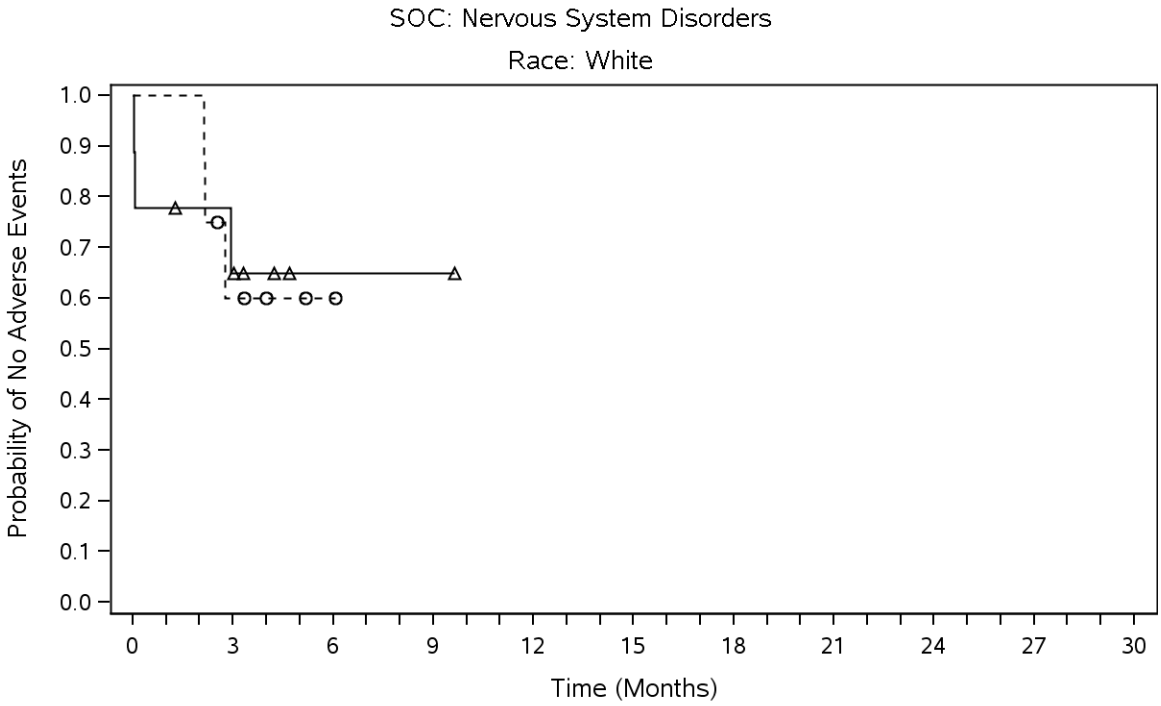
--○-- Control Group Total (events: 104/200), median and 95% CI: 3.29 (2.07, 14.29)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.16 (0.10, 0.25)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 50 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	9	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Control Group Total	8	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 3/9), median and 95% CI: N.A. (0.03, N.A.)

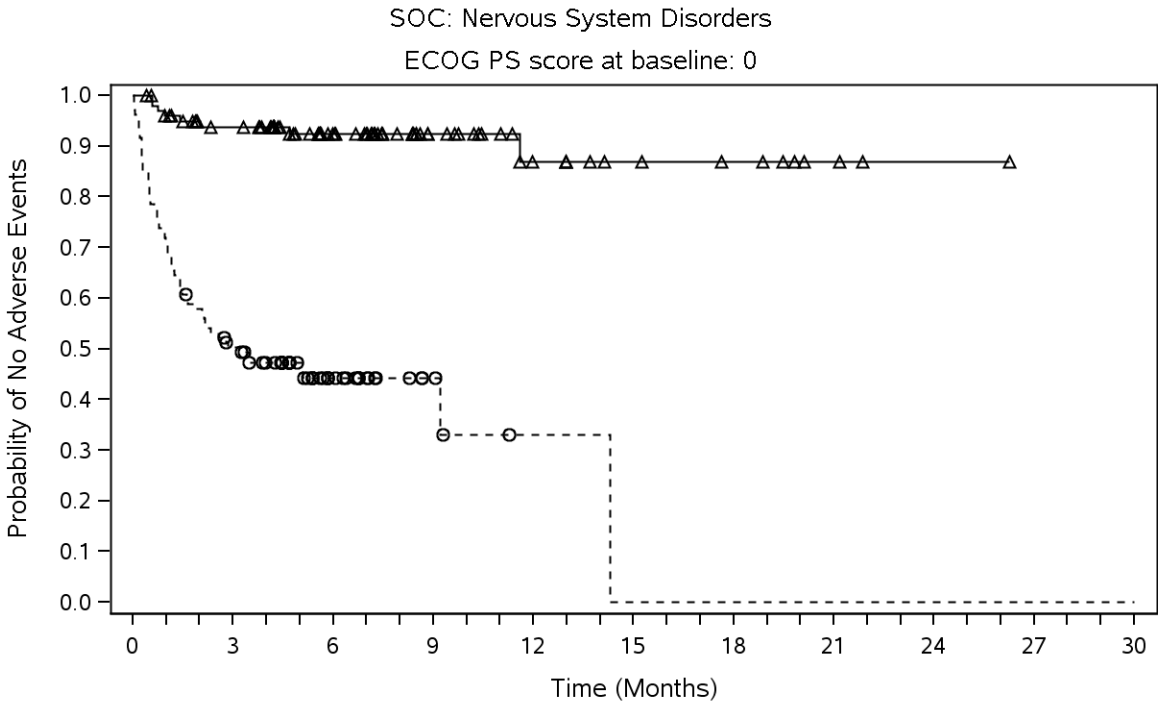
--○-- Control Group Total (events: 3/8), median and 95% CI: N.A. (2.14, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.96 (0.19, 4.79)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 51 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	101	84	49	25	14	9	7	3	1	0	0
Control Group Total	107	51	19	5	1	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 8/101), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

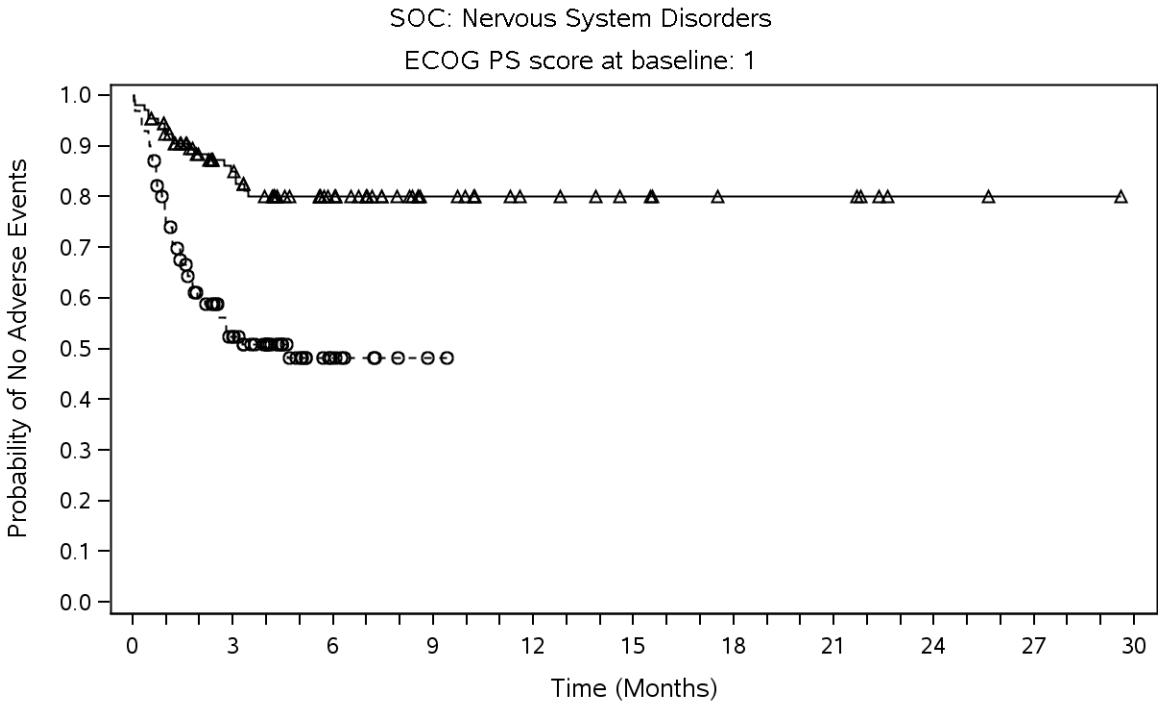
--○-- Control Group Total (events: 60/107), median and 95% CI: 3.25 (1.61, 14.29)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.09 (0.04, 0.19)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 52 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	108	72	37	19	12	9	6	6	2	1	0
Control Group Total	101	39	8	1	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 19/108), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

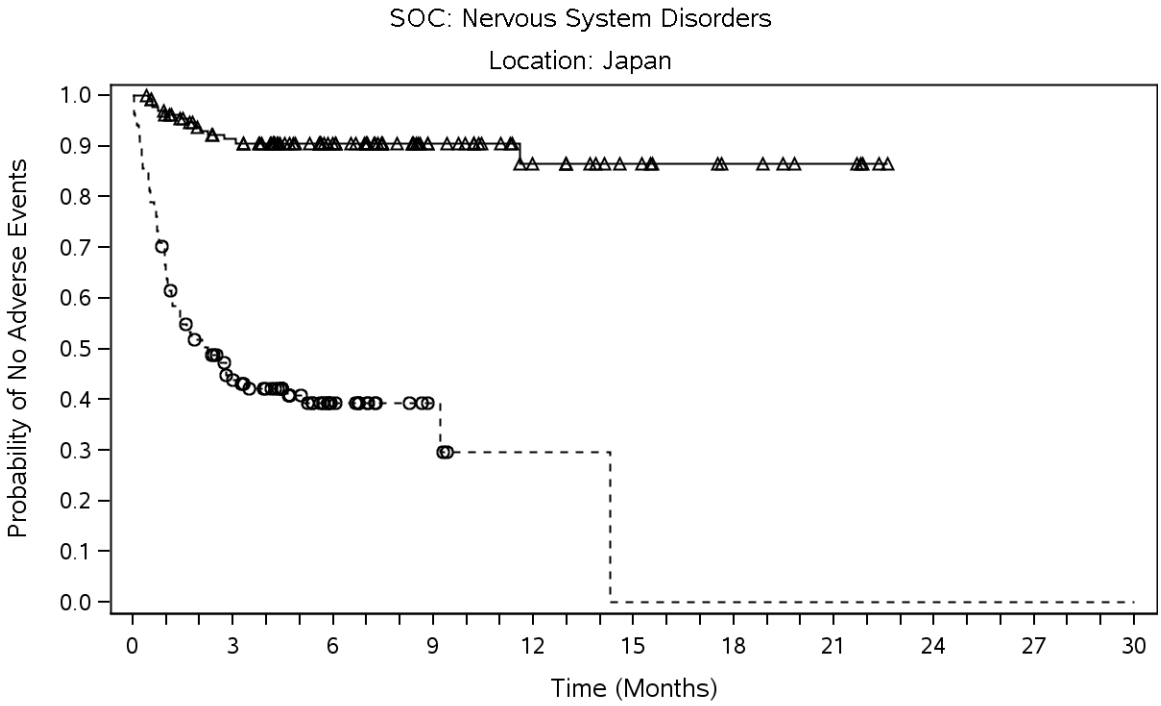
--○-- Control Group Total (events: 47/101), median and 95% CI: 4.63 (1.94, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.30 (0.17, 0.51)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 53 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	110	64	34	20	13	8	5	0	0	0
Control Group Total	138	52	16	4	1	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 13/135), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

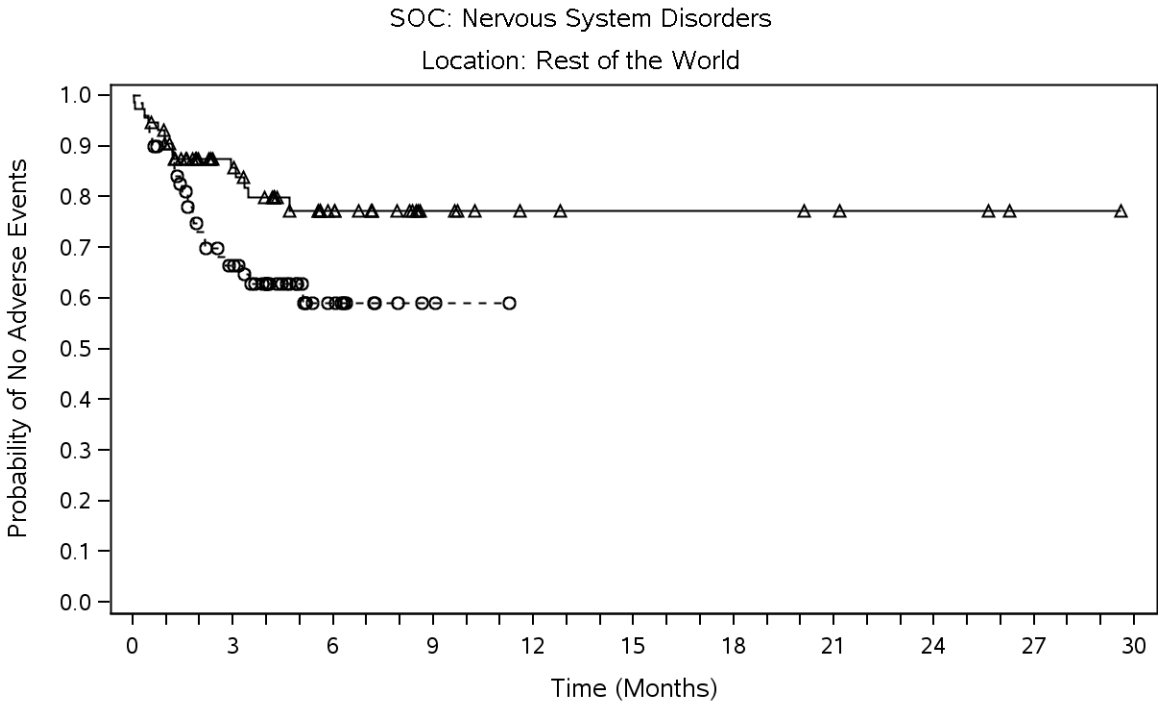
--○-- Control Group Total (events: 82/138), median and 95% CI: 2.23 (1.18, 4.63)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.10 (0.05, 0.18)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

Protocol: CA209473 Page 54 of 54

Figure 106.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	46	22	10	6	5	5	4	3	1	0
Control Group Total	70	38	11	2	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 14/74), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

--○-- Control Group Total (events: 25/70), median and 95% CI: N.A. (3.48, N.A.)

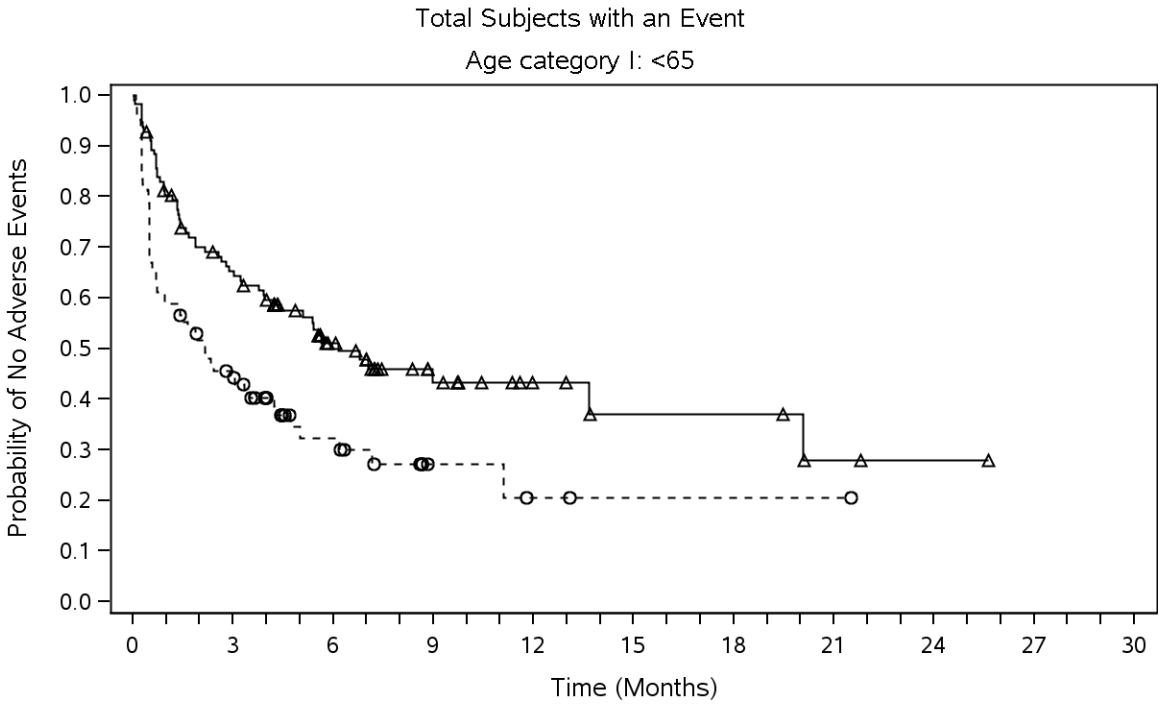
Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.50 (0.26, 0.96)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:40:06

2.2.12 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE ≥ Grad 3 – Signifikante SOC/PT – Signifikante Subgruppen

Protocol: CA209473 Page 1 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	112	69	33	16	8	5	5	2	1	0	0
Control Group Total	85	36	14	4	2	1	1	1	0	0	0

Nivolumab (events: 57/112), median and 95% CI: 6.14 (3.94, 20.07)

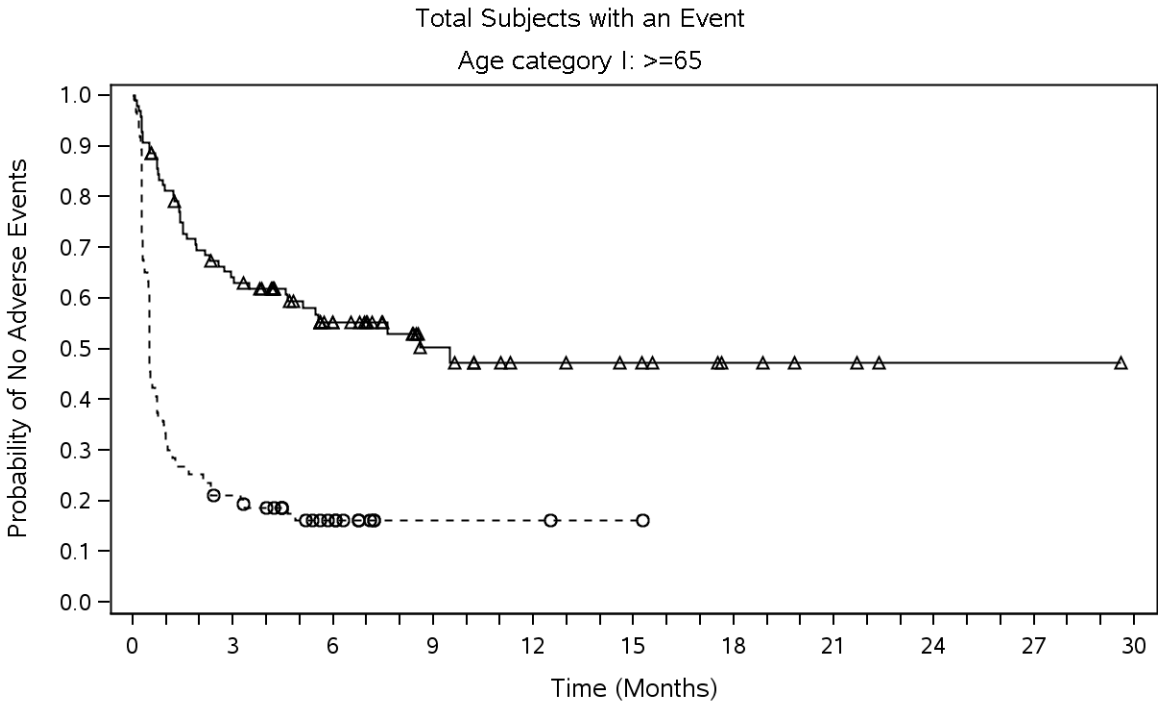
Control Group Total (events: 57/85), median and 95% CI: 2.17 (0.72, 4.24)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.54 (0.38, 0.79)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 2 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	97	59	32	17	11	9	5	3	1	1	0
Control Group Total	123	25	10	2	2	1	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 44/97), median and 95% CI: 9.49 (4.57, N.A.)

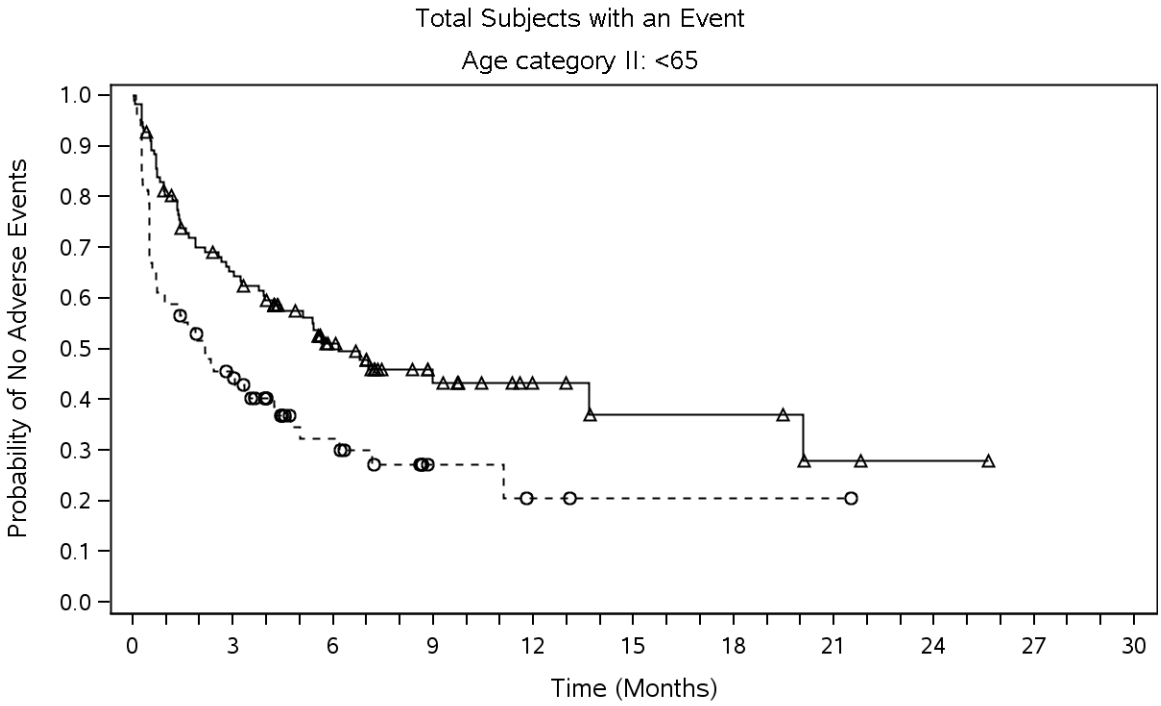
--○-- Control Group Total (events: 102/123), median and 95% CI: 0.49 (0.49, 0.66)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.28 (0.20, 0.41)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 3 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	112	69	33	16	8	5	5	2	1	0	0
Control Group Total	85	36	14	4	2	1	1	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 57/112), median and 95% CI: 6.14 (3.94, 20.07)

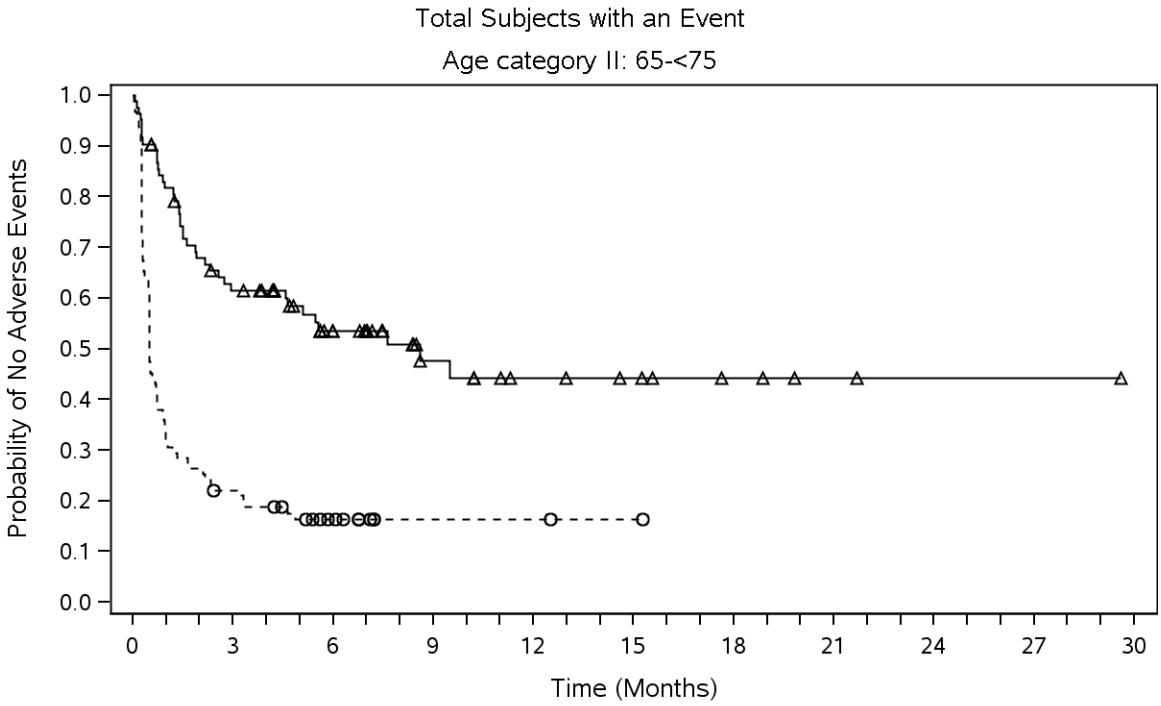
--○-- Control Group Total (events: 57/85), median and 95% CI: 2.17 (0.72, 4.24)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.54 (0.38, 0.79)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 4 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	83	48	27	14	9	7	4	2	1	1	0
Control Group Total	95	20	9	2	2	1	0	0	0	0	0

Nivolumab (events: 39/83), median and 95% CI: 8.61 (2.92, N.A.)

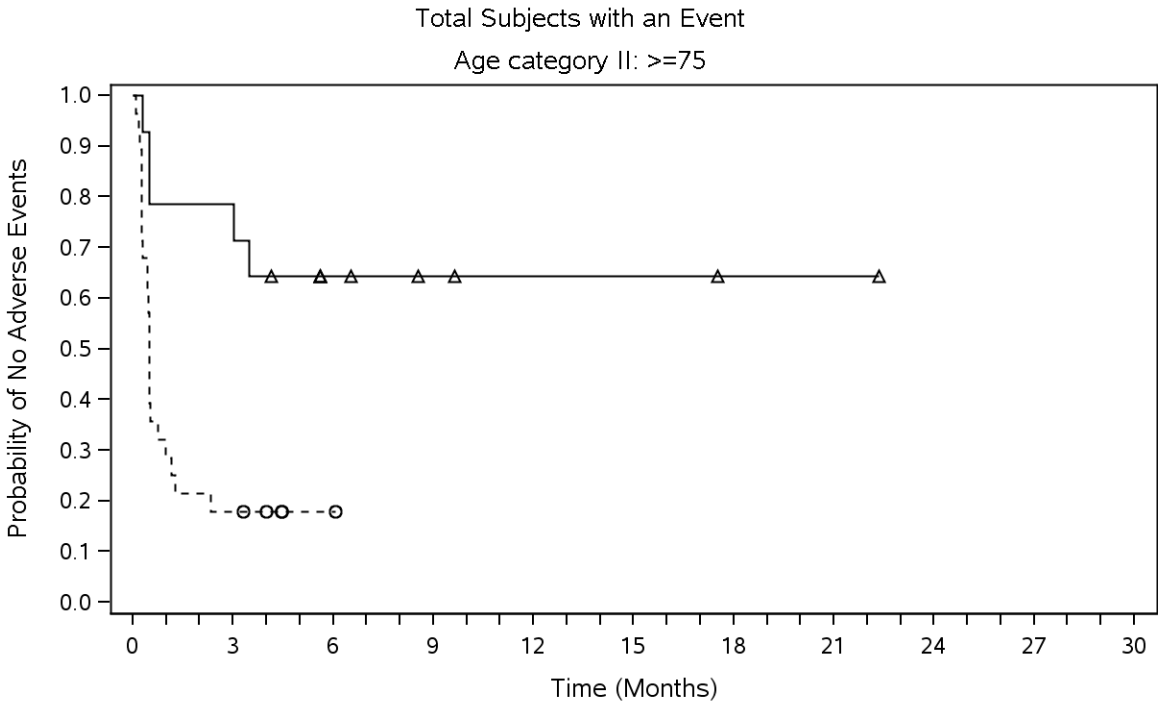
Control Group Total (events: 79/95), median and 95% CI: 0.49 (0.49, 0.72)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.30 (0.20, 0.44)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 5 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	14	11	5	3	2	2	1	1	0	0	0
Control Group Total	28	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 5/14), median and 95% CI: N.A. (0.49, N.A.)

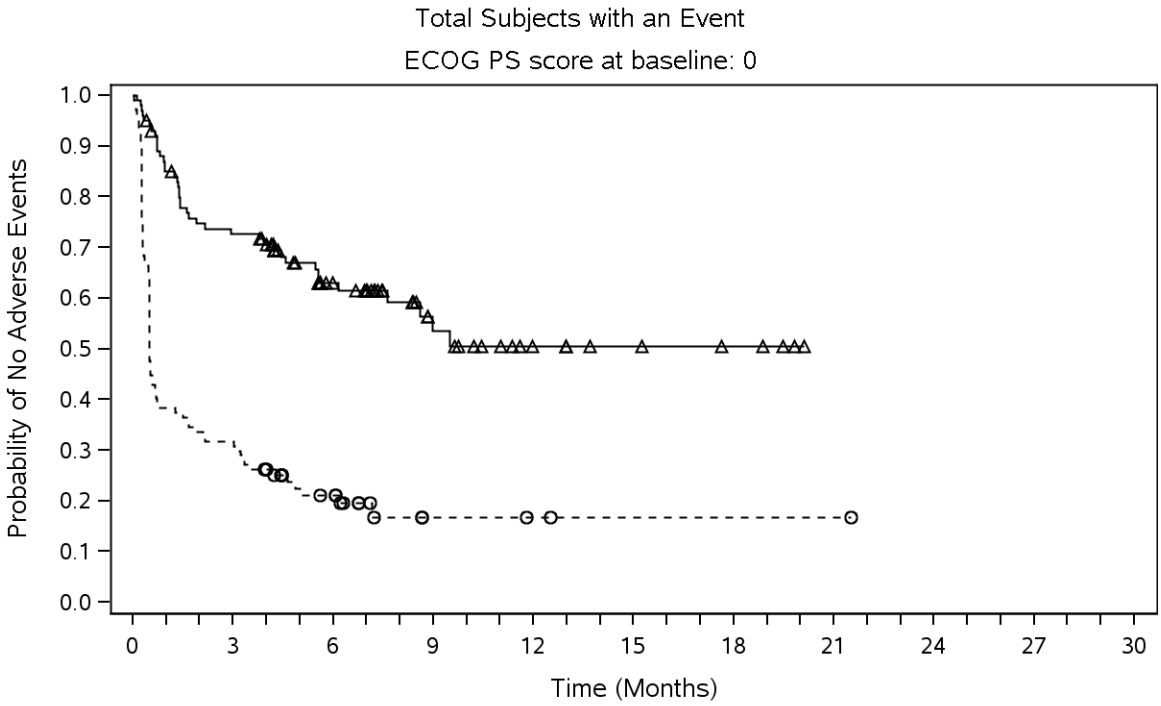
--○-- Control Group Total (events: 23/28), median and 95% CI: 0.49 (0.30, 0.76)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.23 (0.09, 0.62)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 6 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	101	71	39	18	9	6	4	0	0	0	0
Control Group Total	107	34	15	3	2	1	1	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 40/101), median and 95% CI: N.A. (7.62, N.A.)

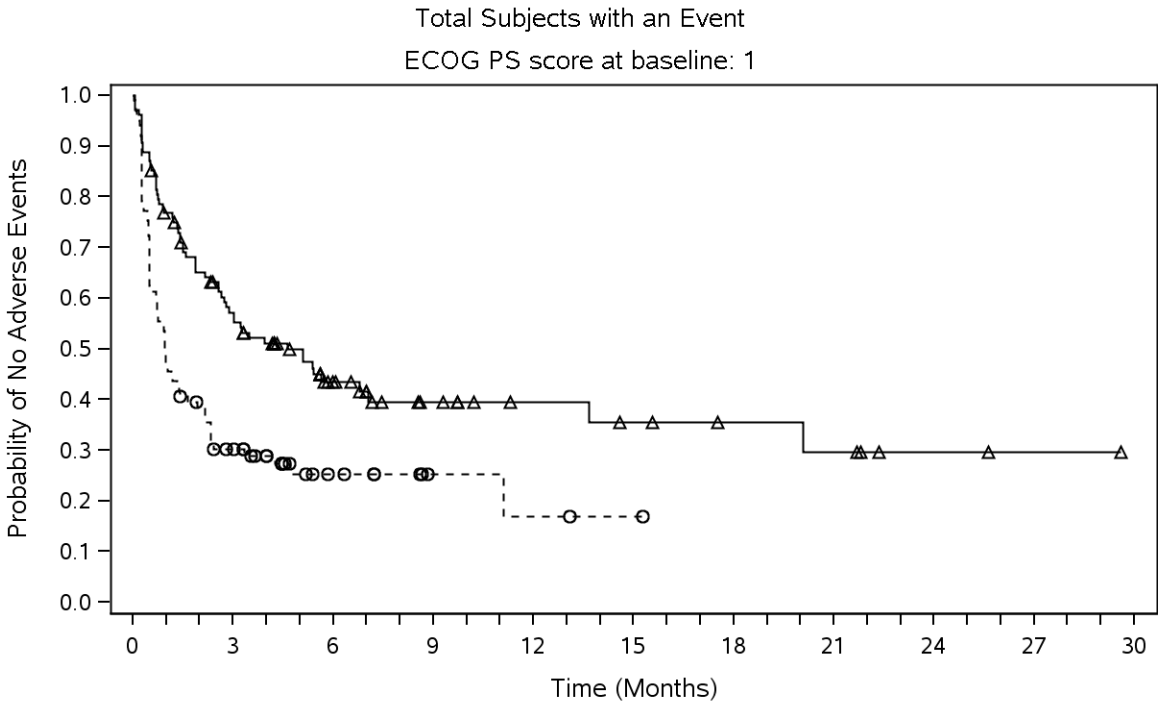
--○-- Control Group Total (events: 85/107), median and 95% CI: 0.49 (0.49, 0.69)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.27 (0.18, 0.39)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 7 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	108	57	26	15	10	8	6	5	2	1	0
Control Group Total	101	27	9	3	2	1	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 61/108), median and 95% CI: 4.63 (2.73, 7.06)

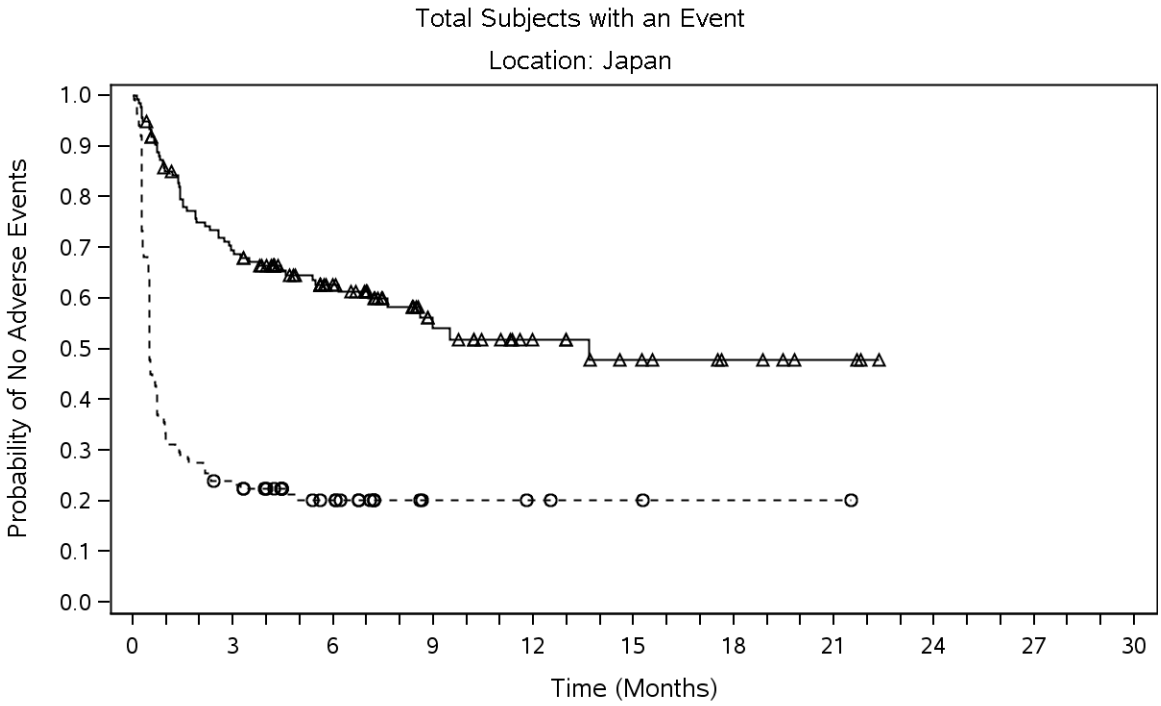
--○-- Control Group Total (events: 74/101), median and 95% CI: 0.95 (0.72, 1.41)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.50 (0.36, 0.71)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 8 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	90	52	25	15	10	6	3	0	0	0
Control Group Total	138	32	15	4	3	2	1	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 55/135), median and 95% CI: 13.67 (7.62, N.A.)

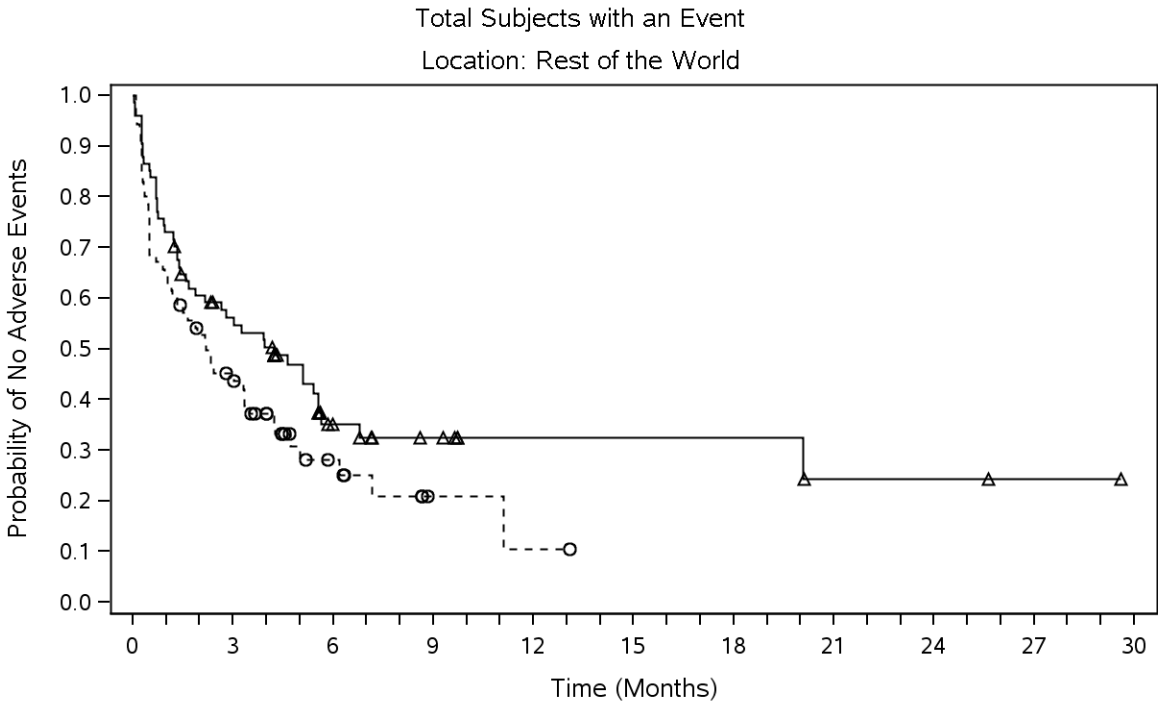
--○-- Control Group Total (events: 109/138), median and 95% CI: 0.49 (0.49, 0.69)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.26 (0.19, 0.37)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 9 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	38	13	8	4	4	4	2	2	1	0
Control Group Total	70	29	9	2	1	0	0	0	0	0	0

Nivolumab (events: 46/74), median and 95% CI: 4.24 (1.68, 5.55)

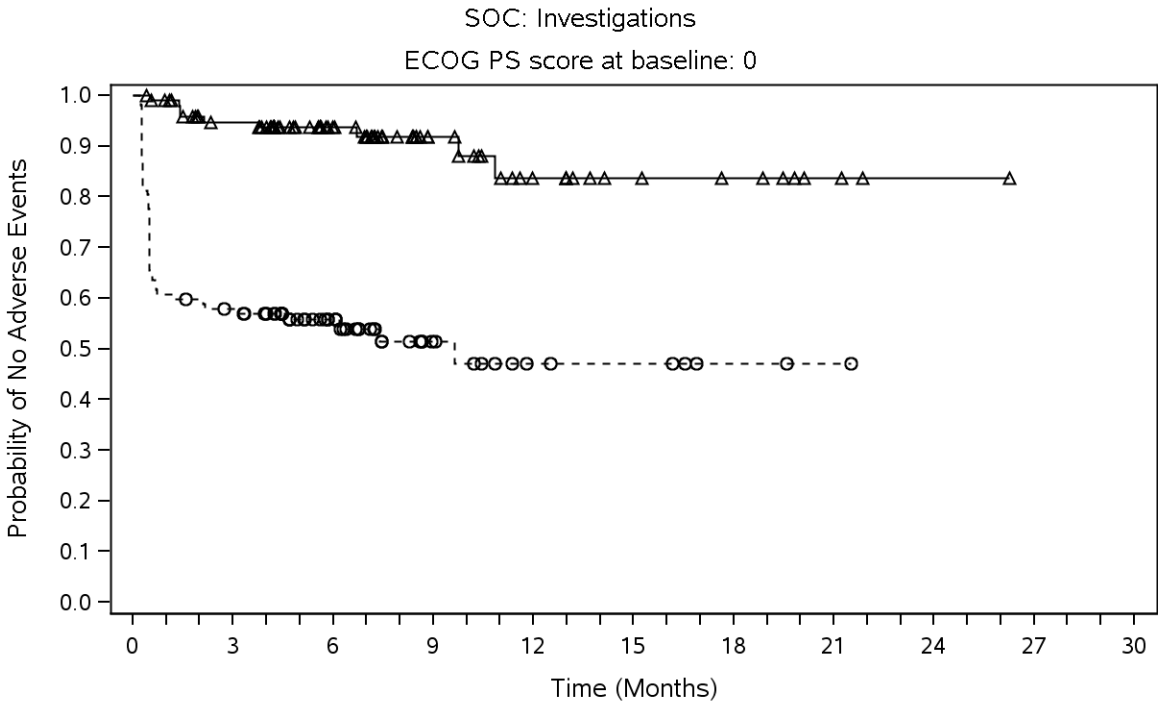
Control Group Total (events: 50/70), median and 95% CI: 2.20 (1.15, 3.48)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.69 (0.46, 1.03)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 10 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	101	85	51	26	15	9	7	3	1	0	0
Control Group Total	107	60	34	13	6	5	2	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 9/101), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

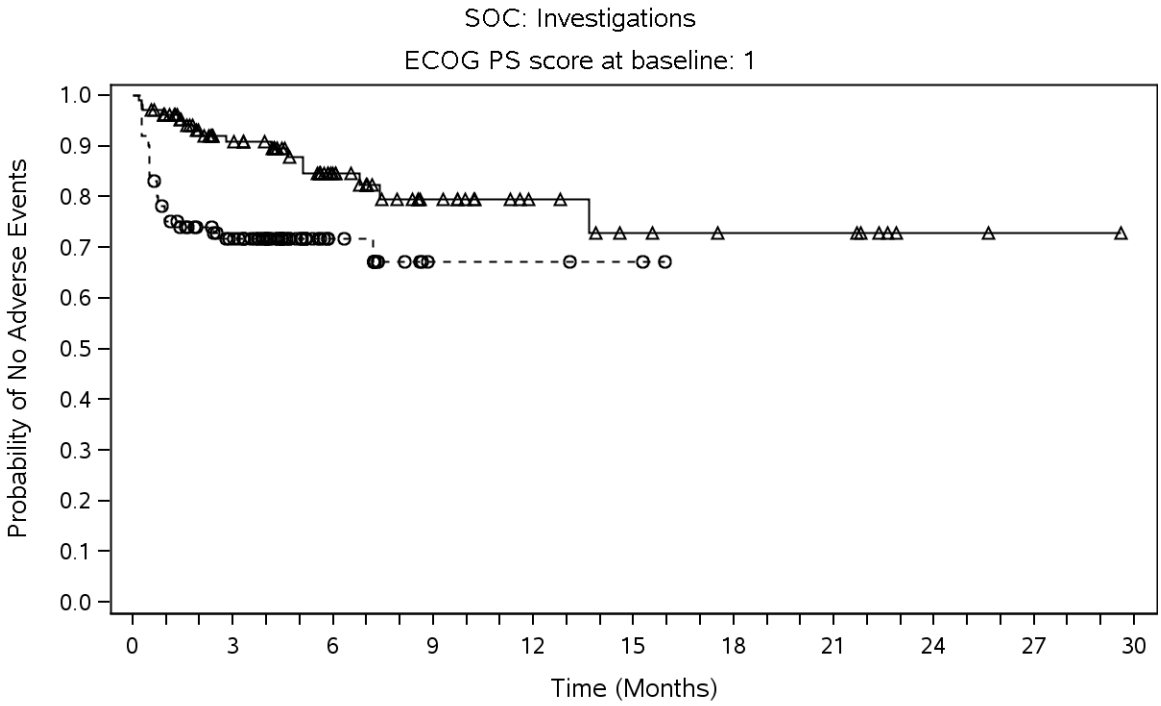
--○-- Control Group Total (events: 50/107), median and 95% CI: 9.63 (1.28, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.14 (0.07, 0.28)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 11 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	108	76	39	22	13	9	7	7	2	1	0
Control Group Total	101	59	17	3	3	2	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 16/108), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

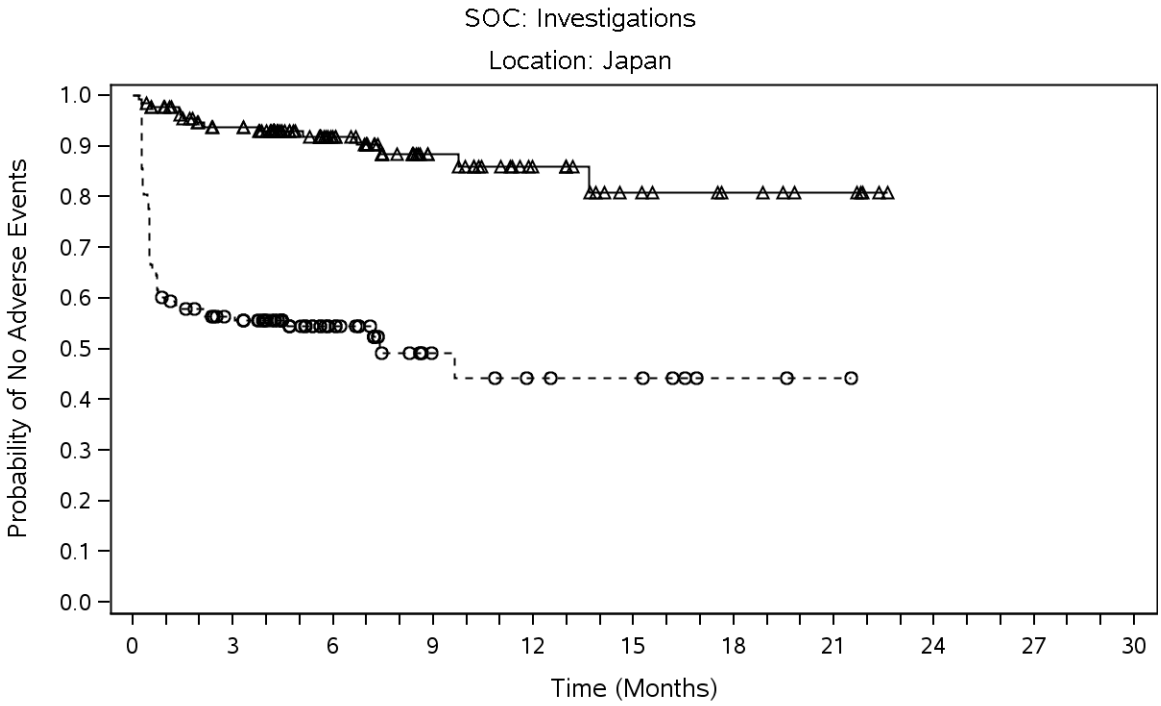
--○-- Control Group Total (events: 29/101), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.40 (0.22, 0.75)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 12 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	112	65	34	21	12	8	5	0	0	0
Control Group Total	138	70	33	10	7	6	2	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 14/135), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

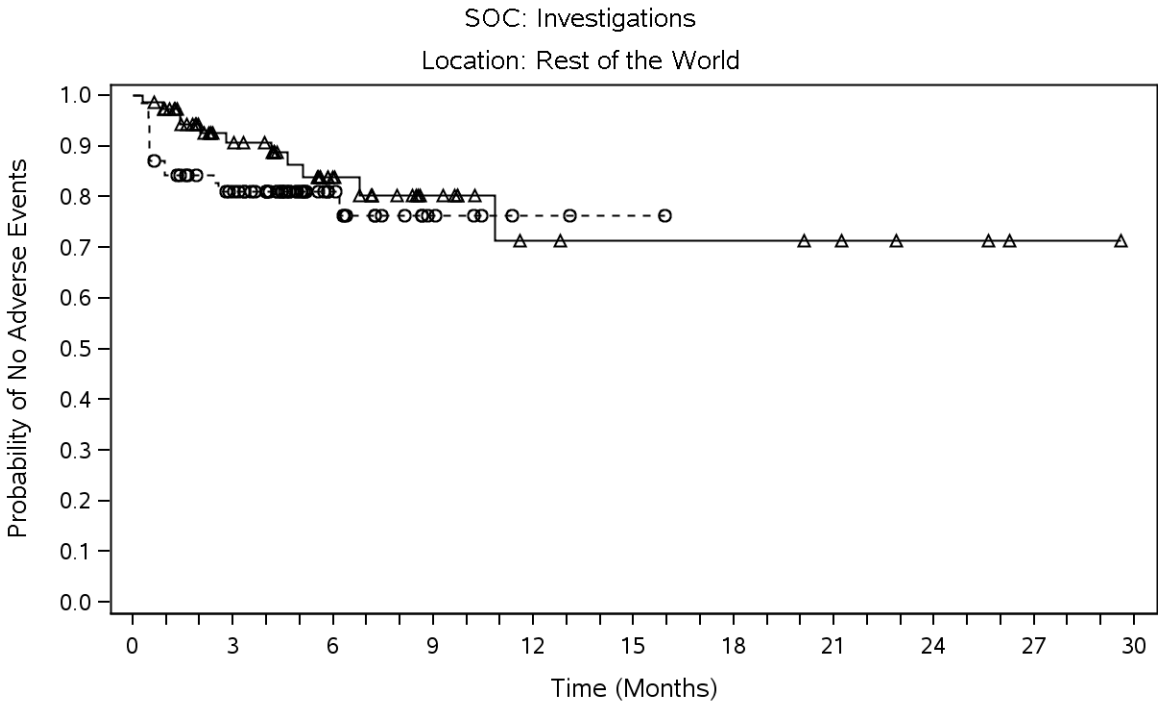
--○-- Control Group Total (events: 65/138), median and 95% CI: 7.39 (1.28, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.15 (0.09, 0.28)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 13 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	49	25	14	7	6	6	5	3	1	0
Control Group Total	70	49	18	6	2	1	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 11/74), median and 95% CI: N.A. (10.84, N.A.)

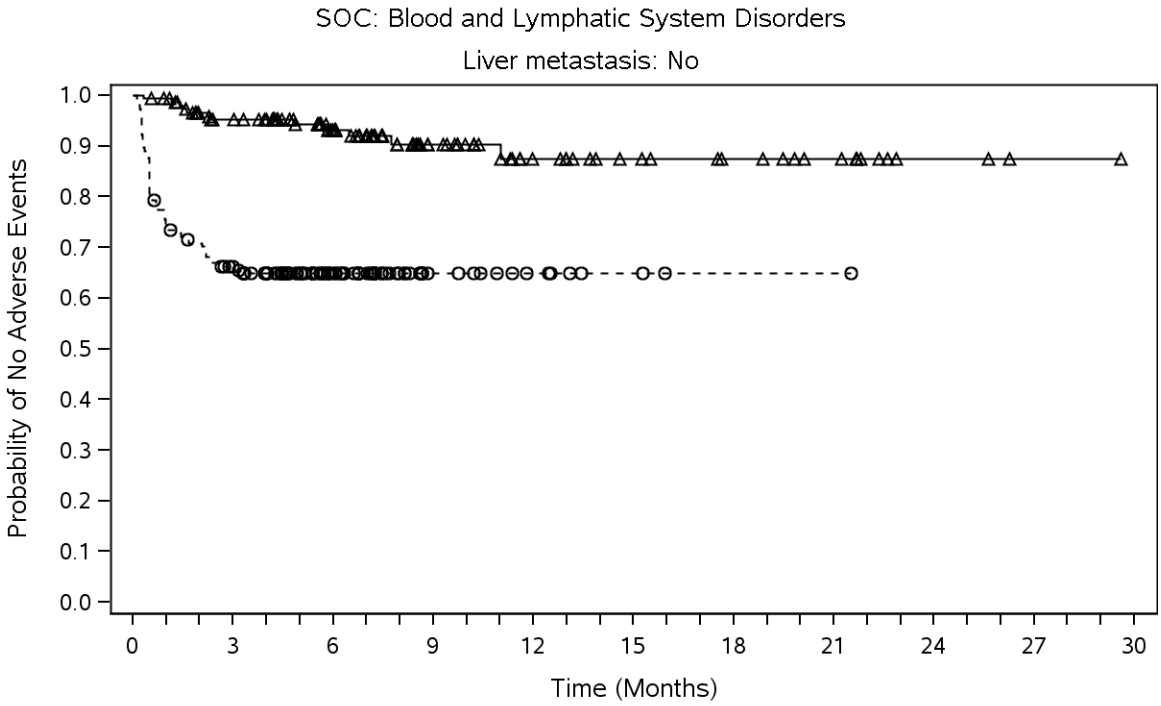
--○-- Control Group Total (events: 14/70), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.66 (0.30, 1.46)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 14 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	152	131	81	42	25	18	14	10	3	1	0
Control Group Total	155	96	48	13	7	3	1	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 12/152), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

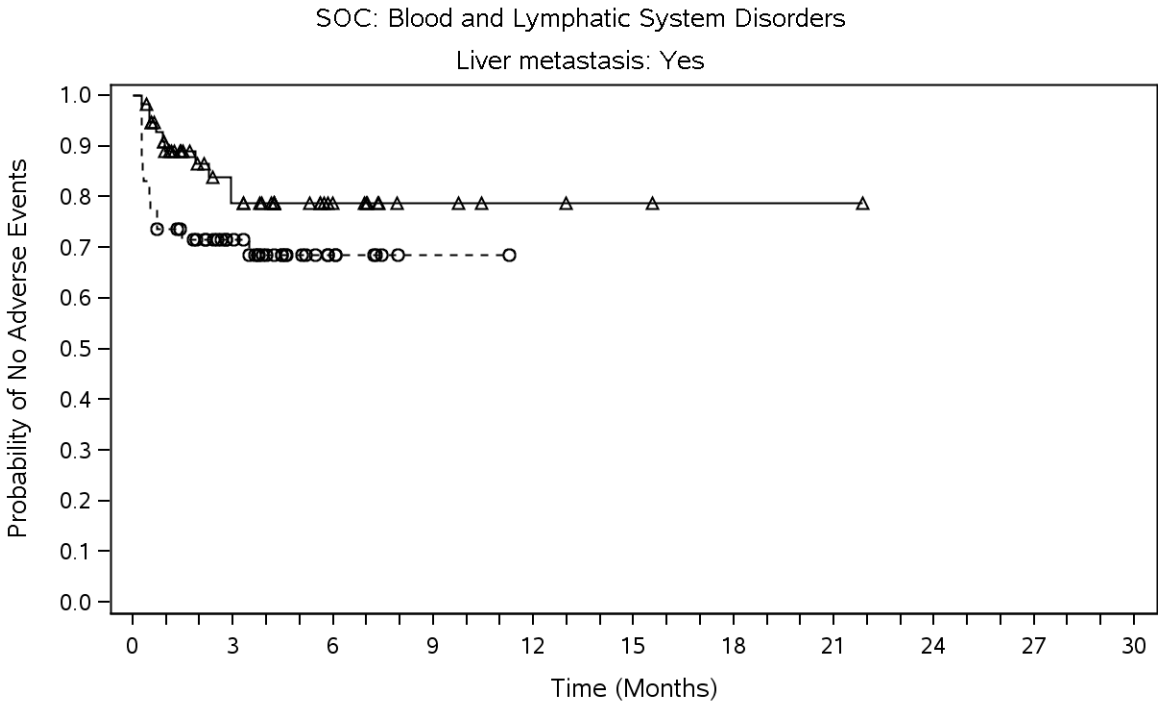
--○-- Control Group Total (events: 54/155), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.18 (0.10, 0.33)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 15 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	57	30	11	5	3	2	1	1	0	0	0
Control Group Total	53	26	7	1	0	0	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 10/57), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

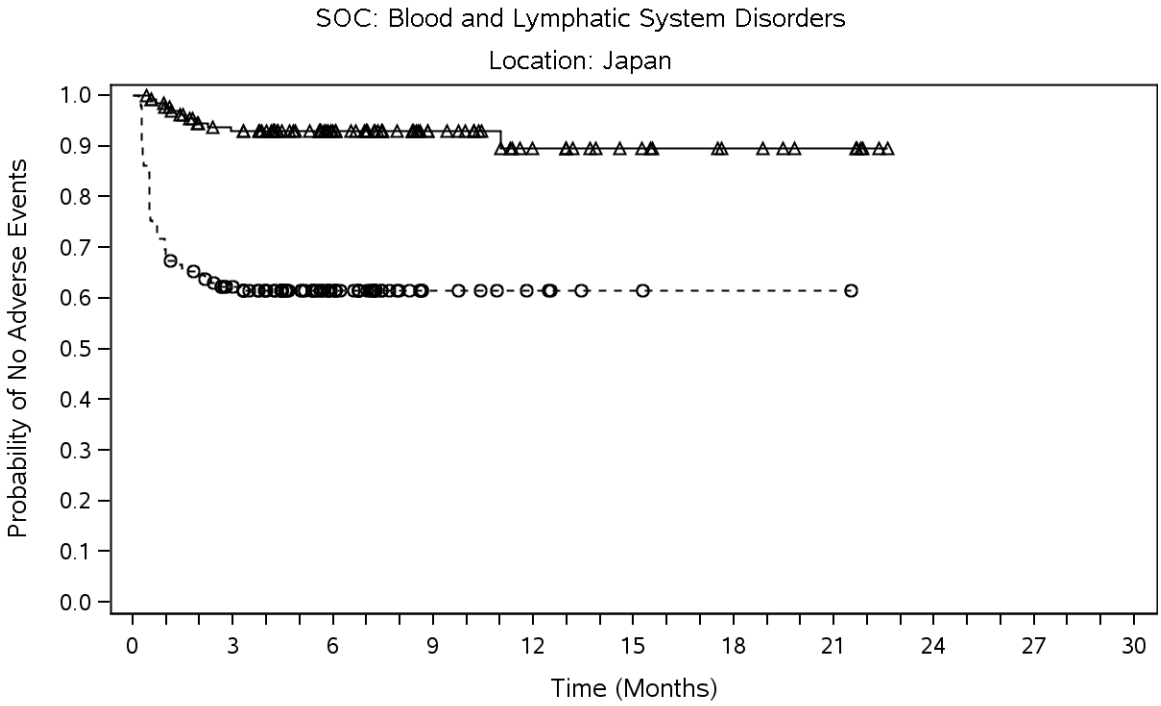
--○-- Control Group Total (events: 16/53), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.53 (0.24, 1.16)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 16 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	135	112	66	35	21	14	9	6	0	0	0
Control Group Total	138	77	38	9	5	2	1	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 10/135), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

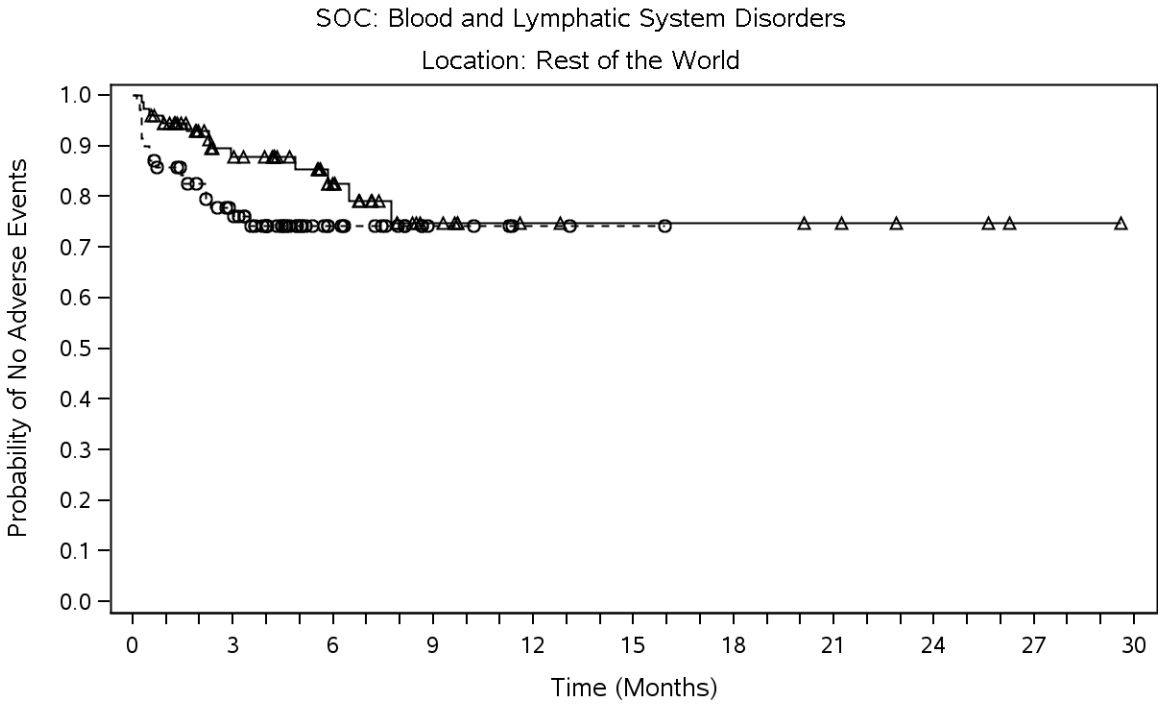
--○-- Control Group Total (events: 53/138), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.15 (0.08, 0.30)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

Protocol: CA209473 Page 17 of 17

Figure 106.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - by Significant SOC/PT - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	74	49	26	12	7	6	6	5	3	1	0
Control Group Total	70	45	17	5	2	1	0	0	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 12/74), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

--○-- Control Group Total (events: 17/70), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI: 0.60 (0.29, 1.26)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsoc-ebr2001.sas 27MAY2020:08:45:17

2.3 Spezifische Verträglichkeit

2.3.1 Spezifische UE

2.3.1.1 Zeitadjustierte Auswertung zu spezifischen UE

Protocol: CA209473 Page 1 of 6

Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH ANY SELECT AE	209	123(58.9)	86(41.1)	3.88 (2.20, 5.65)	208	103(49.5)	105(50.5)	5.32 (2.14, N.A.)	1.11 (0.85, 1.45)	0.4295
SELECT AES BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	209	28(13.4)	181(86.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	5(2.4)	203(97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	5.13 (1.97, 13.36)	0.0002
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	209	43(20.6)	166(79.4)	N.A. (19.58, N.A.)	208	38(18.3)	170(81.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.06 (0.68, 1.65)	0.7883
PATIENTS WITH HEPATIC AES	209	27(12.9)	182(87.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	14(6.7)	194(93.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.78 (0.93, 3.41)	0.0750
PATIENTS WITH PULMONARY AES	209	20(9.6)	189(90.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	12(5.8)	196(94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.71 (0.83, 3.50)	0.1388
PATIENTS WITH RENAL AES	209	10(4.8)	199(95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	3(1.4)	205(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.35 (0.92, 12.19)	0.0521

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:11

Protocol: CA209473 Page 2 of 6

Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH SKIN AES	209	63(30.1)	146(69.9)	21.42 (10.68, N.A.)	208	61(29.3)	147(70.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.91 (0.64, 1.30)	0.6195
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	209	3(1.4)	206(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	2(1.0)	206(99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.51 (0.25, 9.02)	0.6511
PATIENTS WITH SELECT AES CTCAE GRADES 1-2	209	114(54.5)	95(45.5)	4.63 (3.02, 5.85)	208	98(47.1)	110(52.9)	7.49 (2.79, N.A.)	1.07 (0.82, 1.41)	0.6105
SELECT AES CTCAE GRADES 1-2 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	209	28(13.4)	181(86.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	4(1.9)	204(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	6.42 (2.24, 18.39)	<0.0001
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	209	38(18.2)	171(81.8)	N.A. (19.58, N.A.)	208	35(16.8)	173(83.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.02 (0.65, 1.63)	0.9166

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:11

Protocol: CA209473 Page 3 of 6

Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH HEPATIC AES	209	22(10.5)	187(89.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	12(5.8)	196(94.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.69 (0.83, 3.42)	0.1418
PATIENTS WITH PULMONARY AES	209	15(7.2)	194(92.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	7(3.4)	201(96.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.19 (0.89, 5.38)	0.0798
PATIENTS WITH RENAL AES	209	9(4.3)	200(95.7)	N.A. (N.A., N.A.)	208	3(1.4)	205(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.02 (0.82, 11.21)	0.0818
PATIENTS WITH SKIN AES	209	60(28.7)	149(71.3)	21.42 (11.27, N.A.)	208	61(29.3)	147(70.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.86 (0.60, 1.24)	0.4235
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	209	2(1.0)	207(99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	2(1.0)	206(99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.01 (0.14, 7.14)	0.9956
PATIENTS WITH SELECT AES CTCAE GRADES >=3	209	25(12.0)	184(88.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	17(8.2)	191(91.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.39 (0.75, 2.58)	0.2958

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:11

Protocol: CA209473 Page 4 of 6

Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
SELECT AES CTCAE GRADES >=3 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	1(0.5)	207(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3243
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	209	5(2.4)	204(97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	4(1.9)	204(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.07 (0.28, 4.05)	0.9249
PATIENTS WITH HEPATIC AES	209	10(4.8)	199(95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	6(2.9)	202(97.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.55 (0.56, 4.28)	0.3942
PATIENTS WITH PULMONARY AES	209	5(2.4)	204(97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	5(2.4)	203(97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.02 (0.29, 3.51)	0.9791
PATIENTS WITH RENAL AES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3340
PATIENTS WITH SKIN AES	209	4(1.9)	205(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	2(1.0)	206(99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.82 (0.33, 10.04)	0.4840

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:11

Protocol: CA209473 Page 5 of 6

Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3173
PATIENTS WITH SERIOUS SELECT AES	209	22(10.5)	187(89.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	10(4.8)	198(95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.17 (1.02, 4.59)	0.0387
SERIOUS SELECT AES BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										
PATIENTS WITH ENDOCRINE AES	209	2(1.0)	207(99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.1883
PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL AES	209	4(1.9)	205(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	3(1.4)	205(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.10 (0.24, 5.04)	0.9038
PATIENTS WITH HEPATIC AES	209	2(1.0)	207(99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.1963

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:11

Protocol: CA209473 Page 6 of 6

Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH PULMONARY AES	209	10(4.8)	199(95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	6(2.9)	202(97.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.73 (0.63, 4.77)	0.2831
PATIENTS WITH RENAL AES	209	2(1.0)	207(99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	1(0.5)	207(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.13 (0.19, 23.63)	0.5278
PATIENTS WITH SKIN AES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3393
PATIENTS WITH HYPERSENSITIVITY/ INFUSION REACTIONS AES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3173

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:11

2.3.1.2 Subgruppenanalysen zu spezifischen UE

Protocol: CA209473 Page 1 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY SELECT ADVERSE EVENT

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	123 (58.9)	3.88 (2.20, 5.65)	208	103 (49.5)	5.32 (2.14, N.A.)	1.12 (0.86, 1.46) 0.3855	
AGE CATEGORY I								0.7658
<65	112	70 (62.5)	3.06 (1.71, 5.42)	85	45 (52.9)	3.61 (1.35, N.A.)	1.14 (0.78, 1.66) 0.4938	
>=65	97	53 (54.6)	5.09 (2.33, 7.62)	123	58 (47.2)	N.A. (1.91, N.A.)	1.05 (0.72, 1.52) 0.7932	
AGE CATEGORY II								0.9226
<65	112	70 (62.5)	3.06 (1.71, 5.42)	85	45 (52.9)	3.61 (1.35, N.A.)	1.14 (0.78, 1.66) 0.4938	
65-<75	83	46 (55.4)	4.63 (2.10, 7.13)	95	46 (48.4)	N.A. (1.61, N.A.)	1.06 (0.70, 1.59) 0.7795	
>=75	14	7 (50.0)	9.23 (0.72, 9.92)	28	12 (42.9)	N.A. (1.08, N.A.)	0.75 (0.26, 2.12) 0.5938	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 2 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY SELECT ADVERSE EVENT

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.5548
MALE	178	106 (59.6)	3.65 (2.00, 5.55)	184	94 (51.1)	4.60 (2.10, N.A.)	1.10 (0.83, 1.45) 0.5118	
FEMALE	31	17 (54.8)	7.13 (1.58, 9.92)	24	9 (37.5)	N.A. (0.36, N.A.)	1.45 (0.64, 3.25) 0.3599	
RACE								0.3361
ASIAN	200	120 (60.0)	3.71 (2.10, 5.55)	200	99 (49.5)	5.32 (2.14, N.A.)	1.15 (0.88, 1.50) 0.2963	
WHITE	9	3 (33.3)	N.A. (0.10, N.A.)	8	4 (50.0)	N.A. (0.20, N.A.)	0.61 (0.14, 2.74) 0.5145	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.3949
0	101	56 (55.4)	4.50 (1.91, 7.62)	107	54 (50.5)	7.49 (1.61, N.A.)	0.99 (0.68, 1.44) 0.9859	
1	108	67 (62.0)	3.06 (1.77, 5.78)	101	49 (48.5)	5.32 (1.91, N.A.)	1.24 (0.85, 1.79) 0.2561	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 3 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY SELECT ADVERSE EVENT

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9221
CERVICAL ESOPHAGUS	5	5 (100.0)	2.20 (0.26, 5.78)	7	4 (57.1)	1.77 (0.10, N.A.)	1.11 (0.28, 4.45) 0.8854	
THORACIC ESOPHAGUS	84	45 (53.6)	5.42 (1.41, 8.08)	93	38 (40.9)	N.A. (4.60, N.A.)	1.38 (0.90, 2.13) 0.1391	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.4073
<=1	85	49 (57.6)	5.55 (2.79, 7.20)	86	44 (51.2)	3.61 (1.02, N.A.)	0.98 (0.65, 1.48) 0.9558	
>=2	124	74 (59.7)	2.33 (1.71, 5.19)	121	59 (48.8)	5.32 (1.81, N.A.)	1.22 (0.86, 1.72) 0.2578	
LYMPH NODE METASTASIS								0.1400
NO	51	26 (51.0)	6.47 (2.00, N.A.)	45	24 (53.3)	2.89 (0.49, N.A.)	0.75 (0.43, 1.32) 0.3257	
YES	158	97 (61.4)	3.02 (1.87, 5.42)	163	79 (48.5)	7.49 (2.14, N.A.)	1.25 (0.93, 1.69) 0.1308	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 4 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY SELECT ADVERSE EVENT

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.9370
NO	152	90 (59.2)	3.91 (2.56, 5.85)	155	75 (48.4)	7.49 (2.27, N.A.)	1.13 (0.83, 1.54) 0.4194	
YES	57	33 (57.9)	1.81 (1.25, 7.13)	53	28 (52.8)	2.23 (0.95, N.A.)	1.10 (0.67, 1.82) 0.7039	
LUNG METASTASIS								0.4907
NO	111	67 (60.4)	3.06 (1.81, 5.55)	117	56 (47.9)	N.A. (1.77, N.A.)	1.22 (0.85, 1.74) 0.2658	
YES	98	56 (57.1)	3.88 (2.00, 7.62)	91	47 (51.6)	5.32 (1.81, N.A.)	0.99 (0.67, 1.46) 0.9626	
BONE METASTASIS								0.6313
NO	187	111 (59.4)	3.88 (2.07, 5.65)	183	91 (49.7)	7.49 (2.14, N.A.)	1.15 (0.87, 1.51) 0.3259	
YES	22	12 (54.5)	3.71 (1.87, 9.92)	25	12 (48.0)	N.A. (0.39, N.A.)	0.90 (0.40, 2.05) 0.8138	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 5 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY SELECT ADVERSE EVENT

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.6444
NO	38	22 (57.9)	5.09 (1.64, N.A.)	50	26 (52.0)	3.61 (1.18, N.A.)	0.99 (0.56, 1.75) 0.9791	
YES	171	101 (59.1)	3.65 (2.07, 5.65)	158	77 (48.7)	7.49 (2.10, N.A.)	1.15 (0.85, 1.55) 0.3499	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.4323
NO	99	56 (56.6)	3.88 (1.87, 7.62)	114	52 (45.6)	7.49 (2.79, N.A.)	1.22 (0.83, 1.78) 0.3023	
YES	110	67 (60.9)	3.71 (1.91, 5.78)	94	51 (54.3)	1.81 (0.92, N.A.)	1.00 (0.69, 1.44) 0.9919	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.6818
NO	57	33 (57.9)	4.63 (1.25, 7.20)	66	35 (53.0)	2.79 (1.18, N.A.)	1.03 (0.64, 1.66) 0.8809	
YES	152	90 (59.2)	3.65 (2.07, 5.78)	142	68 (47.9)	7.49 (2.14, N.A.)	1.17 (0.85, 1.60) 0.3353	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 6 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY SELECT ADVERSE EVENT

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.1603
NEVER	30	18 (60.0)	2.10 (1.41, 7.20)	31	12 (38.7)	7.85 (1.81, N.A.)	1.61 (0.77, 3.34) 0.1984	
FORMER	158	90 (57.0)	4.50 (2.33, 5.78)	147	79 (53.7)	2.56 (1.28, N.A.)	0.96 (0.71, 1.30) 0.8071	
CURRENT	21	15 (71.4)	3.06 (0.95, 6.47)	30	12 (40.0)	7.49 (2.10, N.A.)	1.93 (0.90, 4.14) 0.0882	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.5218
>=1%	101	56 (55.4)	4.07 (2.00, 7.13)	101	45 (44.6)	N.A. (2.10, N.A.)	1.23 (0.83, 1.82) 0.3040	
<1% OR INDETERMINATE	108	67 (62.0)	3.65 (1.87, 5.42)	107	58 (54.2)	2.63 (1.28, 7.85)	1.02 (0.72, 1.45) 0.9120	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.5847
>=1%	101	56 (55.4)	4.07 (2.00, 7.13)	102	46 (45.1)	N.A. (2.10, N.A.)	1.21 (0.82, 1.78) 0.3373	
<1%	108	67 (62.0)	3.65 (1.87, 5.42)	106	57 (53.8)	2.89 (1.61, N.A.)	1.03 (0.72, 1.47) 0.8627	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 7 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY SELECT ADVERSE EVENT

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.4423
>=5%	74	42 (56.8)	3.42 (1.58, 7.13)	72	32 (44.4)	N.A. (2.10, N.A.)	1.29 (0.82, 2.05) 0.2725	
<5%	135	81 (60.0)	3.88 (1.91, 5.65)	136	71 (52.2)	2.92 (1.64, N.A.)	1.02 (0.74, 1.41) 0.8614	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.7960
>=10%	64	37 (57.8)	3.42 (1.77, 6.47)	57	26 (45.6)	N.A. (1.08, N.A.)	1.18 (0.71, 1.95) 0.5133	
<10%	145	86 (59.3)	3.88 (1.91, 5.65)	151	77 (51.0)	5.32 (1.91, N.A.)	1.09 (0.80, 1.48) 0.5849	
LOCATION								0.9794
JAPAN	135	79 (58.5)	4.50 (2.20, 6.47)	138	67 (48.6)	7.85 (2.10, N.A.)	1.11 (0.80, 1.54) 0.5019	
REST OF THE WORLD	74	44 (59.5)	3.02 (1.25, 5.78)	70	36 (51.4)	5.32 (1.08, N.A.)	1.12 (0.72, 1.74) 0.6034	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 8 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY SELECT ADVERSE EVENT

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.7082
PACLITAXEL	131	80 (61.1)	3.71 (1.87, 5.55)	143	74 (51.7)	3.61 (2.14, N.A.)	1.16 (0.85, 1.59) 0.3499	
DOCETAXEL	78	43 (55.1)	3.88 (1.87, 7.13)	65	29 (44.6)	N.A. (1.02, N.A.)	1.05 (0.65, 1.68) 0.8321	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.4874
NO	107	62 (57.9)	3.65 (2.10, 6.87)	119	55 (46.2)	7.49 (2.79, N.A.)	1.21 (0.84, 1.74) 0.3101	
YES	102	61 (59.8)	3.91 (1.87, 5.85)	89	48 (53.9)	2.14 (0.82, N.A.)	1.00 (0.69, 1.47) 0.9610	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 9 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ENDOCRINE ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	28 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	5 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.42 (2.09, 14.07) 0.0001	
AGE CATEGORY I								0.3658
<65	112	15 (13.4)	N.A. (14.09, N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	11.12 (1.47, 84.35) 0.0034	
>=65	97	13 (13.4)	N.A. (13.83, N.A.)	123	4 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	3.87 (1.25, 11.92) 0.0114	
AGE CATEGORY II								0.5766
<65	112	15 (13.4)	N.A. (14.09, N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	11.12 (1.47, 84.35) 0.0034	
65-<75	83	9 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	95	2 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	5.33 (1.15, 24.70) 0.0168	
>=75	14	4 (28.6)	13.83 (5.78, N.A.)	28	2 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.47 (0.41, 14.89) 0.3075	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 10 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ENDOCRINE ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.9882
MALE	178	24 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	184	5 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	4.85 (1.85, 12.74) 0.0004	
FEMALE	31	4 (12.9)	N.A. (13.83, N.A.)	24	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1205	
RACE								0.9903
ASIAN	200	27 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	5 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.21 (2.00, 13.57) 0.0002	
WHITE	9	1 (11.1)	N.A. (0.92, N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3458	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.8905
0	101	14 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	5.15 (1.48, 17.94) 0.0041	
1	108	14 (13.0)	N.A. (14.09, N.A.)	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	5.83 (1.31, 25.82) 0.0087	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 11 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ENDOCRINE ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9935
CERVICAL ESOPHAGUS	5	3 (60.0)	5.78 (2.79, 14.09)	7	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0629	
THORACIC ESOPHAGUS	84	9 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	93	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.09 (1.10, 23.59) 0.0207	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.2953
<=1	85	13 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	86	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	12.67 (1.65, 97.24) 0.0017	
>=2	124	15 (12.1)	N.A. (13.83, N.A.)	121	4 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	3.55 (1.17, 10.75) 0.0168	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9892
NO	51	8 (15.7)	14.09 (9.69, N.A.)	45	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0089	
YES	158	20 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	163	5 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.11 (1.54, 10.98) 0.0023	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 12 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ENDOCRINE ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.7814
NO	152	21 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	155	4 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	5.12 (1.75, 14.95) 0.0009	
YES	57	7 (12.3)	N.A. (8.08, N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.49 (0.79, 53.27) 0.0460	
LUNG METASTASIS								0.1383
NO	111	16 (14.4)	N.A. (N.A., N.A.)	117	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	16.37 (2.17, >99.99) 0.0002	
YES	98	12 (12.2)	N.A. (13.83, N.A.)	91	4 (4.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.64 (0.85, 8.24) 0.0822	
BONE METASTASIS								0.9889
NO	187	25 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	183	5 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	4.89 (1.87, 12.80) 0.0004	
YES	22	3 (13.6)	13.83 (N.A., N.A.)	25	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0893	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 13 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ENDOCRINE ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.6033
NO	38	6 (15.8)	N.A. (14.09, N.A.)	50	2 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.63 (0.73, 18.06) 0.0916	
YES	171	22 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	158	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.49 (1.93, 21.77) 0.0005	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.2267
NO	99	12 (12.1)	N.A. (14.09, N.A.)	114	4 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.13 (1.00, 9.78) 0.0383	
YES	110	16 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	94	1 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	14.36 (1.90, >99.99) 0.0006	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9877
NO	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	66	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0086	
YES	152	22 (14.5)	N.A. (14.09, N.A.)	142	5 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.97 (1.50, 10.53) 0.0028	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 14 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ENDOCRINE ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.9742
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3173	
FORMER	158	22 (13.9)	N.A. (14.09, N.A.)	147	4 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	5.28 (1.82, 15.36) 0.0006	
CURRENT	21	5 (23.8)	9.69 (6.47, N.A.)	30	1 (3.3)	N.A. (7.49, N.A.)	5.91 (0.69, 50.68) 0.0655	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.8279
>=1%	101	13 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.46 (1.45, 28.71) 0.0049	
<1% OR INDETERMINATE	108	15 (13.9)	N.A. (13.83, N.A.)	107	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.66 (1.34, 16.17) 0.0077	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.8024
>=1%	101	13 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.55 (1.47, 29.11) 0.0045	
<1%	108	15 (13.9)	N.A. (13.83, N.A.)	106	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.57 (1.32, 15.86) 0.0087	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 15 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ENDOCRINE ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.7634
>=5%	74	8 (10.8)	N.A. (14.09, N.A.)	72	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.01 (0.87, 56.59) 0.0337	
<5%	135	20 (14.8)	N.A. (13.83, N.A.)	136	4 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.93 (1.68, 14.47) 0.0013	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9989
>=10%	64	7 (10.9)	N.A. (14.09, N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	5.23 (0.63, 43.16) 0.0871	
<10%	145	21 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	151	4 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	5.43 (1.86, 15.86) 0.0005	
LOCATION								0.6957
JAPAN	135	20 (14.8)	N.A. (14.09, N.A.)	138	4 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.79 (1.63, 14.05) 0.0017	
REST OF THE WORLD	74	8 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.95 (0.99, 63.64) 0.0202	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 16 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ENDOCRINE ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9875
PACLITAXEL	131	18 (13.7)	N.A. (N.A., N.A.)	143	5 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.60 (1.33, 9.77) 0.0072	
DOCETAXEL	78	10 (12.8)	N.A. (N.A., N.A.)	65	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0035	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.2413
NO	107	13 (12.1)	N.A. (14.09, N.A.)	119	4 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	3.24 (1.05, 10.02) 0.0307	
YES	102	15 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	89	1 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	13.87 (1.83, >99.99) 0.0008	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 17 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	43 (20.6)	N.A. (19.58, N.A.)	208	38 (18.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.06 (0.68, 1.64) 0.7895	
AGE CATEGORY I								0.2776
<65	112	26 (23.2)	N.A. (N.A., N.A.)	85	14 (16.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.40 (0.73, 2.68) 0.3061	
>=65	97	17 (17.5)	N.A. (19.58, N.A.)	123	24 (19.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.79 (0.42, 1.48) 0.4578	
AGE CATEGORY II								0.5724
<65	112	26 (23.2)	N.A. (N.A., N.A.)	85	14 (16.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.40 (0.73, 2.68) 0.3061	
65-<75	83	14 (16.9)	N.A. (11.37, N.A.)	95	18 (18.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.84 (0.42, 1.69) 0.6260	
>=75	14	3 (21.4)	19.58 (3.38, 19.58)	28	6 (21.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.60 (0.12, 2.99) 0.5318	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 18 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.8723
MALE	178	38 (21.3)	N.A. (N.A., N.A.)	184	35 (19.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.07 (0.68, 1.70) 0.7658	
FEMALE	31	5 (16.1)	19.58 (7.20, N.A.)	24	3 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.03 (0.23, 4.62) 0.9667	
RACE								0.8751
ASIAN	200	41 (20.5)	N.A. (19.58, N.A.)	200	36 (18.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.07 (0.68, 1.67) 0.7746	
WHITE	9	2 (22.2)	N.A. (0.10, N.A.)	8	2 (25.0)	N.A. (0.20, N.A.)	0.98 (0.14, 6.95) 0.9806	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.8444
0	101	18 (17.8)	N.A. (N.A., N.A.)	107	18 (16.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.98 (0.51, 1.89) 0.9562	
1	108	25 (23.1)	N.A. (19.58, N.A.)	101	20 (19.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.10 (0.61, 1.99) 0.7453	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 19 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.7424
CERVICAL ESOPHAGUS	5	2 (40.0)	N.A. (3.38, N.A.)	7	2 (28.6)	N.A. (0.20, N.A.)	0.87 (0.12, 6.42) 0.8877	
THORACIC ESOPHAGUS	84	18 (21.4)	N.A. (N.A., N.A.)	93	16 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.33 (0.68, 2.62) 0.4007	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.0401**
<=1	85	13 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	86	19 (22.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.60 (0.29, 1.21) 0.1498	
>=2	124	30 (24.2)	N.A. (19.58, N.A.)	121	19 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.54 (0.87, 2.75) 0.1360	
LYMPH NODE METASTASIS								0.1909
NO	51	8 (15.7)	N.A. (10.02, N.A.)	45	10 (22.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.63 (0.25, 1.59) 0.3250	
YES	158	35 (22.2)	N.A. (19.58, N.A.)	163	28 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.24 (0.75, 2.05) 0.3916	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 20 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.1135
NO	152	27 (17.8)	N.A. (19.58, N.A.)	155	29 (18.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.84 (0.49, 1.42) 0.5108	
YES	57	16 (28.1)	N.A. (7.13, N.A.)	53	9 (17.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.91 (0.84, 4.34) 0.1145	
LUNG METASTASIS								0.1041
NO	111	25 (22.5)	N.A. (N.A., N.A.)	117	17 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.54 (0.83, 2.85) 0.1701	
YES	98	18 (18.4)	N.A. (19.58, N.A.)	91	21 (23.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.71 (0.38, 1.33) 0.2850	
BONE METASTASIS								0.4424
NO	187	37 (19.8)	N.A. (N.A., N.A.)	183	34 (18.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.01 (0.63, 1.61) 0.9620	
YES	22	6 (27.3)	19.58 (3.88, 19.58)	25	4 (16.0)	N.A. (6.83, N.A.)	1.74 (0.49, 6.16) 0.3878	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 21 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.8344
NO	38	7 (18.4)	N.A. (10.02, N.A.)	50	9 (18.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.00 (0.37, 2.69) 0.9975	
YES	171	36 (21.1)	N.A. (19.58, N.A.)	158	29 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.06 (0.65, 1.74) 0.8152	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.7492
NO	99	18 (18.2)	N.A. (N.A., N.A.)	114	20 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.04 (0.55, 1.96) 0.9072	
YES	110	25 (22.7)	19.58 (11.37, N.A.)	94	18 (19.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.07 (0.58, 1.97) 0.8264	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.7507
NO	57	13 (22.8)	N.A. (7.20, N.A.)	66	15 (22.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.99 (0.47, 2.08) 0.9726	
YES	152	30 (19.7)	N.A. (19.58, N.A.)	142	23 (16.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.13 (0.65, 1.95) 0.6627	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 22 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.1250
NEVER	30	7 (23.3)	N.A. (7.13, N.A.)	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	8.26 (1.01, 67.21) 0.0184	
FORMER	158	32 (20.3)	N.A. (19.58, N.A.)	147	33 (22.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.82 (0.51, 1.35) 0.4399	
CURRENT	21	4 (19.0)	N.A. (N.A., N.A.)	30	4 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.36 (0.34, 5.46) 0.6588	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.8972
>=1%	101	19 (18.8)	N.A. (N.A., N.A.)	101	16 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.10 (0.57, 2.15) 0.7711	
<1% OR INDETERMINATE	108	24 (22.2)	19.58 (19.58, N.A.)	107	22 (20.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.04 (0.58, 1.86) 0.8885	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.8428
>=1%	101	19 (18.8)	N.A. (N.A., N.A.)	102	16 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.12 (0.58, 2.19) 0.7285	
<1%	108	24 (22.2)	19.58 (19.58, N.A.)	106	22 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.03 (0.58, 1.83) 0.9268	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 23 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.4373
>=5%	74	15 (20.3)	N.A. (N.A., N.A.)	72	10 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.45 (0.65, 3.23) 0.3581	
<5%	135	28 (20.7)	N.A. (19.58, N.A.)	136	28 (20.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.94 (0.55, 1.58) 0.8060	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9953
>=10%	64	12 (18.8)	N.A. (N.A., N.A.)	57	9 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.11 (0.47, 2.65) 0.8037	
<10%	145	31 (21.4)	N.A. (19.58, N.A.)	151	29 (19.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.06 (0.64, 1.76) 0.8155	
LOCATION								0.1632
JAPAN	135	22 (16.3)	N.A. (19.58, N.A.)	138	25 (18.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.80 (0.45, 1.42) 0.4490	
REST OF THE WORLD	74	21 (28.4)	N.A. (7.10, N.A.)	70	13 (18.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.61 (0.81, 3.22) 0.1716	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 24 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.3873
PACLITAXEL	131	27 (20.6)	N.A. (19.58, N.A.)	143	23 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.22 (0.70, 2.14) 0.4822	
DOCETAXEL	78	16 (20.5)	N.A. (11.37, N.A.)	65	15 (23.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.79 (0.39, 1.60) 0.5147	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9277
NO	107	23 (21.5)	N.A. (N.A., N.A.)	119	22 (18.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.14 (0.63, 2.05) 0.6638	
YES	102	20 (19.6)	19.58 (19.58, N.A.)	89	16 (18.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.00 (0.52, 1.93) 0.9995	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 25 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HEPATIC ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	27 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	208	14 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.87 (0.98, 3.57) 0.0536	
AGE CATEGORY I								0.2409
<65	112	16 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	85	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.04 (1.01, 9.09) 0.0369	
>=65	97	11 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	123	10 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.32 (0.56, 3.11) 0.5264	
AGE CATEGORY II								0.4889
<65	112	16 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	85	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.04 (1.01, 9.09) 0.0369	
65-<75	83	9 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	95	7 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.52 (0.57, 4.09) 0.3988	
>=75	14	2 (14.3)	N.A. (9.92, N.A.)	28	3 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.63 (0.07, 6.06) 0.6866	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 26 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HEPATIC ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.5281
MALE	178	24 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	184	12 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.04 (1.02, 4.09) 0.0394	
FEMALE	31	3 (9.7)	N.A. (9.92, N.A.)	24	2 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.00 (0.16, 6.08) 0.9992	
RACE								0.9686
ASIAN	200	25 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	13 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.86 (0.95, 3.63) 0.0664	
WHITE	9	2 (22.2)	N.A. (0.89, N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (0.95, N.A.)	1.92 (0.17, 21.23) 0.5866	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.7068
0	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	6 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.55 (0.55, 4.37) 0.3989	
1	108	18 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	101	8 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.98 (0.86, 4.58) 0.1024	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 27 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HEPATIC ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9998
CERVICAL ESOPHAGUS	5	0	N.A. (N.A., N.A.)	7	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
THORACIC ESOPHAGUS	84	15 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	93	8 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.07 (0.88, 4.88) 0.0897	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.8517
<=1	85	9 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	86	5 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.74 (0.58, 5.20) 0.3142	
>=2	124	18 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	121	9 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.94 (0.87, 4.33) 0.0988	
LYMPH NODE METASTASIS								0.8918
NO	51	4 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	45	2 (4.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.74 (0.32, 9.48) 0.5191	
YES	158	23 (14.6)	N.A. (N.A., N.A.)	163	12 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.93 (0.96, 3.88) 0.0607	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 28 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HEPATIC ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.2629
NO	152	20 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	155	8 (5.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.40 (1.06, 5.46) 0.0310	
YES	57	7 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	53	6 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.16 (0.39, 3.45) 0.7867	
LUNG METASTASIS								0.5924
NO	111	17 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	117	8 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.19 (0.94, 5.07) 0.0614	
YES	98	10 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	91	6 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.53 (0.55, 4.21) 0.4119	
BONE METASTASIS								0.2717
NO	187	22 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	183	13 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.64 (0.82, 3.26) 0.1538	
YES	22	5 (22.7)	9.92 (5.09, 9.92)	25	1 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.27 (0.70, 55.92) 0.0640	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 29 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HEPATIC ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.0890
NO	38	7 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	50	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	9.65 (1.19, 78.42) 0.0092	
YES	171	20 (11.7)	N.A. (N.A., N.A.)	158	13 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.34 (0.66, 2.70) 0.4144	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.0860
NO	99	10 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	10 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.10 (0.46, 2.65) 0.8235	
YES	110	17 (15.5)	N.A. (N.A., N.A.)	94	4 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	3.67 (1.23, 10.92) 0.0124	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.0949
NO	57	4 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	66	6 (9.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.77 (0.22, 2.72) 0.6834	
YES	152	23 (15.1)	N.A. (N.A., N.A.)	142	8 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.62 (1.17, 5.86) 0.0150	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 30 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HEPATIC ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.7258
NEVER	30	4 (13.3)	N.A. (8.08, N.A.)	31	3 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.29 (0.29, 5.81) 0.7344	
FORMER	158	20 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	147	10 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.81 (0.84, 3.87) 0.1214	
CURRENT	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	3.90 (0.40, 37.56) 0.2049	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.5380
>=1%	101	11 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	7 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.52 (0.59, 3.92) 0.3833	
<1% OR INDETERMINATE	108	16 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	107	7 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.21 (0.91, 5.37) 0.0735	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.5677
>=1%	101	11 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	7 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.54 (0.60, 3.97) 0.3683	
<1%	108	16 (14.8)	N.A. (N.A., N.A.)	106	7 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.17 (0.89, 5.28) 0.0805	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 31 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HEPATIC ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9984
>=5%	74	8 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	72	4 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.90 (0.57, 6.30) 0.2880	
<5%	135	19 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	136	10 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.85 (0.86, 3.98) 0.1123	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.6386
>=10%	64	7 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	57	4 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.47 (0.43, 5.04) 0.5338	
<10%	145	20 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	151	10 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.03 (0.95, 4.35) 0.0617	
LOCATION								0.9256
JAPAN	135	13 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	138	7 (5.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.79 (0.71, 4.51) 0.2076	
REST OF THE WORLD	74	14 (18.9)	N.A. (N.A., N.A.)	70	7 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.95 (0.79, 4.85) 0.1405	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 32 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HEPATIC ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9773
PACLITAXEL	131	20 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	143	11 (7.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.92 (0.92, 4.00) 0.0783	
DOCETAXEL	78	7 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	65	3 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.02 (0.52, 7.81) 0.2988	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.0668
NO	107	12 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	119	11 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.16 (0.51, 2.64) 0.7169	
YES	102	15 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	89	3 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.44 (1.28, 15.37) 0.0100	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 33 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PULMONARY ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	20 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	12 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.66 (0.81, 3.40) 0.1615	
AGE CATEGORY I								0.9652
<65	112	9 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	85	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.84 (0.57, 5.96) 0.3045	
>=65	97	11 (11.3)	N.A. (N.A., N.A.)	123	8 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.63 (0.65, 4.07) 0.2931	
AGE CATEGORY II								0.9969
<65	112	9 (8.0)	N.A. (N.A., N.A.)	85	4 (4.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.84 (0.57, 5.96) 0.3045	
65-<75	83	10 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	95	7 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.58 (0.60, 4.17) 0.3523	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.89 (0.12, 30.25) 0.6473	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 34 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PULMONARY ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.7368
MALE	178	17 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	184	11 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.59 (0.74, 3.40) 0.2307	
FEMALE	31	3 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	24	1 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.36 (0.25, 22.70) 0.4437	
RACE								0.6663
ASIAN	200	19 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	11 (5.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.72 (0.82, 3.62) 0.1485	
WHITE	9	1 (11.1)	N.A. (1.58, N.A.)	8	1 (12.5)	N.A. (2.76, N.A.)	1.08 (0.07, 17.31) 0.9566	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.8260
0	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	7 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.54 (0.59, 4.06) 0.3748	
1	108	10 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	101	5 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.85 (0.63, 5.45) 0.2548	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 35 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PULMONARY ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9939
CERVICAL ESOPHAGUS	5	1 (20.0)	N.A. (0.26, N.A.)	7	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2367	
THORACIC ESOPHAGUS	84	7 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	93	4 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.06 (0.60, 7.03) 0.2395	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.6045
<=1	85	7 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	86	3 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.09 (0.54, 8.12) 0.2784	
>=2	124	13 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	121	9 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.51 (0.65, 3.54) 0.3341	
LYMPH NODE METASTASIS								0.4989
NO	51	4 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	45	1 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	3.20 (0.35, 28.91) 0.2738	
YES	158	16 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	163	11 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.54 (0.71, 3.32) 0.2705	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 36 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PULMONARY ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.5195
NO	152	17 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	155	9 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.85 (0.82, 4.16) 0.1299	
YES	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	53	3 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.05 (0.21, 5.22) 0.9496	
LUNG METASTASIS								0.9231
NO	111	10 (9.0)	N.A. (N.A., N.A.)	117	6 (5.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.69 (0.61, 4.67) 0.3069	
YES	98	10 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	91	6 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.60 (0.58, 4.42) 0.3567	
BONE METASTASIS								0.1446
NO	187	19 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	183	9 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.08 (0.94, 4.60) 0.0653	
YES	22	1 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	25	3 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.35 (0.04, 3.35) 0.3382	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 37 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PULMONARY ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.7829
NO	38	3 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	50	2 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.00 (0.33, 11.95) 0.4395	
YES	171	17 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	158	10 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.52 (0.69, 3.33) 0.2954	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.1971
NO	99	13 (13.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	6 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.59 (0.99, 6.83) 0.0450	
YES	110	7 (6.4)	N.A. (N.A., N.A.)	94	6 (6.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.96 (0.32, 2.87) 0.9354	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.2953
NO	57	4 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	66	5 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.96 (0.26, 3.58) 0.9525	
YES	152	16 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	142	7 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.13 (0.87, 5.19) 0.0889	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 38 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PULMONARY ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.6790
NEVER	30	2 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	31	3 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.69 (0.12, 4.14) 0.6849	
FORMER	158	15 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	147	9 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.55 (0.68, 3.55) 0.2969	
CURRENT	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0386	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.9922
>=1%	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	6 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.68 (0.61, 4.64) 0.3107	
<1% OR INDETERMINATE	108	10 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	107	6 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.64 (0.60, 4.54) 0.3316	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.9783
>=1%	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	6 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.70 (0.62, 4.70) 0.2983	
<1%	108	10 (9.3)	N.A. (N.A., N.A.)	106	6 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.62 (0.59, 4.48) 0.3469	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 39 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PULMONARY ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.7462
>=5%	74	8 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	72	4 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.93 (0.58, 6.41) 0.2768	
<5%	135	12 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	136	8 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.51 (0.62, 3.72) 0.3627	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.5209
>=10%	64	8 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.33 (0.62, 8.82) 0.1981	
<10%	145	12 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	151	9 (6.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.40 (0.59, 3.33) 0.4441	
LOCATION								0.7199
JAPAN	135	16 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	138	9 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.76 (0.78, 4.00) 0.1696	
REST OF THE WORLD	74	4 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	3 (4.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.37 (0.31, 6.11) 0.6820	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 40 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PULMONARY ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.7544
PACLITAXEL	131	15 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	143	10 (7.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.64 (0.74, 3.66) 0.2199	
DOCETAXEL	78	5 (6.4)	N.A. (N.A., N.A.)	65	2 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.90 (0.36, 10.02) 0.4424	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.6895
NO	107	12 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	119	7 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.92 (0.76, 4.89) 0.1618	
YES	102	8 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	89	5 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.38 (0.45, 4.23) 0.5767	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 41 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RENAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	10 (4.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	3 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	3.27 (0.90, 11.93) 0.0570	
AGE CATEGORY I								0.8863
<65	112	8 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	85	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	3.17 (0.67, 14.91) 0.1235	
>=65	97	2 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	123	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.01 (0.18, 22.88) 0.5670	
AGE CATEGORY II								0.8334
<65	112	8 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	85	2 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	3.17 (0.67, 14.91) 0.1235	
65-<75	83	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	95	1 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.15 (0.07, 18.43) 0.9200	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (9.23, N.A.)	28	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.6171	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 42 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RENAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.9997
MALE	178	10 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	184	3 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.41 (0.94, 12.43) 0.0481	
FEMALE	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	24	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
RACE								0.9997
ASIAN	200	10 (5.0)	N.A. (N.A., N.A.)	200	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.29 (0.90, 11.98) 0.0559	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
LIVER METASTASIS								0.9927
NO	152	7 (4.6)	N.A. (N.A., N.A.)	155	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.26 (0.58, 8.79) 0.2252	
YES	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	53	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0725	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 43 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RENAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LUNG METASTASIS								0.9916
NO	111	8 (7.2)	N.A. (N.A., N.A.)	117	3 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.88 (0.76, 10.84) 0.1022	
YES	98	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	91	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2150	
TARGET LESION								0.4823
NO	38	1 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	50	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.34 (0.08, 21.42) 0.8357	
YES	171	9 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	158	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	4.02 (0.86, 18.71) 0.0556	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.7720
NO	99	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	114	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.91 (0.17, 21.50) 0.5950	
YES	110	8 (7.3)	N.A. (N.A., N.A.)	94	2 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	3.65 (0.77, 17.18) 0.0794	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 44 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RENAL ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.5237
PACLITAXEL	131	8 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	143	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.20 (0.89, 19.86) 0.0490	
DOCETAXEL	78	2 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	65	1 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.78 (0.16, 19.63) 0.6335	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.7191
NO	107	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	119	1 (0.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.20 (0.20, 24.31) 0.5078	
YES	102	8 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	89	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	3.58 (0.76, 16.90) 0.0857	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 45 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SKIN ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	63 (30.1)	21.42 (10.68, N.A.)	208	61 (29.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.93 (0.65, 1.32) 0.6891	
AGE CATEGORY I								0.6732
<65	112	35 (31.3)	N.A. (10.68, N.A.)	85	29 (34.1)	N.A. (7.85, N.A.)	0.85 (0.52, 1.40) 0.5338	
>=65	97	28 (28.9)	21.42 (8.77, N.A.)	123	32 (26.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.95 (0.57, 1.60) 0.8653	
AGE CATEGORY II								0.7097
<65	112	35 (31.3)	N.A. (10.68, N.A.)	85	29 (34.1)	N.A. (7.85, N.A.)	0.85 (0.52, 1.40) 0.5338	
65-<75	83	27 (32.5)	11.27 (7.85, N.A.)	95	28 (29.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.95 (0.56, 1.62) 0.8565	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	4 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.50 (0.06, 4.49) 0.5321	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 46 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SKIN ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.5907
MALE	178	54 (30.3)	21.42 (10.68, N.A.)	184	56 (30.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.89 (0.61, 1.31) 0.5707	
FEMALE	31	9 (29.0)	N.A. (8.77, N.A.)	24	5 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.27 (0.43, 3.81) 0.6613	
RACE								0.9828
ASIAN	200	63 (31.5)	21.42 (10.68, N.A.)	200	59 (29.5)	N.A. (N.A., N.A.)	0.97 (0.68, 1.38) 0.8691	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	2 (25.0)	N.A. (0.30, N.A.)	N.M.E. 0.1208	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.8708
0	101	34 (33.7)	N.A. (8.77, N.A.)	107	34 (31.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.96 (0.59, 1.54) 0.8719	
1	108	29 (26.9)	N.A. (10.68, N.A.)	101	27 (26.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.88 (0.52, 1.51) 0.6494	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 47 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SKIN ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.6237
CERVICAL ESOPHAGUS	5	2 (40.0)	N.A. (0.43, N.A.)	7	3 (42.9)	N.A. (0.10, N.A.)	0.77 (0.13, 4.64) 0.7766	
THORACIC ESOPHAGUS	84	21 (25.0)	N.A. (21.42, N.A.)	93	18 (19.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.23 (0.65, 2.33) 0.5267	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.0740
<=1	85	27 (31.8)	21.42 (11.27, N.A.)	86	33 (38.4)	N.A. (7.85, N.A.)	0.65 (0.39, 1.10) 0.1094	
>=2	124	36 (29.0)	N.A. (9.59, N.A.)	121	28 (23.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.25 (0.76, 2.05) 0.3834	
LYMPH NODE METASTASIS								0.0663
NO	51	14 (27.5)	N.A. (7.85, N.A.)	45	19 (42.2)	7.85 (0.92, N.A.)	0.51 (0.25, 1.02) 0.0557	
YES	158	49 (31.0)	21.42 (10.68, N.A.)	163	42 (25.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.12 (0.74, 1.70) 0.5841	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 48 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SKIN ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.6486
NO	152	48 (31.6)	21.42 (10.68, N.A.)	155	48 (31.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.89 (0.59, 1.34) 0.5862	
YES	57	15 (26.3)	N.A. (8.77, N.A.)	53	13 (24.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.08 (0.52, 2.28) 0.8354	
LUNG METASTASIS								0.8902
NO	111	35 (31.5)	21.42 (10.68, N.A.)	117	34 (29.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.95 (0.59, 1.52) 0.8254	
YES	98	28 (28.6)	N.A. (9.59, N.A.)	91	27 (29.7)	N.A. (7.85, N.A.)	0.91 (0.53, 1.54) 0.7258	
BONE METASTASIS								0.9400
NO	187	56 (29.9)	21.42 (10.68, N.A.)	183	53 (29.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.93 (0.63, 1.35) 0.7055	
YES	22	7 (31.8)	N.A. (2.10, N.A.)	25	8 (32.0)	N.A. (2.17, N.A.)	1.02 (0.37, 2.83) 0.9579	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 49 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SKIN ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.2904
NO	38	11 (28.9)	21.42 (7.85, N.A.)	50	18 (36.0)	N.A. (5.32, N.A.)	0.62 (0.29, 1.35) 0.2306	
YES	171	52 (30.4)	N.A. (10.68, N.A.)	158	43 (27.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.04 (0.69, 1.56) 0.8495	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.6537
NO	99	24 (24.2)	N.A. (21.42, N.A.)	114	26 (22.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.00 (0.57, 1.75) 0.9942	
YES	110	39 (35.5)	10.68 (7.85, N.A.)	94	35 (37.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.82 (0.52, 1.30) 0.4034	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.5388
NO	57	18 (31.6)	N.A. (8.77, N.A.)	66	18 (27.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.13 (0.58, 2.17) 0.7210	
YES	152	45 (29.6)	21.42 (10.68, N.A.)	142	43 (30.3)	N.A. (N.A., N.A.)	0.86 (0.57, 1.32) 0.5028	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 50 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SKIN ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.6270
NEVER	30	11 (36.7)	10.68 (3.65, N.A.)	31	8 (25.8)	N.A. (7.85, N.A.)	1.23 (0.49, 3.08) 0.6517	
FORMER	158	44 (27.8)	21.42 (21.42, N.A.)	147	44 (29.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.84 (0.55, 1.29) 0.4397	
CURRENT	21	8 (38.1)	7.85 (2.10, N.A.)	30	9 (30.0)	N.A. (5.32, N.A.)	1.17 (0.45, 3.05) 0.7549	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.8532
>=1%	101	28 (27.7)	N.A. (10.68, N.A.)	101	28 (27.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.88 (0.52, 1.50) 0.6465	
<1% OR INDETERMINATE	108	35 (32.4)	21.42 (21.42, N.A.)	107	33 (30.8)	N.A. (7.85, N.A.)	0.96 (0.59, 1.54) 0.8609	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.7435
>=1%	101	28 (27.7)	N.A. (10.68, N.A.)	102	29 (28.4)	N.A. (N.A., N.A.)	0.86 (0.51, 1.45) 0.5769	
<1%	108	35 (32.4)	21.42 (21.42, N.A.)	106	32 (30.2)	N.A. (7.85, N.A.)	0.98 (0.60, 1.59) 0.9424	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 51 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SKIN ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.8490
>=5%	74	22 (29.7)	N.A. (8.77, N.A.)	72	22 (30.6)	N.A. (N.A., N.A.)	0.90 (0.49, 1.62) 0.7194	
<5%	135	41 (30.4)	21.42 (11.27, N.A.)	136	39 (28.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.94 (0.61, 1.47) 0.8116	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9502
>=10%	64	20 (31.3)	N.A. (7.85, N.A.)	57	17 (29.8)	N.A. (N.A., N.A.)	0.91 (0.48, 1.75) 0.7873	
<10%	145	43 (29.7)	21.42 (11.27, N.A.)	151	44 (29.1)	N.A. (N.A., N.A.)	0.92 (0.60, 1.41) 0.7269	
LOCATION								0.5355
JAPAN	135	38 (28.1)	21.42 (11.27, N.A.)	138	40 (29.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.85 (0.54, 1.32) 0.4690	
REST OF THE WORLD	74	25 (33.8)	10.68 (9.59, N.A.)	70	21 (30.0)	N.A. (5.32, N.A.)	1.07 (0.59, 1.91) 0.8257	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 52 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

SKIN ADVERSE EVENTS

Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.5654
PACLITAXEL	131	42 (32.1)	21.42 (10.68, N.A.)	143	43 (30.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.00 (0.65, 1.54) 0.9872	
DOCETAXEL	78	21 (26.9)	N.A. (8.77, N.A.)	65	18 (27.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.77 (0.40, 1.46) 0.4346	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.4657
NO	107	28 (26.2)	21.42 (11.27, N.A.)	119	27 (22.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.02 (0.59, 1.75) 0.9428	
YES	102	35 (34.3)	10.68 (7.03, N.A.)	89	34 (38.2)	N.A. (N.A., N.A.)	0.81 (0.50, 1.29) 0.3826	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

Protocol: CA209473 Page 53 of 53

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Select Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HYPERSENSITIVITY/INFUSION REACTIONS

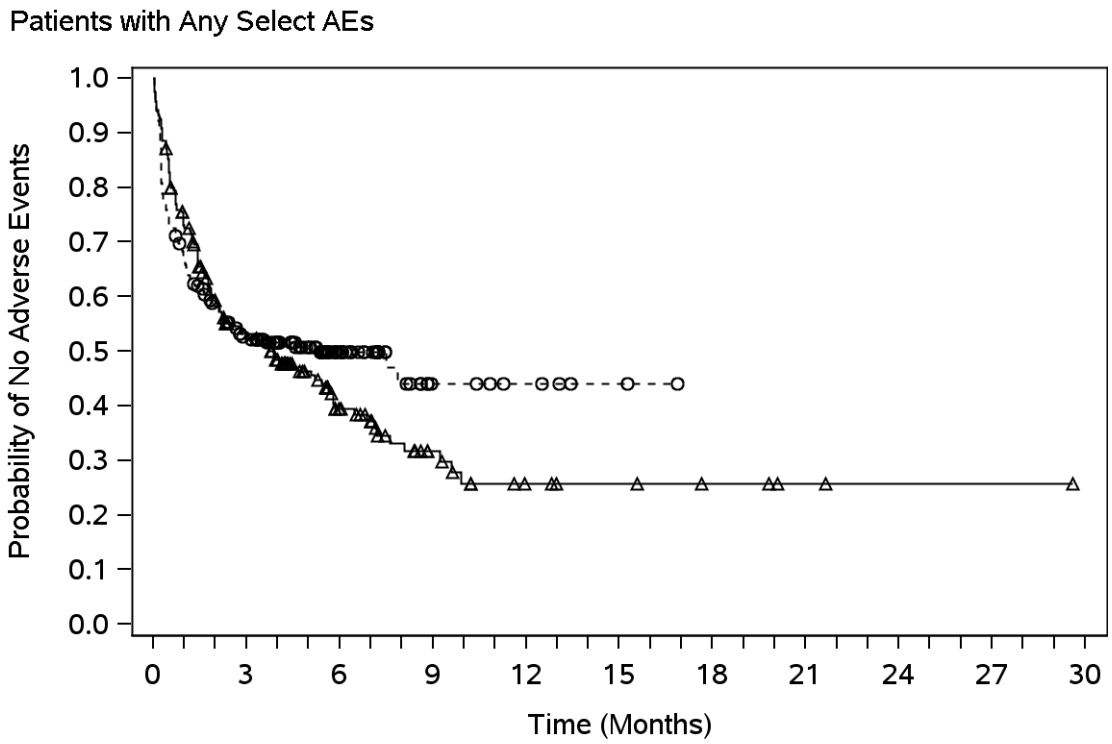
Select Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2)(3)	Test for Interaction P-value (4)(5)
OVERALL	209	3 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.51 (0.25, 9.05) 0.6490	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:17:47

2.3.1.3 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE

Protocol: CA209473 Page 1 of 8

Figure 201.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	97	38	17	8	6	4	2	1	1	0
Control Group Total	208	96	40	8	5	2	0	0	0	0	0

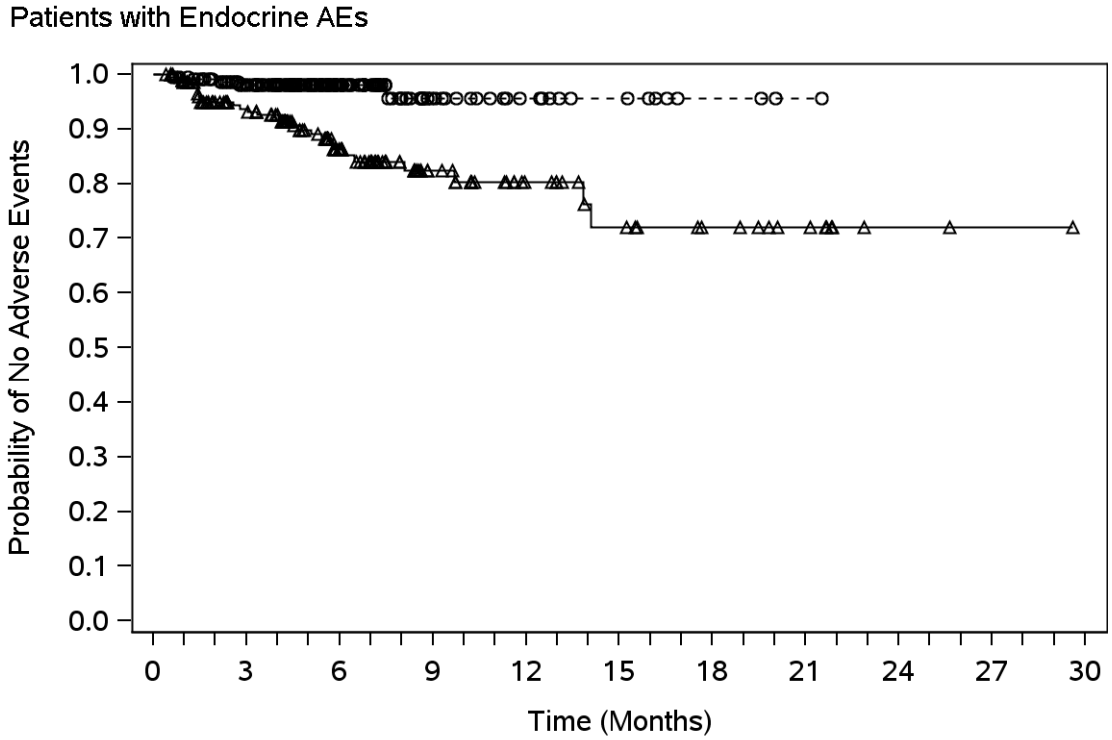
—△— Nivolumab (events: 123/209), median and 95% CI: 3.88 (2.20, 5.65)
- -○- - Control Group Total (events: 103/208), median and 95% CI: 5.32 (2.14, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: 1.11 (0.85, 1.45)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:17:10

Protocol: CA209473 Page 2 of 8

Figure 201.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	163	82	41	25	17	12	8	2	1	0
Control Group Total	208	178	83	23	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 28/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

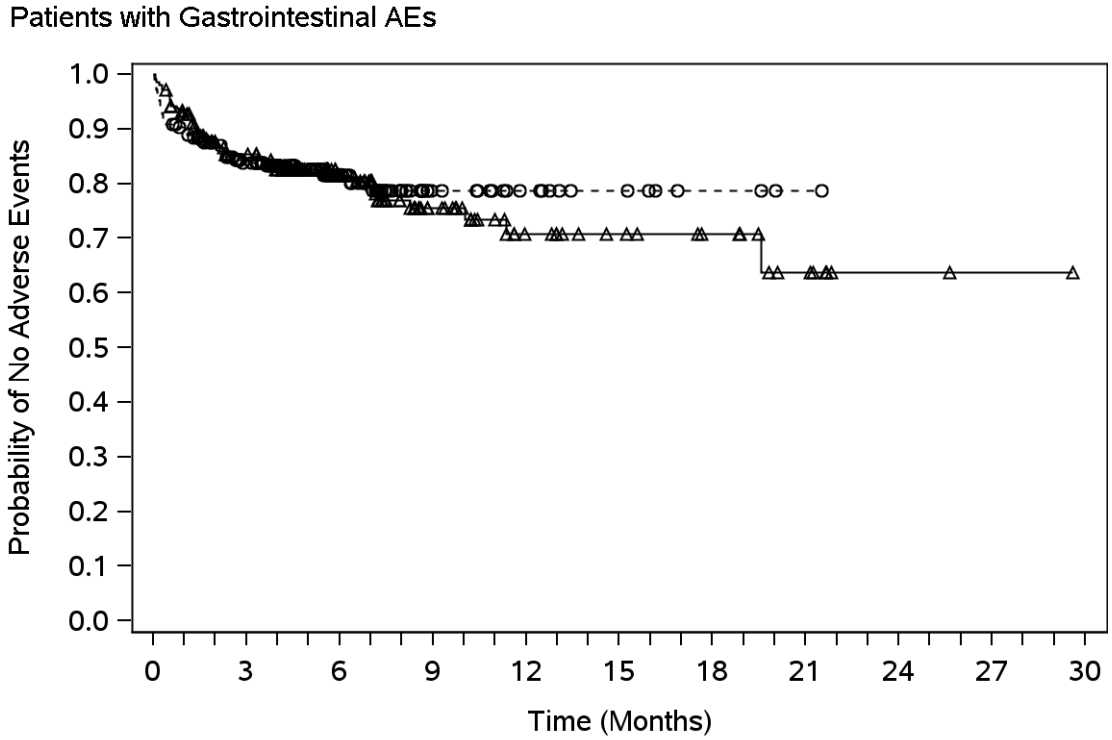
- -○- - Control Group Total (events: 5/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: 5.13 (1.97, 13.36)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:17:10

Protocol: CA209473 Page 3 of 8

Figure 201.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	150	83	42	23	17	13	7	2	1	0
Control Group Total	208	155	68	20	12	7	3	1	0	0	0

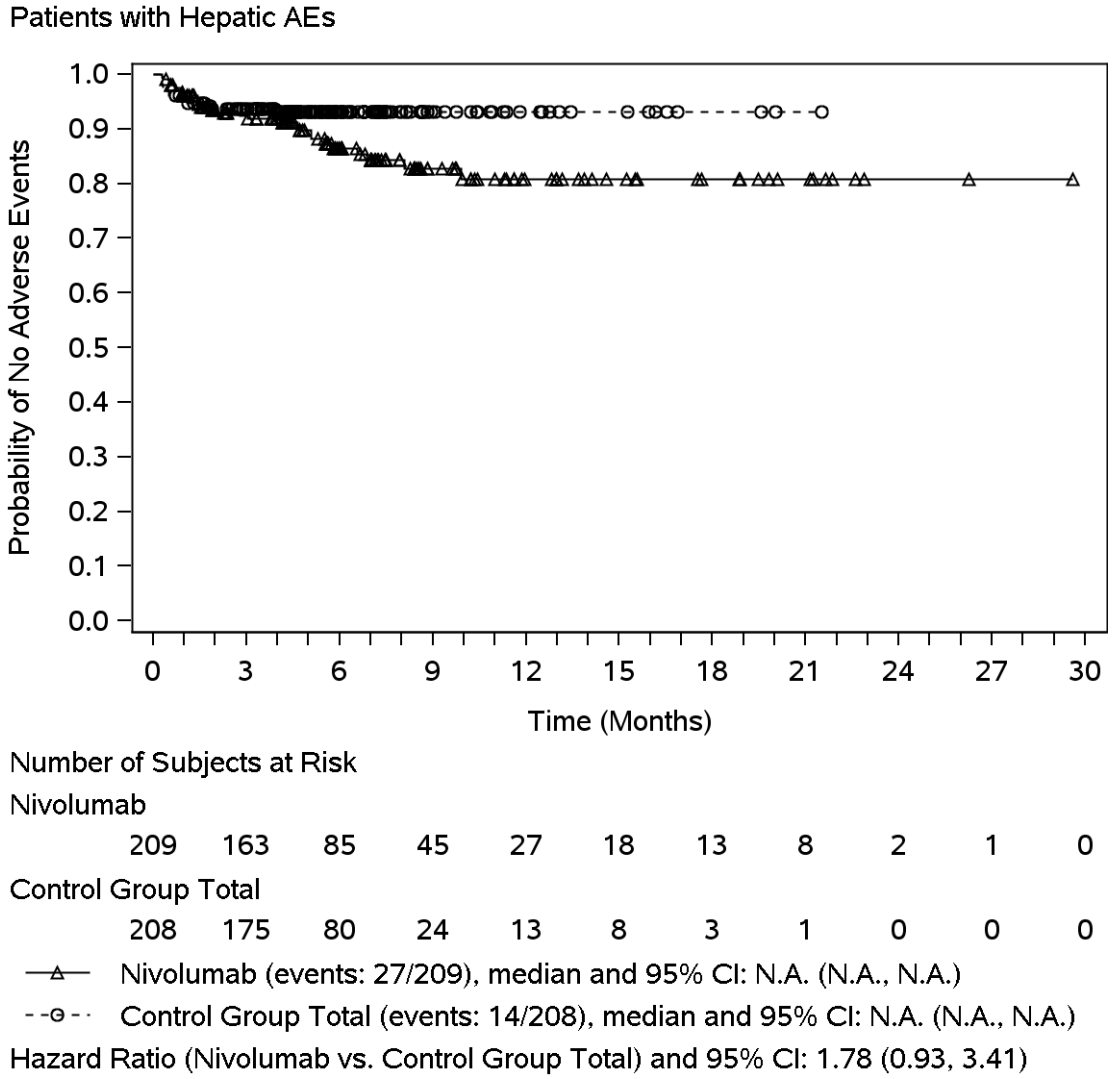
—△— Nivolumab (events: 43/209), median and 95% CI: N.A. (19.58, N.A.)
- -○- - Control Group Total (events: 38/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: 1.06 (0.68, 1.65)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:17:10

Protocol: CA209473 Page 4 of 8

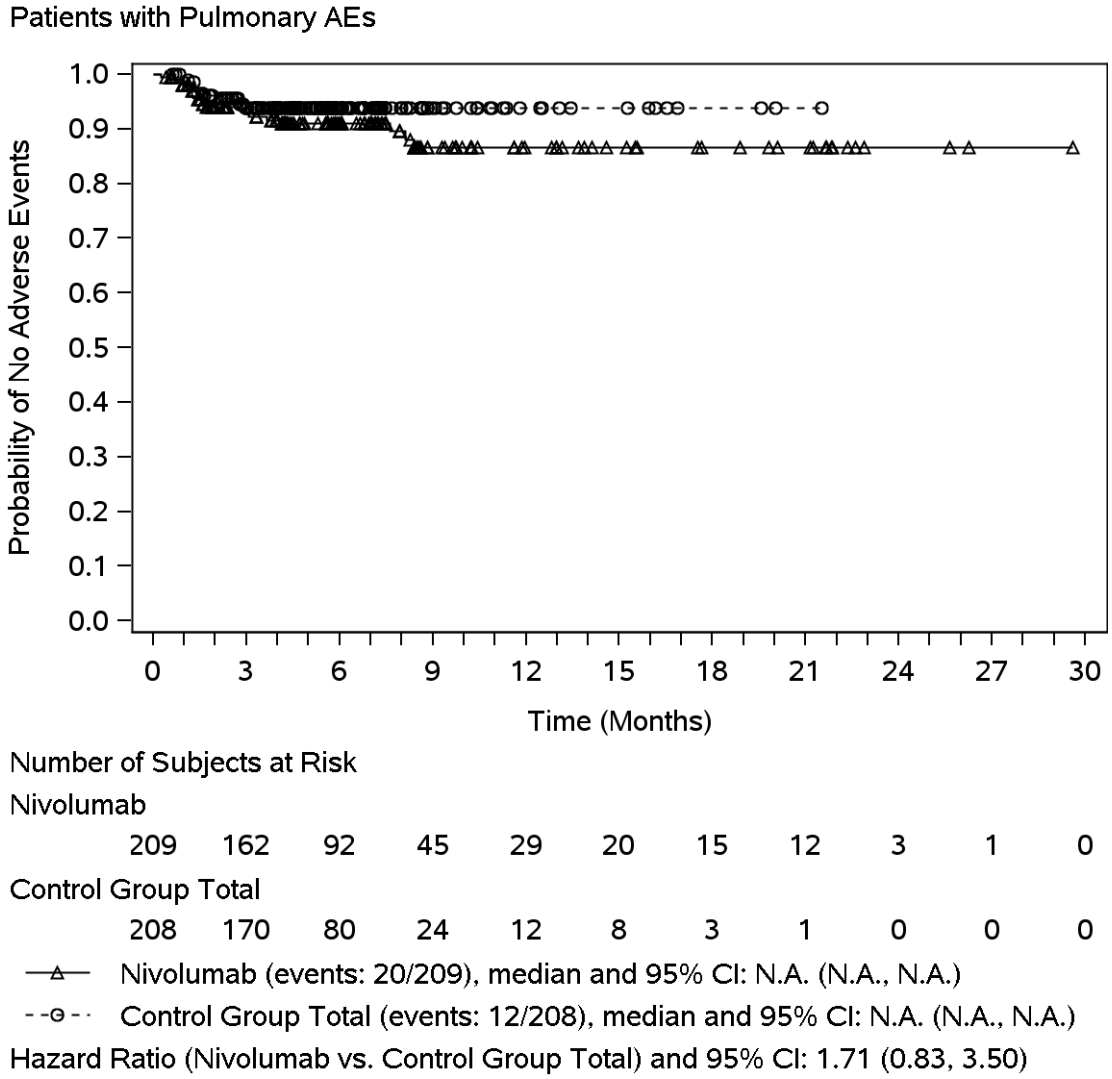
Figure 201.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:17:10

Protocol: CA209473 Page 5 of 8

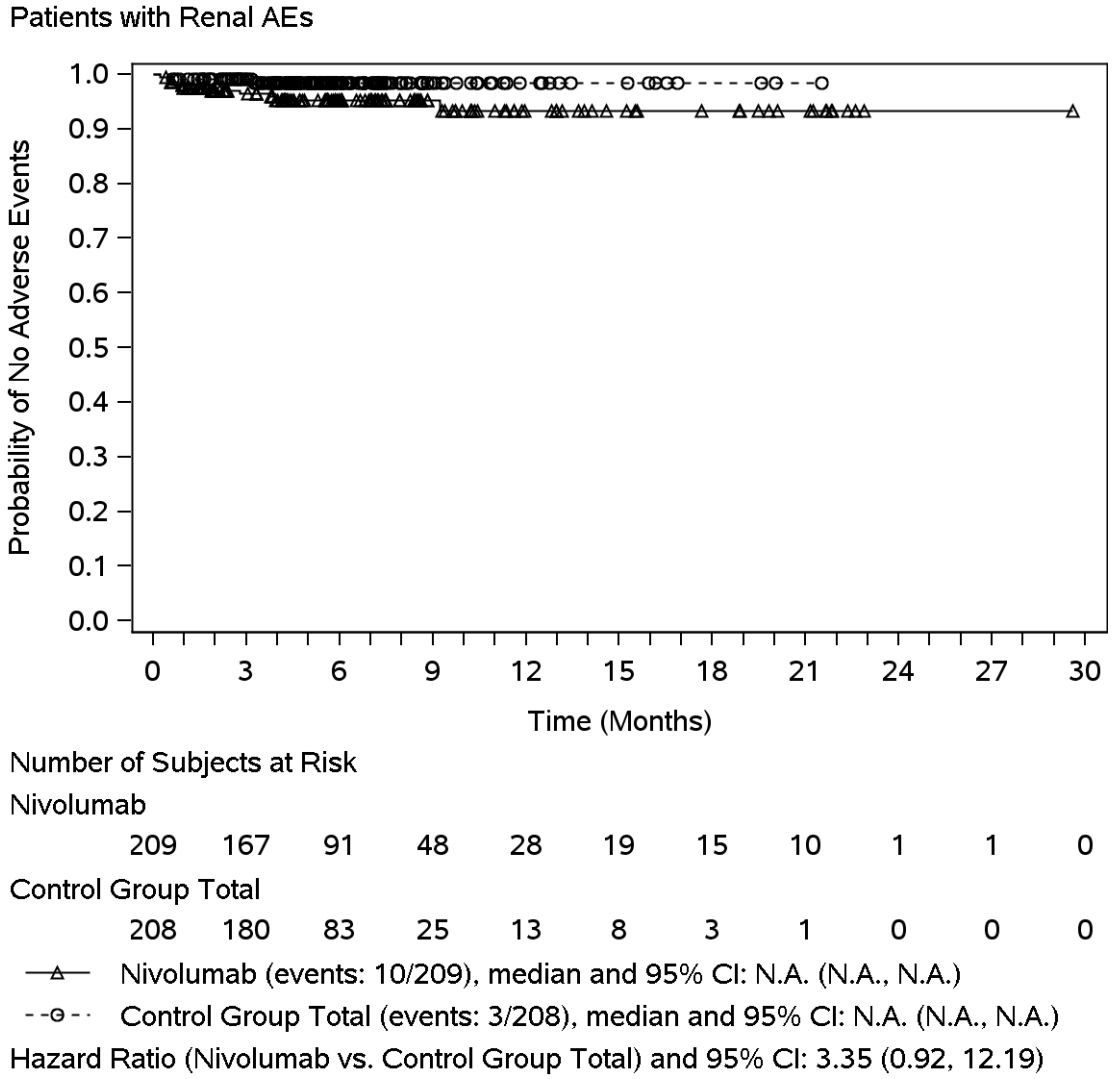
Figure 201.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:17:10

Protocol: CA209473 Page 6 of 8

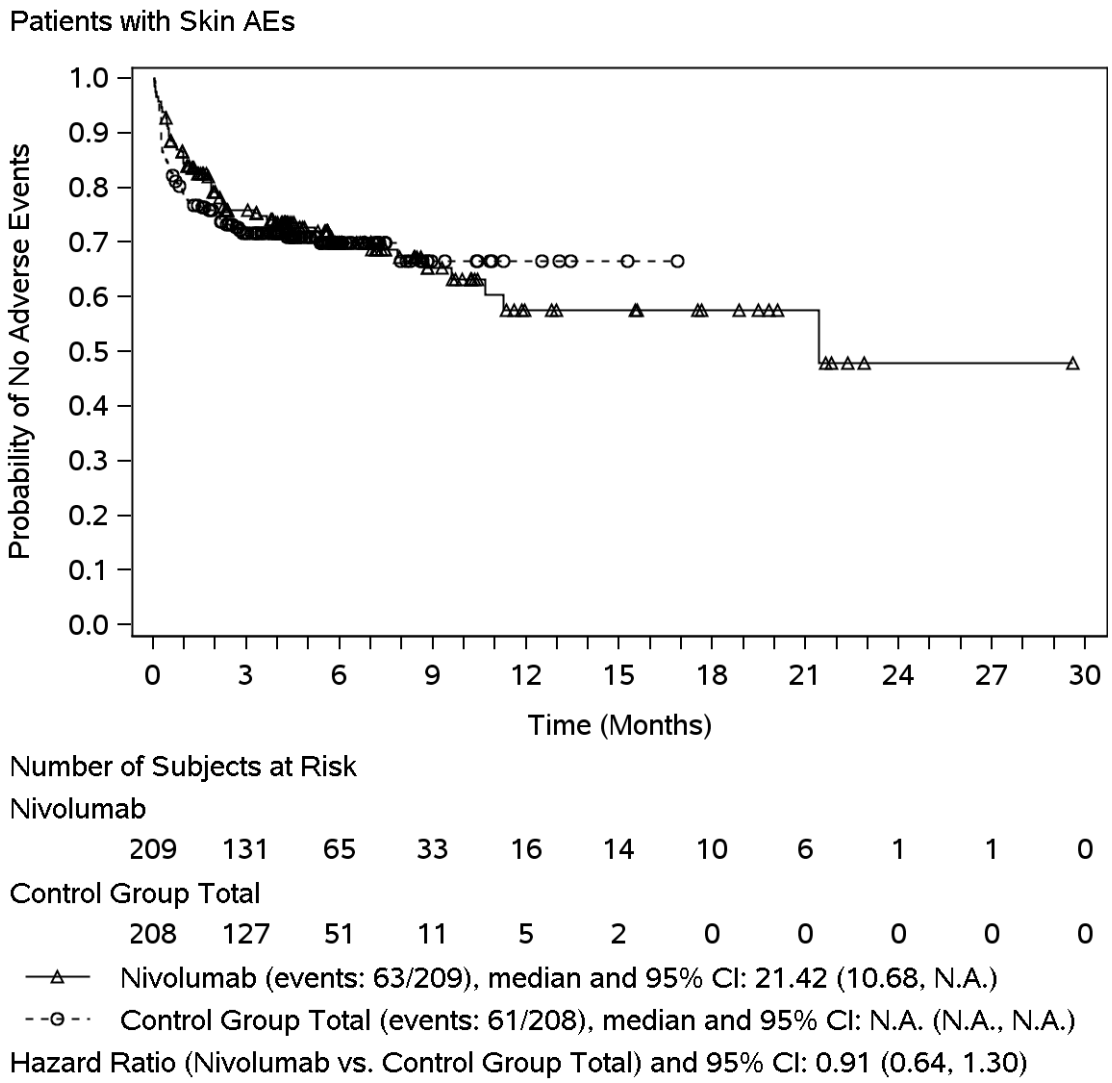
Figure 201.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:17:10

Protocol: CA209473 Page 7 of 8

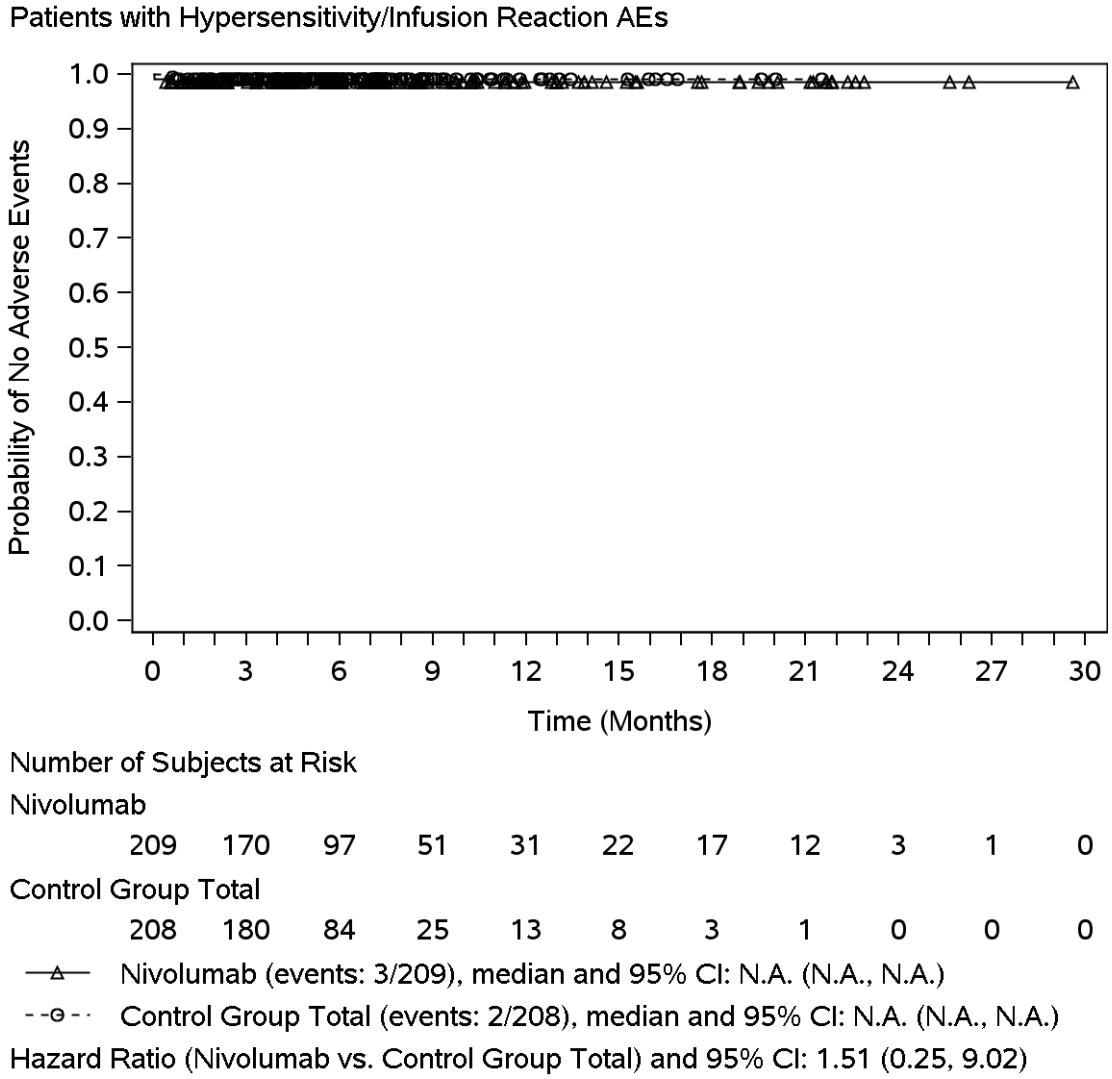
Figure 201.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:17:10

Protocol: CA209473 Page 8 of 8

Figure 201.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

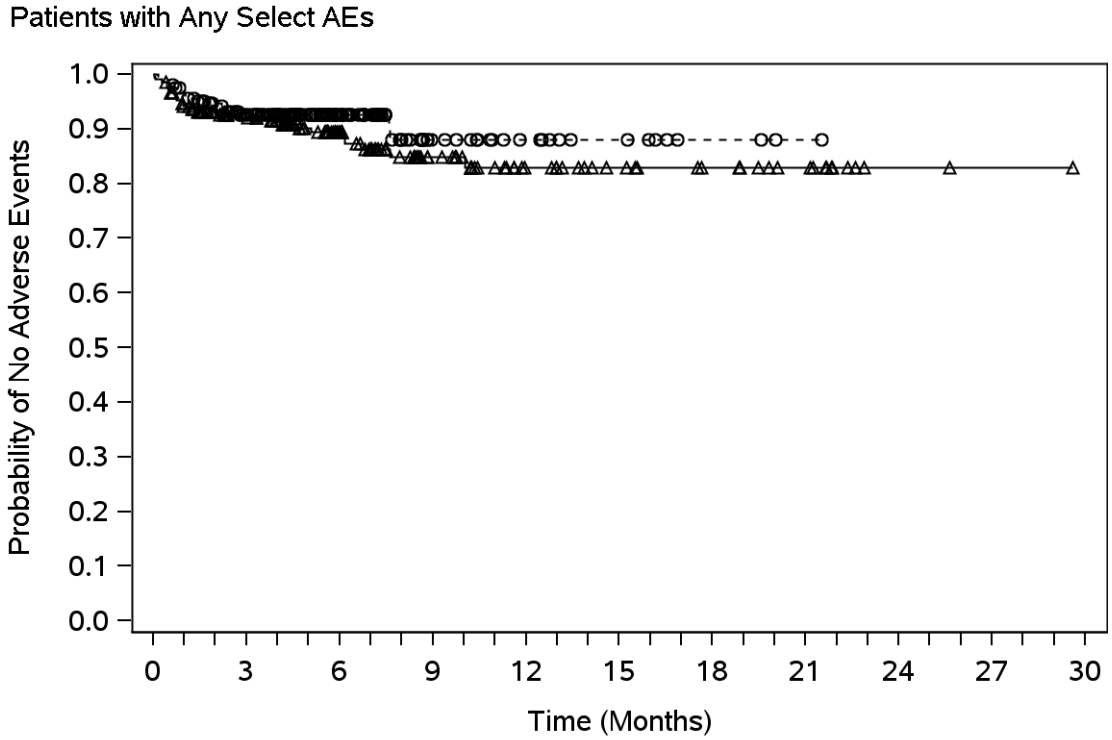


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:17:10

2.3.1.4 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE ≥ Grad 3

Protocol: CA209473 Page 1 of 8

Figure 201.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	164	91	49	29	21	16	11	2	1	0
Control Group Total	208	170	81	22	13	8	3	1	0	0	0

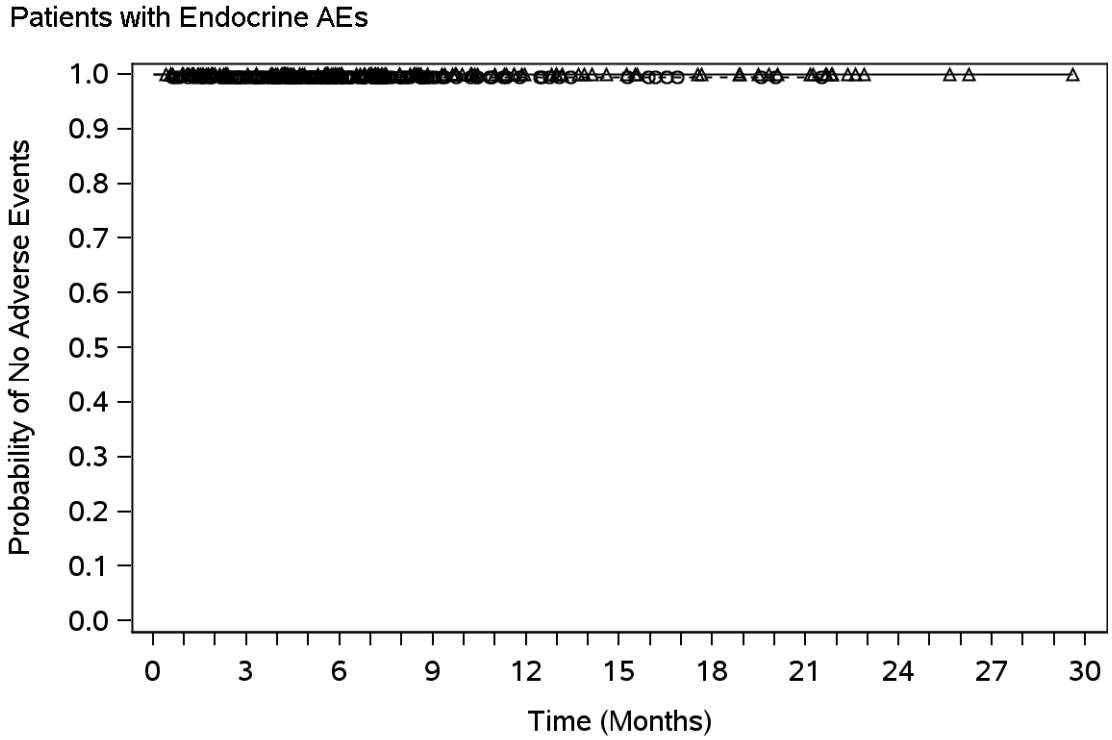
—△— Nivolumab (events: 25/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)
- -○- - Control Group Total (events: 17/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: 1.39 (0.75, 2.58)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:18:55

Protocol: CA209473 Page 2 of 8

Figure 201.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	172	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	181	84	25	13	8	3	1	0	0	0

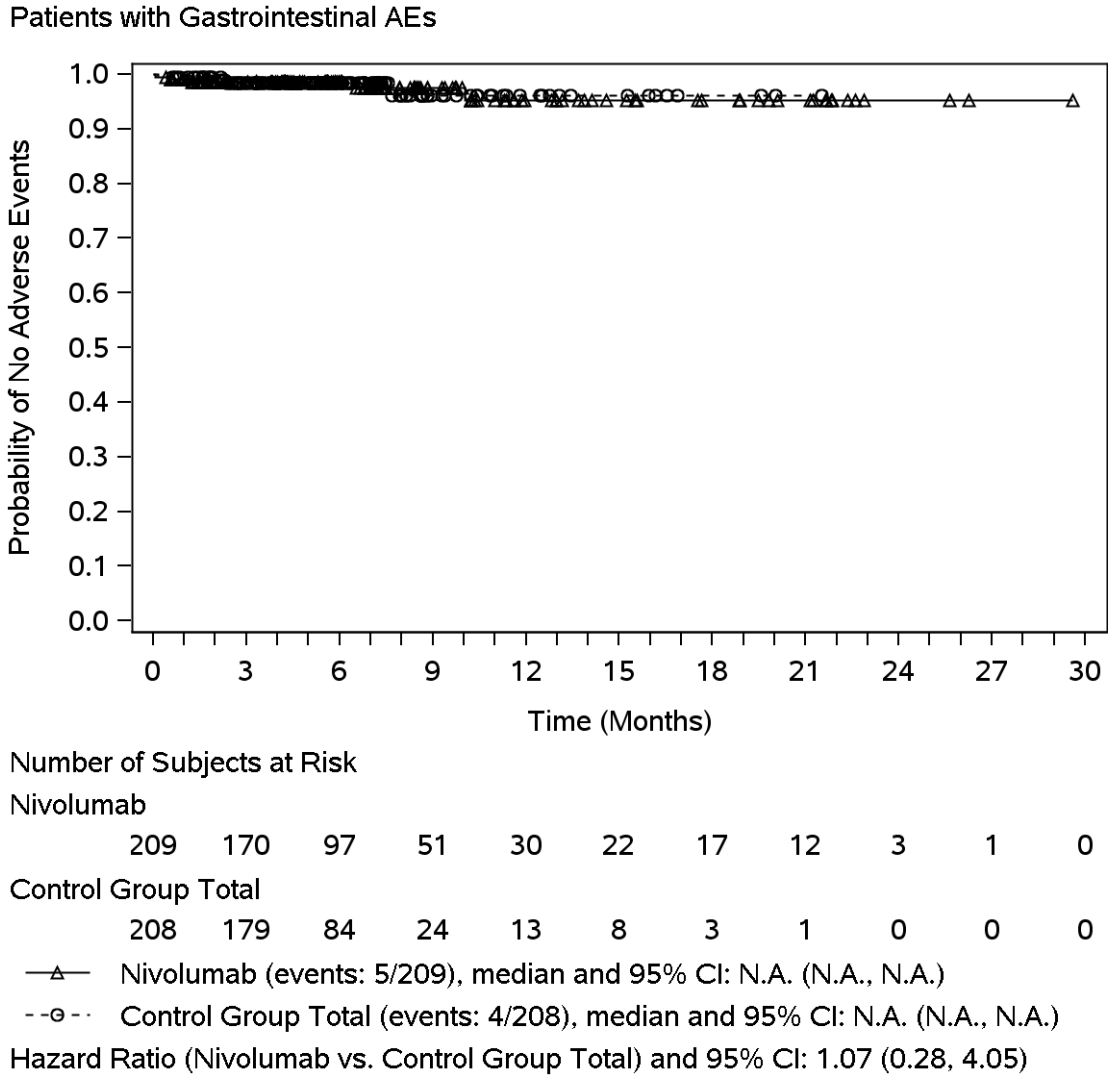
—△— Nivolumab (events: 0/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)
- -○- - Control Group Total (events: 1/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: N.M.E.

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:18:55

Protocol: CA209473 Page 3 of 8

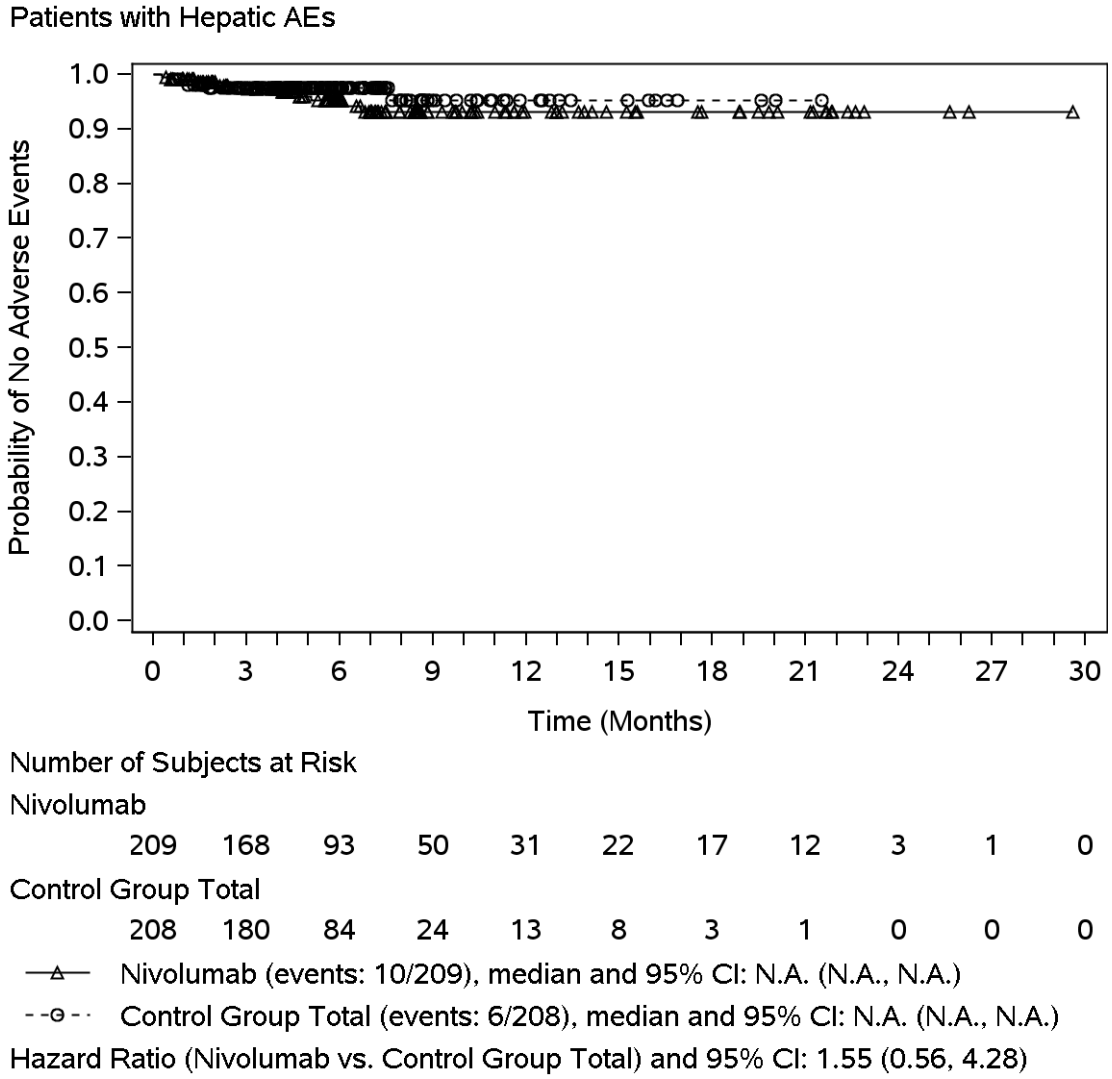
Figure 201.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:18:55

Protocol: CA209473 Page 4 of 8

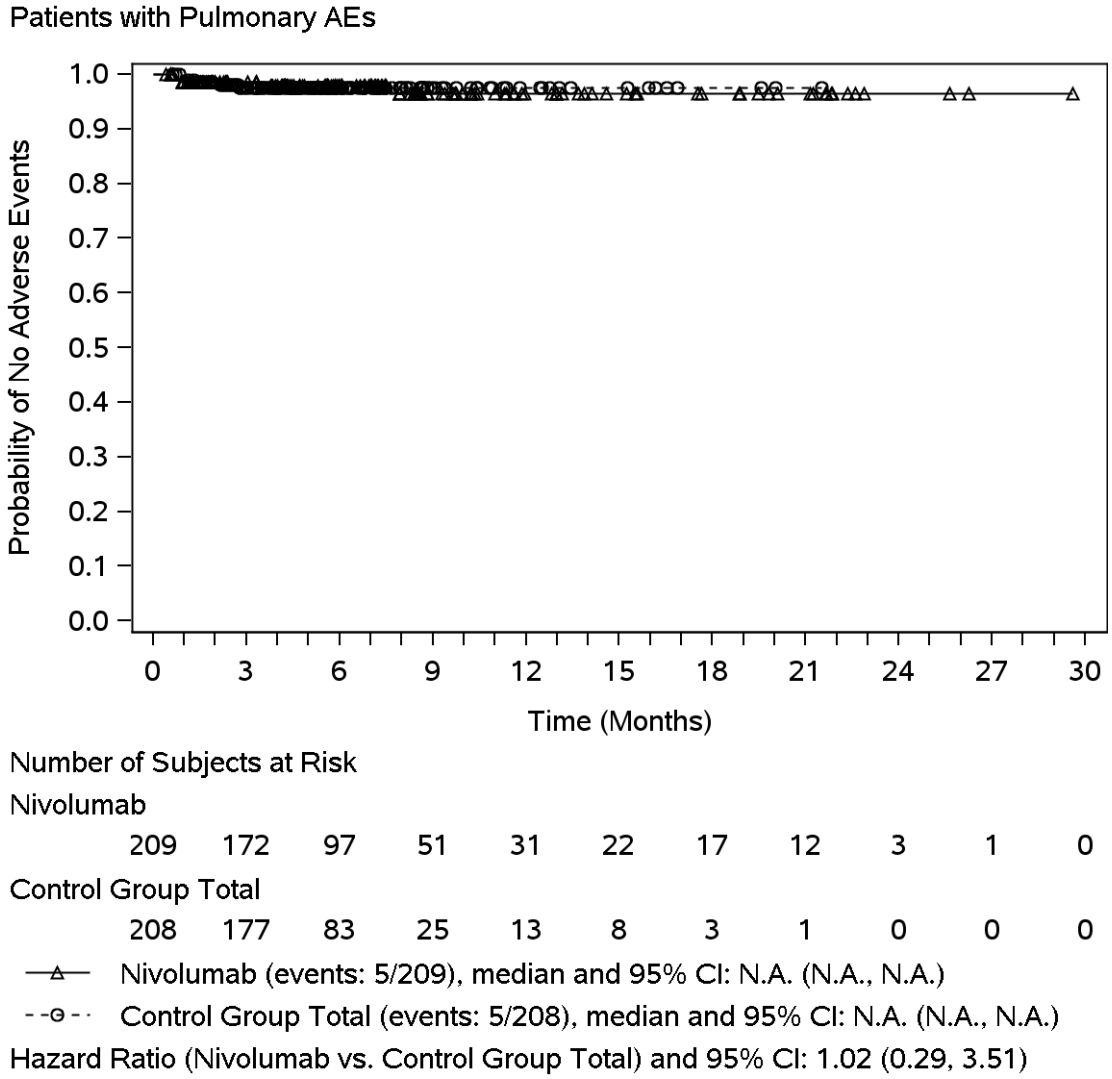
Figure 201.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:18:55

Protocol: CA209473 Page 5 of 8

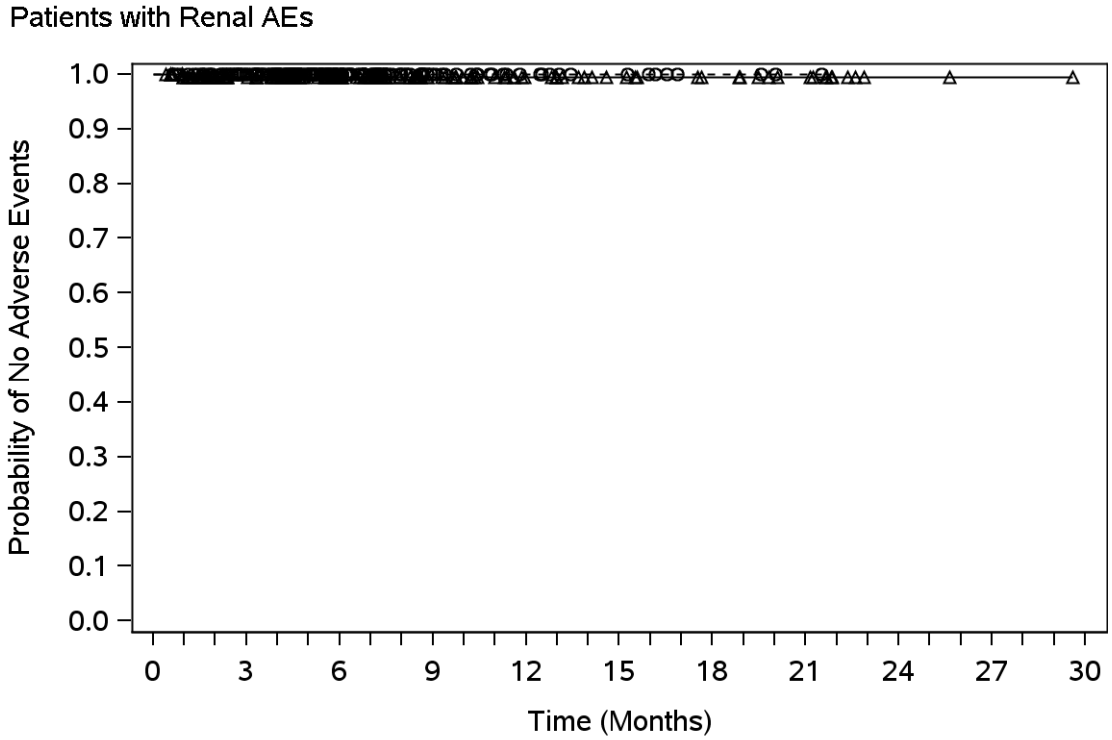
Figure 201.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:18:55

Protocol: CA209473 Page 6 of 8

Figure 201.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	171	96	50	30	21	16	11	2	1	0
Control Group Total	208	182	84	25	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 1/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

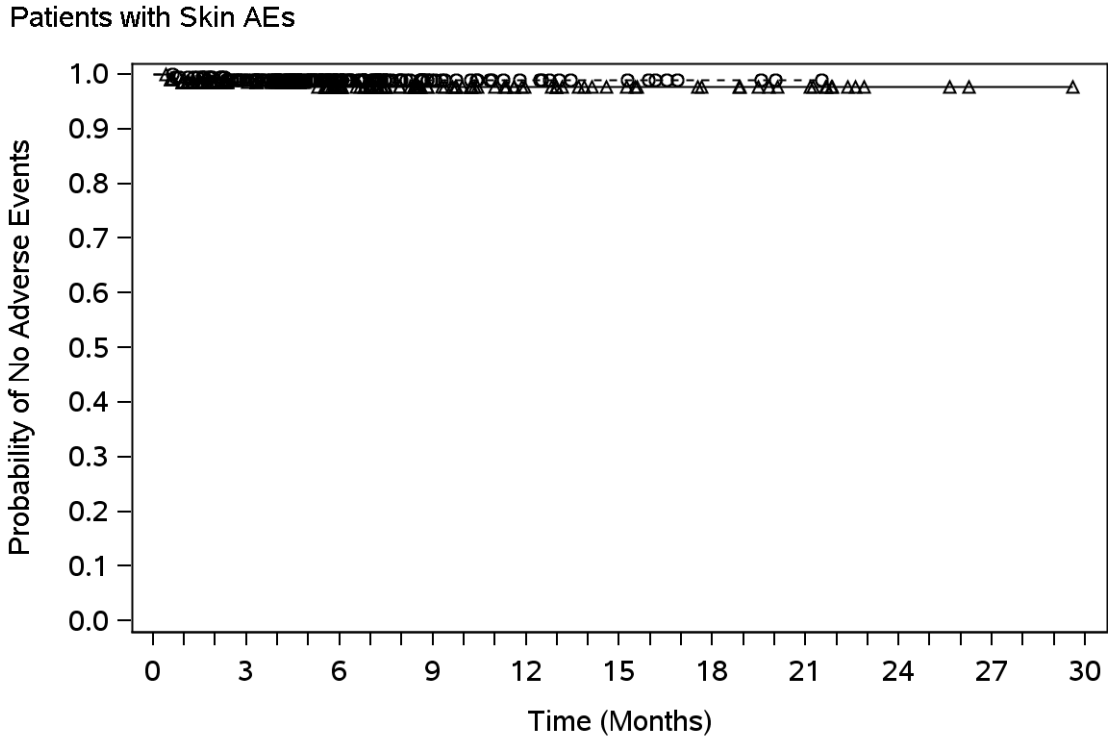
- -○- - Control Group Total (events: 0/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: N.M.E.

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:18:55

Protocol: CA209473 Page 7 of 8

Figure 201.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	171	95	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	180	82	24	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 4/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

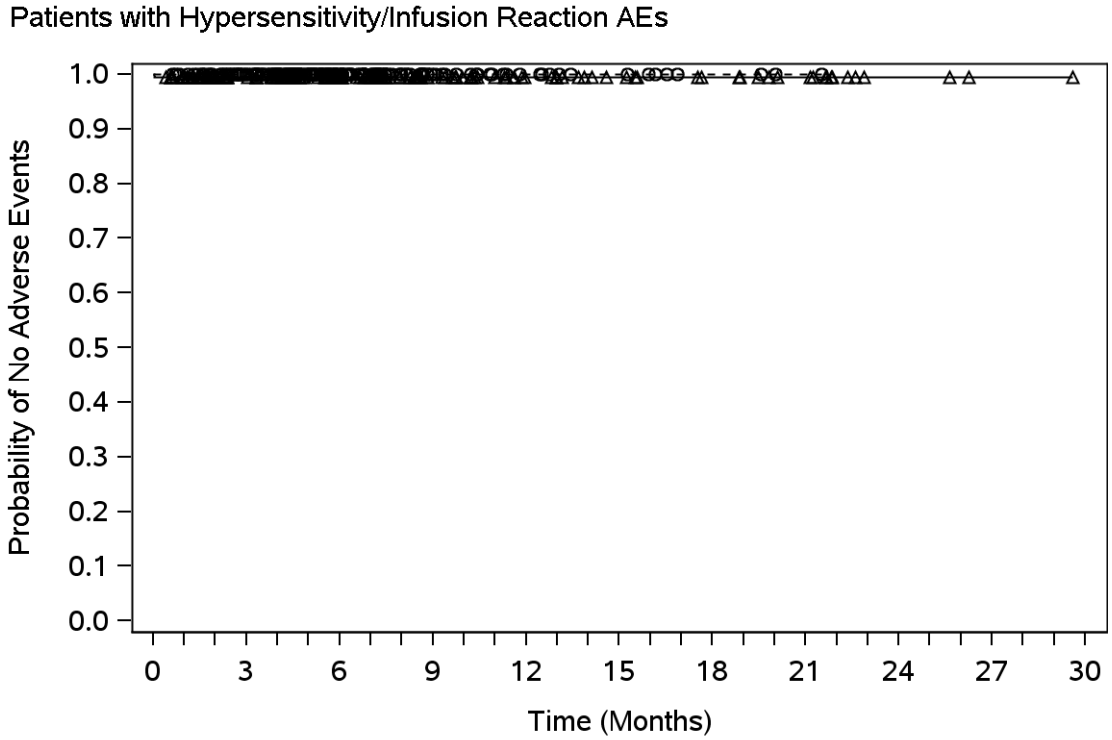
- -○- - Control Group Total (events: 2/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: 1.82 (0.33, 10.04)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:18:55

Protocol: CA209473 Page 8 of 8

Figure 201.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Select Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	172	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	182	84	25	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 1/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

- -○- - Control Group Total (events: 0/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

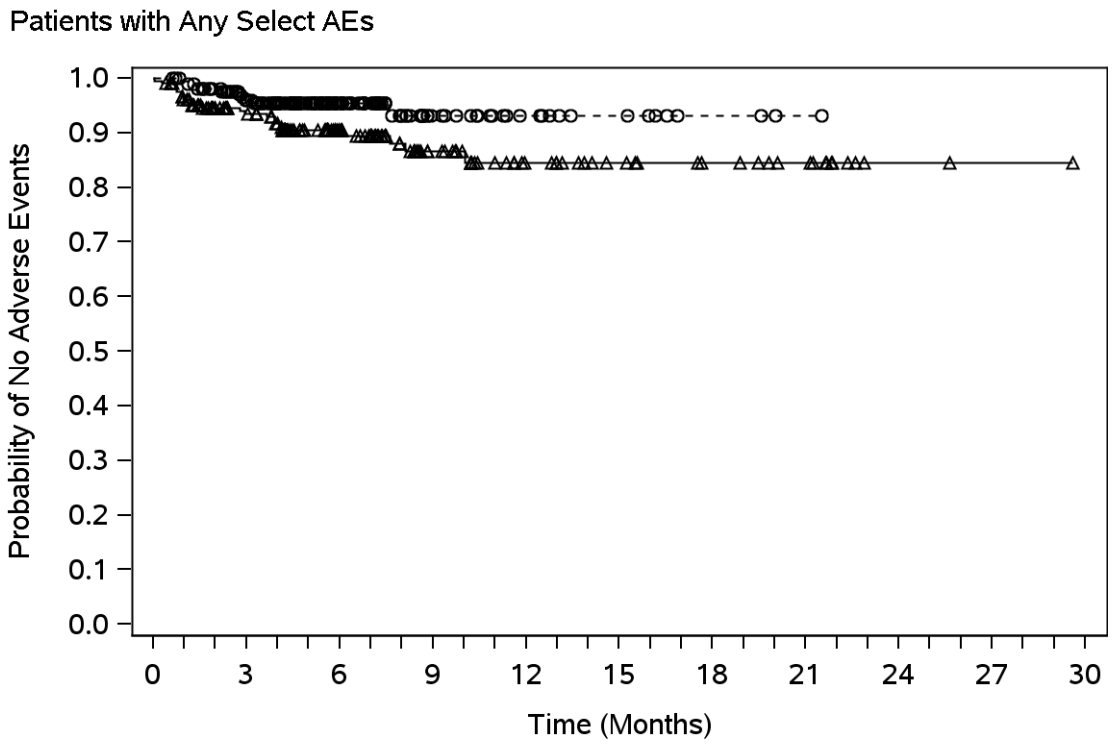
Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: N.M.E.

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:18:55

2.3.1.5 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen SUE

Protocol: CA209473 Page 1 of 8

Figure 201.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	165	92	48	28	20	15	11	2	1	0
Control Group Total	208	174	82	24	13	8	3	1	0	0	0

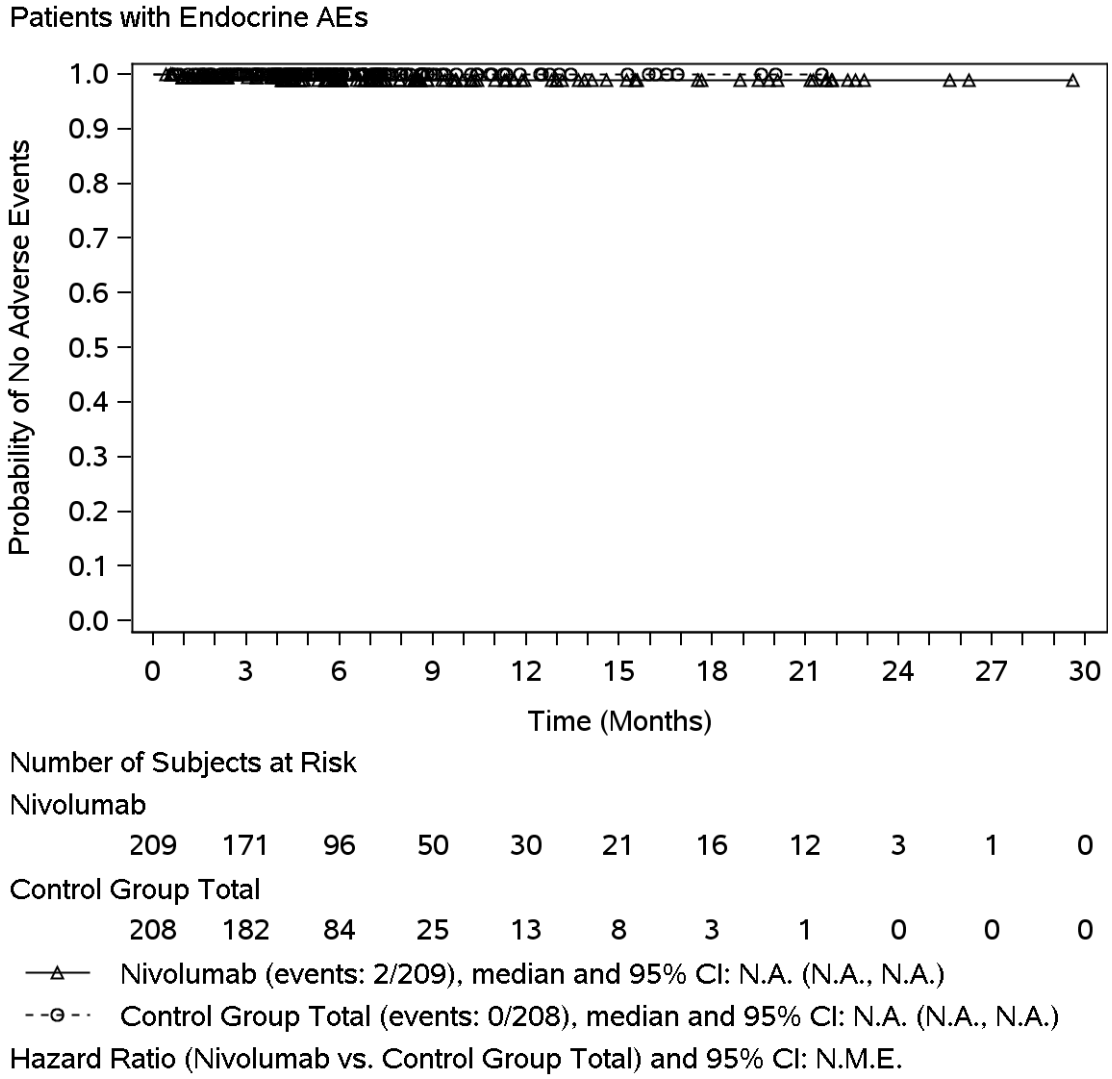
—△— Nivolumab (events: 22/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)
- -⊖- - Control Group Total (events: 10/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: 2.17 (1.02, 4.59)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:19:42

Protocol: CA209473 Page 2 of 8

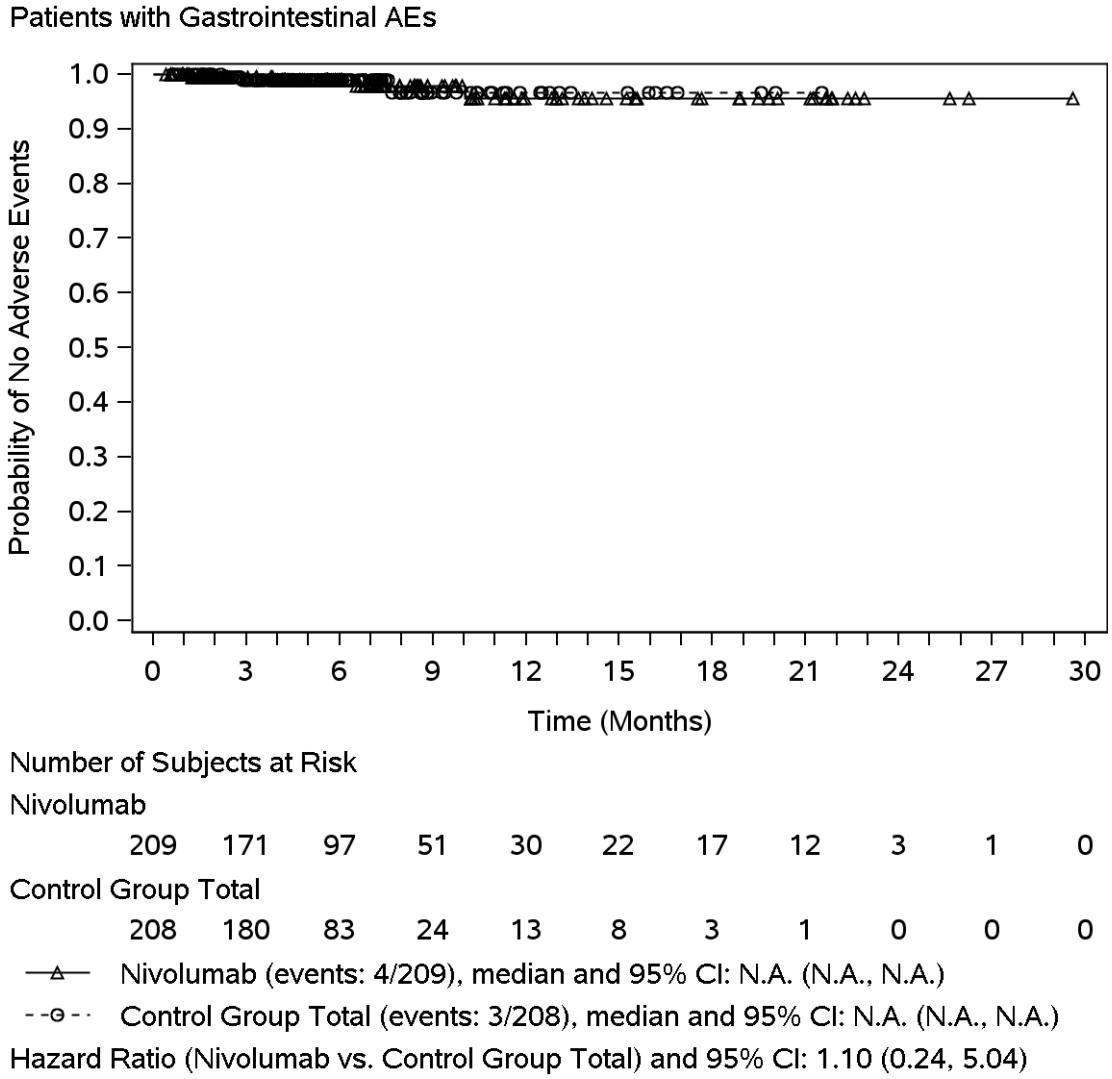
Figure 201.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:19:42

Protocol: CA209473 Page 3 of 8

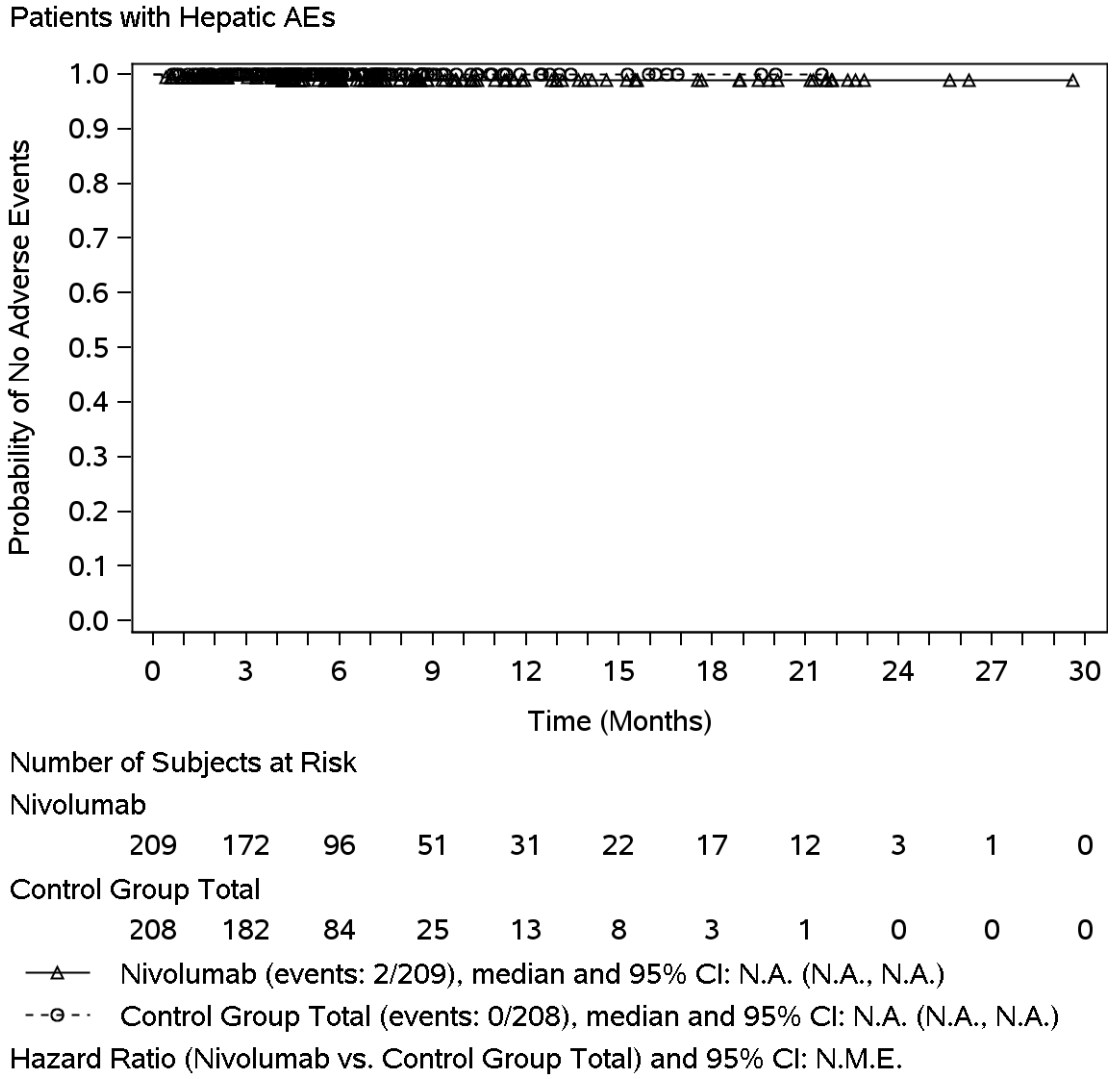
Figure 201.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:19:42

Protocol: CA209473 Page 4 of 8

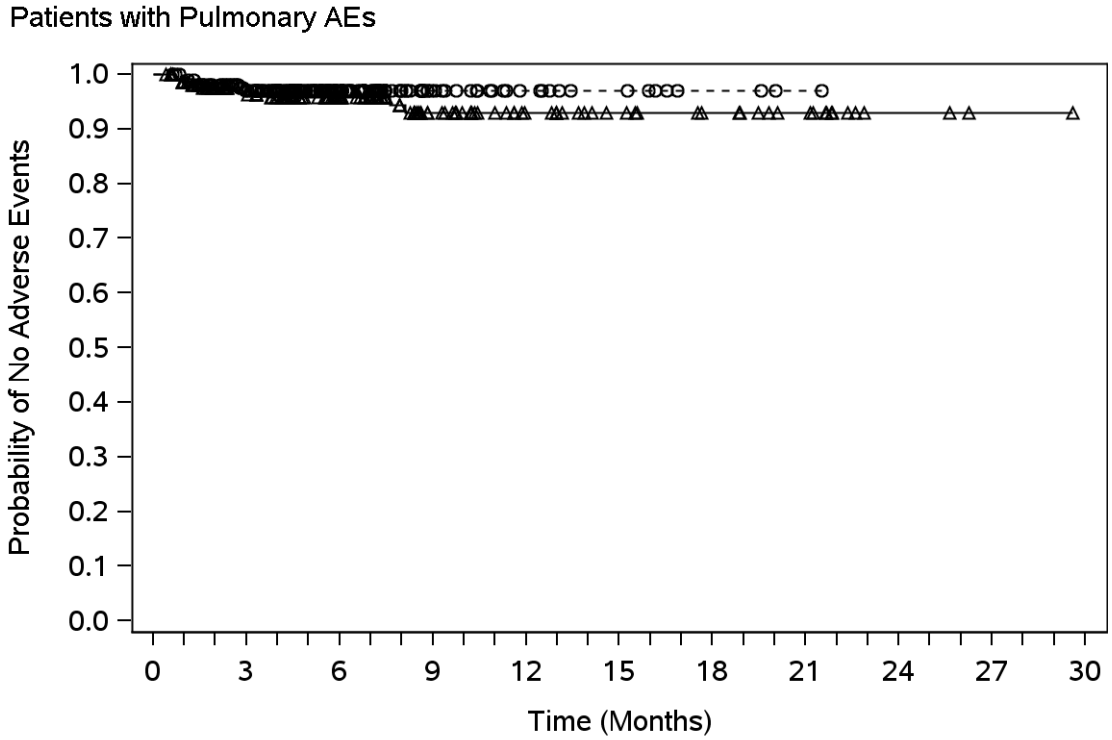
Figure 201.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:19:42

Protocol: CA209473 Page 5 of 8

Figure 201.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	168	96	50	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	176	83	25	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 10/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

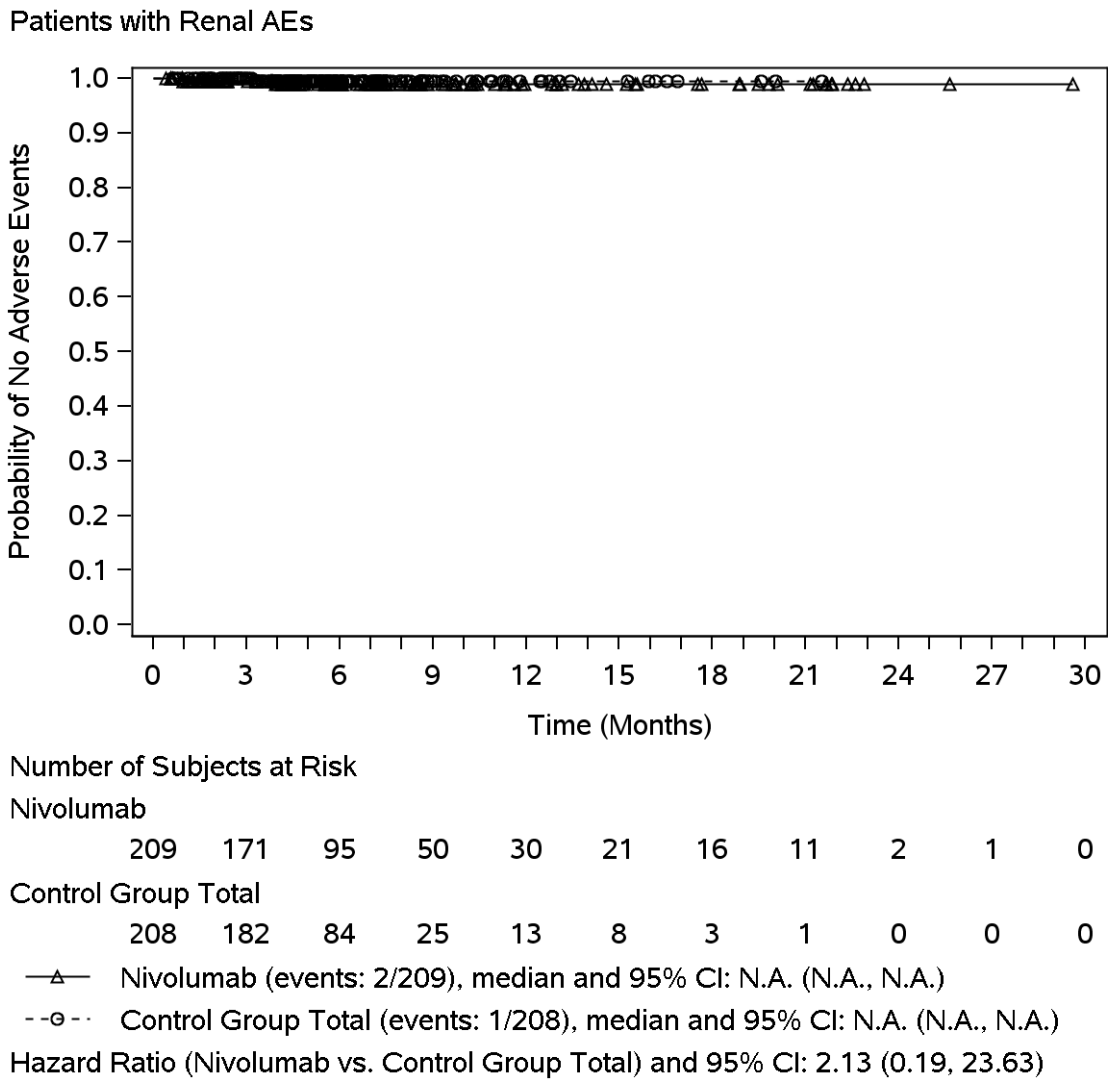
- -○- - Control Group Total (events: 6/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: 1.73 (0.63, 4.77)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:19:42

Protocol: CA209473 Page 6 of 8

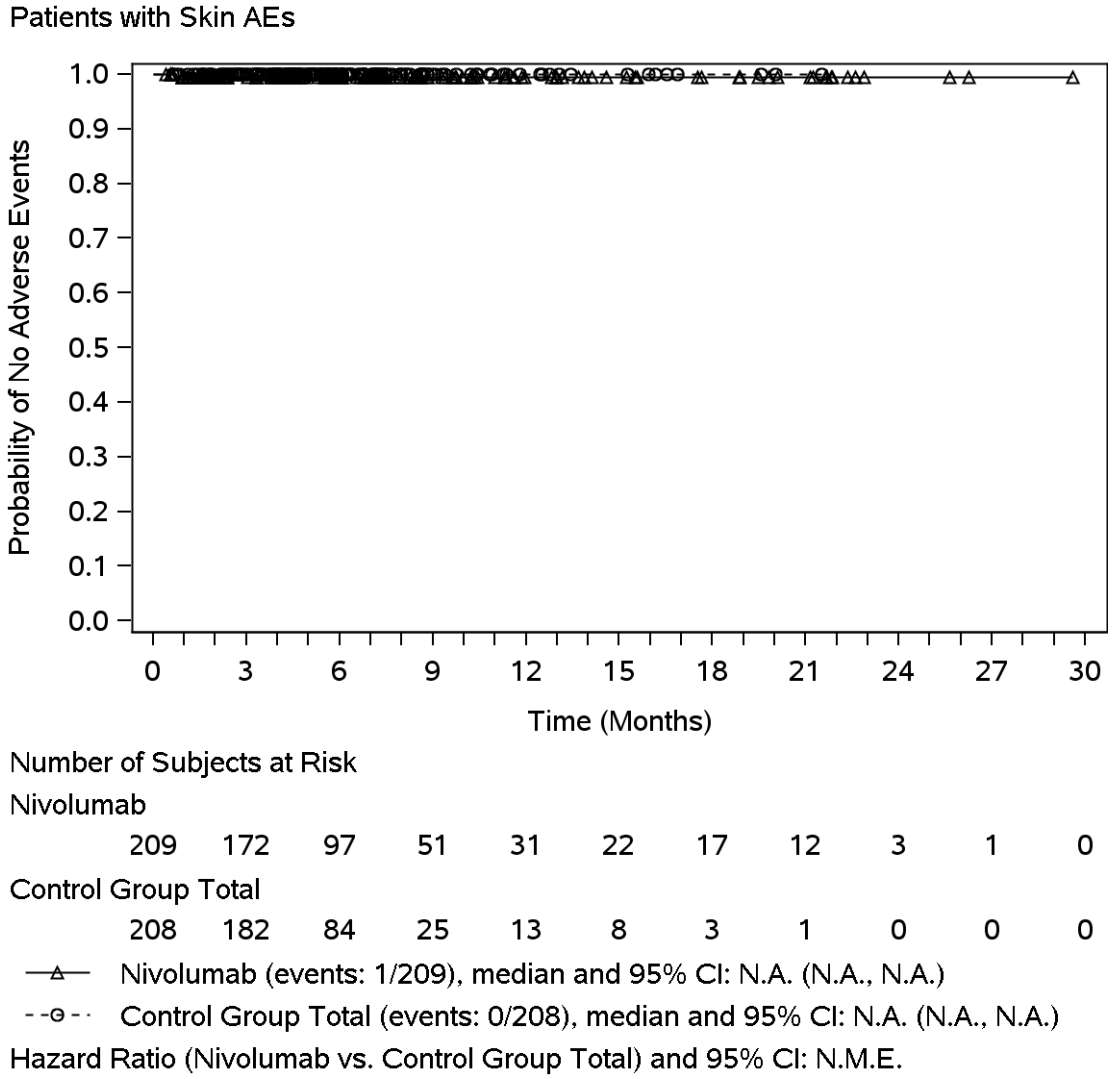
Figure 201.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:19:42

Protocol: CA209473 Page 7 of 8

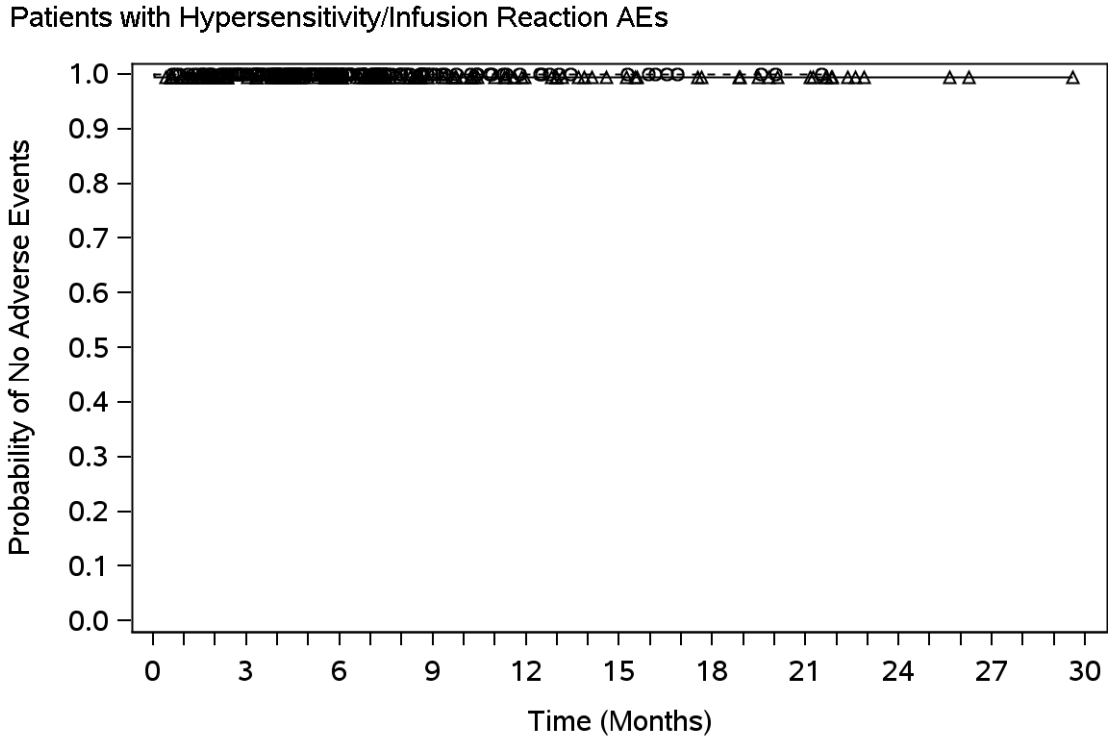
Figure 201.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:19:42

Protocol: CA209473 Page 8 of 8

Figure 201.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Select Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	172	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	182	84	25	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 1/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

- -○- - Control Group Total (events: 0/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: N.M.E.

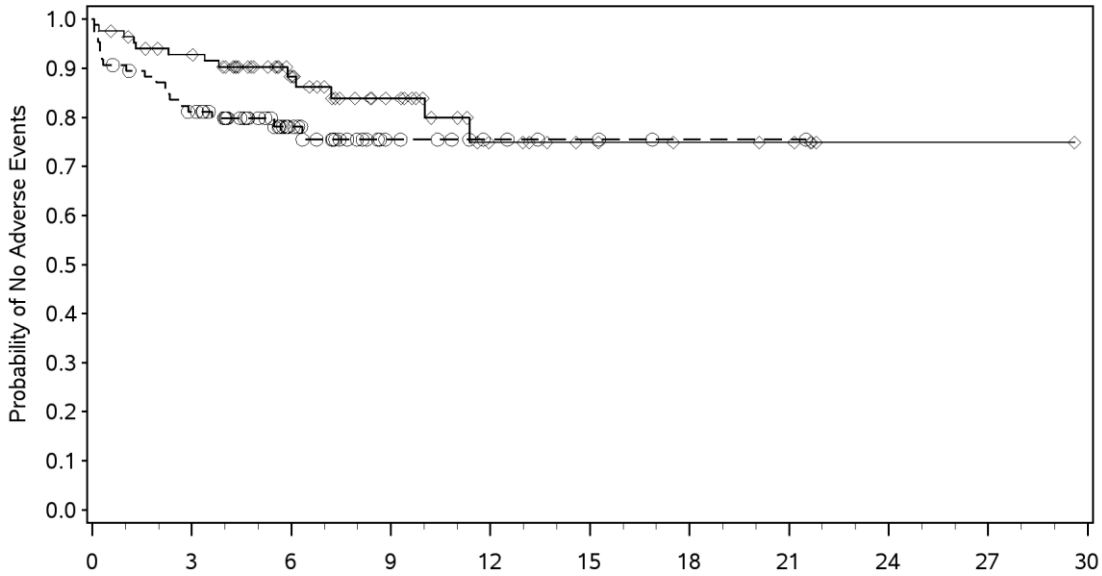
DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:19:42

2.3.1.6 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE – Signifikante Subgruppen

Protocol: CA209473 Page 1 of 2

Figure 202.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Select Adverse Events - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Gastrointestinal Adverse Events: Number of organs with metastases (eCRF) (<=1)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	85	75	44	26	13	8	6	5	1	1	0
Control Group Total	86	67	35	10	5	3	1	1	0	0	0

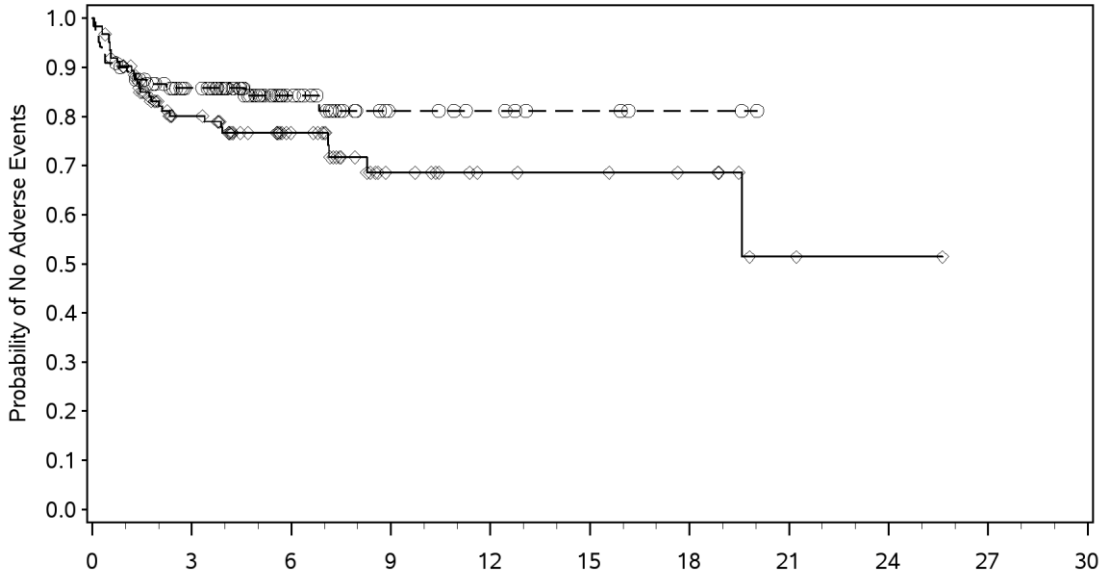
Nivolumab (events : 13/85), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Control Group Total (events : 19/86), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI : 0.60 (0.29, 1.21)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:06:22

Protocol: CA209473 Page 2 of 2

Figure 202.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to Select Adverse Events - by Significant Subgroups - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Gastrointestinal Adverse Events: Number of organs with metastases (eCRF) (>=2)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	124	75	39	16	10	9	7	2	1	0	0
Control Group Total	121	87	33	10	7	4	2	0	0	0	0

Nivolumab (events : 30/124), median and 95% CI : N.A. (19.58, N.A.)
Control Group Total (events : 19/121), median and 95% CI : N.A. (N.A., N.A.)
Hazard Ratio (Nivolumab vs Control Group Total) and 95% CI : 1.54 (0.87, 2.75)

DBL - Dec 2018.
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-tsubsigae-ebr2001.sas 21MAY2020:11:06:22

2.3.2 Spezifische immunvermittelte UE

2.3.2.1 Zeitadjustierte Auswertung zu spezifischen imUE

Protocol: CA209473 Page 1 of 9

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH ANY IMAE	209	65(31.1)	144(68.9)	N.A. (9.59, N.A.)	208	35(16.8)	173(83.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.80 (1.19, 2.72)	0.0047
IMAES BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										
PATIENTS WITH PNEUMONITIS IMAES	209	12(5.7)	197(94.3)	N.A. (N.A., N.A.)	208	6(2.9)	202(97.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.09 (0.78, 5.58)	0.1330
PATIENTS WITH DIARRHEA/COLITIS IMAES	209	5(2.4)	204(97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0527
PATIENTS WITH HEPATITIS IMAES	209	3(1.4)	206(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.1782
PATIENTS WITH NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTIONAL IMAES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.2888
PATIENTS WITH RASH IMAES	209	27(12.9)	182(87.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	24(11.5)	184(88.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.12 (0.64, 1.94)	0.6846

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:21

Protocol: CA209473 Page 2 of 9

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH ENDOCRINE IMAES	209	26(12.4)	183(87.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	5(2.4)	203(97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	4.91 (1.88, 12.84)	0.0003
PATIENTS WITH ADRENAL INSUFFICIENCY IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM/ THYROIDITIS IMAES	209	21(10.0)	188(90.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	3(1.4)	205(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.46 (1.92, 21.76)	0.0006
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IMAES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	2(1.0)	206(99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.53 (0.05, 5.81)	0.5942
PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM IMAES	209	3(1.4)	206(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0824
PATIENTS WITH HYPOPHYSITIS IMAES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3711

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:21

Protocol: CA209473 Page 3 of 9

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH IMAES CTCAE GRADES 1-2	209	59(28.2)	150(71.8)	N.A. (13.83, N.A.)	208	31(14.9)	177(85.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.84 (1.19, 2.85)	0.0054
IMAES CTCAE GRADES 1-2 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										
PATIENTS WITH PNEUMONITIS IMAES	209	8(3.8)	201(96.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	3(1.4)	205(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.80 (0.74, 10.60)	0.1129
PATIENTS WITH DIARRHEA/COLITIS IMAES	209	4(1.9)	205(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0677
PATIENTS WITH HEPATITIS IMAES	209	2(1.0)	207(99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.2374
PATIENTS WITH NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTIONAL IMAES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.2888

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:21

Protocol: CA209473 Page 4 of 9

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH RASH IMAES	209	25(12.0)	184(88.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	24(11.5)	184(88.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.03 (0.59, 1.82)	0.8989
PATIENTS WITH ENDOCRINE IMAES	209	26(12.4)	183(87.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	4(1.9)	204(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	6.15 (2.14, 17.69)	0.0001
PATIENTS WITH ADRENAL INSUFFICIENCY IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM/ THYROIDITIS IMAES	209	21(10.0)	188(90.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	3(1.4)	205(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.46 (1.92, 21.76)	0.0006
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IMAES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	1(0.5)	207(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.08 (0.07, 17.29)	0.9562
PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM IMAES	209	3(1.4)	206(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.0824

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:21

Protocol: CA209473 Page 5 of 9

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH HYPOPHYSITIS IMAES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3711
PATIENTS WITH IMAES CTCAE GRADES >=3	209	10(4.8)	199(95.2)	N.A. (N.A., N.A.)	208	5(2.4)	203(97.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.80 (0.61, 5.32)	0.2797
IMAES CTCAE GRADES >=3 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										
PATIENTS WITH PNEUMONITIS IMAES	209	4(1.9)	205(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	208	3(1.4)	205(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.37 (0.31, 6.11)	0.6809
PATIENTS WITH DIARRHEA/COLITIS IMAES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.5050
PATIENTS WITH HEPATITIS IMAES	209	2(1.0)	207(99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.2509

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:21

Protocol: CA209473 Page 6 of 9

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTIONAL IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH RASH IMAES	209	3(1.4)	206(98.6)	N.A. (N.A., N.A.)	208	1(0.5)	207(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.68 (0.27, 26.11)	0.3785
PATIENTS WITH ENDOCRINE IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	1(0.5)	207(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3243
PATIENTS WITH ADRENAL INSUFFICIENCY IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM/ THYROIDITIS IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	1(0.5)	207(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3243

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:21

Protocol: CA209473 Page 7 of 9

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

	Nivolumab				Control Group Total				Nivolumab vs. Control Group Total	
Adverse Events (AE)	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)
PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPOPHYSITIS IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH SERIOUS IMAES	209	13(6.2)	196(93.8)	N.A. (N.A., N.A.)	208	4(1.9)	204(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	3.17 (1.03, 9.79)	0.0338
SERIOUS IMAES BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										
PATIENTS WITH PNEUMONITIS IMAES	209	9(4.3)	200(95.7)	N.A. (N.A., N.A.)	208	4(1.9)	204(98.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.36 (0.73, 7.69)	0.1413
PATIENTS WITH DIARRHEA/COLITIS IMAES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.5050

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:21

Protocol: CA209473 Page 8 of 9

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

	Nivolumab				Control Group Total				Nivolumab vs. Control Group Total	
Adverse Events (AE)	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)
PATIENTS WITH HEPATITIS IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTIONAL IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH RASH IMAES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3393
PATIENTS WITH ENDOCRINE IMAES	209	2(1.0)	207(99.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.1883
PATIENTS WITH ADRENAL INSUFFICIENCY IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM/ THYROIDITIS IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:21

Protocol: CA209473 Page 9 of 9

Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

	Nivolumab				Control Group Total				Nivolumab vs. Control Group Total	
Adverse Events (AE)	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)
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IMAES	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM IMAES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3340
PATIENTS WITH HYPOPHYSITIS IMAES	209	1(0.5)	208(99.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	0.3711

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:21

2.3.2.2 Subgruppenanalysen zu spezifischen imUE

Protocol: CA209473 Page 1 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	65 (31.1)	N.A. (9.59, N.A.)	208	35 (16.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.84 (1.22, 2.78) 0.0031	
AGE CATEGORY I								0.1776
<65	112	34 (30.4)	N.A. (8.08, N.A.)	85	10 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.71 (1.34, 5.50) 0.0039	
>=65	97	31 (32.0)	13.83 (7.62, N.A.)	123	25 (20.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.48 (0.87, 2.51) 0.1400	
AGE CATEGORY II								0.4014
<65	112	34 (30.4)	N.A. (8.08, N.A.)	85	10 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.71 (1.34, 5.50) 0.0039	
65-<75	83	26 (31.3)	N.A. (7.62, N.A.)	95	20 (21.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.47 (0.82, 2.64) 0.1885	
>=75	14	5 (35.7)	13.83 (2.79, N.A.)	28	5 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.32 (0.35, 4.96) 0.6646	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 2 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.1055
MALE	178	52 (29.2)	N.A. (10.02, N.A.)	184	33 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.60 (1.03, 2.47) 0.0339	
FEMALE	31	13 (41.9)	7.20 (4.07, N.A.)	24	2 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	5.52 (1.23, 24.74) 0.0121	
RACE								0.9791
ASIAN	200	63 (31.5)	N.A. (9.59, N.A.)	200	35 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.78 (1.18, 2.69) 0.0055	
WHITE	9	2 (22.2)	N.A. (0.92, N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1549	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.5680
0	101	31 (30.7)	N.A. (8.08, N.A.)	107	20 (18.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.63 (0.93, 2.87) 0.0835	
1	108	34 (31.5)	N.A. (7.20, N.A.)	101	15 (14.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.12 (1.15, 3.91) 0.0136	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 3 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9887
CERVICAL ESOPHAGUS	5	5 (100.0)	2.20 (0.26, 5.78)	7	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0013	
THORACIC ESOPHAGUS	84	23 (27.4)	N.A. (8.08, N.A.)	93	9 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	3.01 (1.39, 6.52) 0.0033	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.7211
<=1	85	28 (32.9)	N.A. (7.62, N.A.)	86	14 (16.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.03 (1.07, 3.86) 0.0266	
>=2	124	37 (29.8)	13.83 (8.08, N.A.)	121	21 (17.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.69 (0.98, 2.89) 0.0544	
LYMPH NODE METASTASIS								0.2895
NO	51	20 (39.2)	10.02 (5.09, N.A.)	45	7 (15.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.69 (1.13, 6.36) 0.0195	
YES	158	45 (28.5)	N.A. (13.83, N.A.)	163	28 (17.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.61 (1.00, 2.59) 0.0458	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 4 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.7532
NO	152	47 (30.9)	N.A. (10.02, N.A.)	155	24 (15.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.92 (1.17, 3.14) 0.0083	
YES	57	18 (31.6)	7.13 (4.50, N.A.)	53	11 (20.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.71 (0.81, 3.63) 0.1558	
LUNG METASTASIS								0.4282
NO	111	35 (31.5)	N.A. (8.08, N.A.)	117	17 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.22 (1.24, 3.96) 0.0055	
YES	98	30 (30.6)	13.83 (8.08, N.A.)	91	18 (19.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.50 (0.83, 2.71) 0.1710	
BONE METASTASIS								0.5547
NO	187	58 (31.0)	N.A. (9.59, N.A.)	183	32 (17.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.78 (1.15, 2.74) 0.0079	
YES	22	7 (31.8)	13.83 (2.10, 13.83)	25	3 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.75 (0.71, 10.70) 0.1286	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 5 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.8397
NO	38	12 (31.6)	N.A. (6.47, N.A.)	50	8 (16.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.86 (0.76, 4.56) 0.1674	
YES	171	53 (31.0)	N.A. (8.08, N.A.)	158	27 (17.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.79 (1.12, 2.85) 0.0128	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.3112
NO	99	33 (33.3)	N.A. (7.62, N.A.)	114	17 (14.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.34 (1.30, 4.20) 0.0033	
YES	110	32 (29.1)	N.A. (9.59, N.A.)	94	18 (19.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.47 (0.82, 2.62) 0.1893	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.8368
NO	57	18 (31.6)	N.A. (7.13, N.A.)	66	12 (18.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.74 (0.84, 3.61) 0.1342	
YES	152	47 (30.9)	N.A. (10.02, N.A.)	142	23 (16.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.89 (1.15, 3.13) 0.0106	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 6 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.4834
NEVER	30	9 (30.0)	8.08 (7.13, N.A.)	31	4 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.28 (0.70, 7.41) 0.1581	
FORMER	158	47 (29.7)	N.A. (10.02, N.A.)	147	27 (18.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.61 (1.00, 2.59) 0.0452	
CURRENT	21	9 (42.9)	8.08 (3.65, N.A.)	30	4 (13.3)	N.A. (7.49, N.A.)	3.19 (0.98, 10.38) 0.0423	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.5521
>=1%	101	28 (27.7)	N.A. (9.59, N.A.)	101	17 (16.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.63 (0.89, 2.98) 0.1091	
<1% OR INDETERMINATE	108	37 (34.3)	13.83 (7.62, N.A.)	107	18 (16.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.04 (1.16, 3.58) 0.0117	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.6044
>=1%	101	28 (27.7)	N.A. (9.59, N.A.)	102	17 (16.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.66 (0.90, 3.03) 0.0973	
<1%	108	37 (34.3)	13.83 (7.62, N.A.)	106	18 (17.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.00 (1.14, 3.52) 0.0140	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 7 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9395
>=5%	74	21 (28.4)	N.A. (N.A., N.A.)	72	11 (15.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.93 (0.93, 4.01) 0.0716	
<5%	135	44 (32.6)	13.83 (8.08, N.A.)	136	24 (17.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.79 (1.09, 2.95) 0.0202	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.7268
>=10%	64	19 (29.7)	N.A. (7.13, N.A.)	57	8 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	2.13 (0.93, 4.87) 0.0660	
<10%	145	46 (31.7)	13.83 (8.08, N.A.)	151	27 (17.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.75 (1.08, 2.81) 0.0201	
LOCATION								0.6366
JAPAN	135	47 (34.8)	13.83 (7.62, N.A.)	138	27 (19.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.75 (1.09, 2.81) 0.0186	
REST OF THE WORLD	74	18 (24.3)	N.A. (9.59, N.A.)	70	8 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.11 (0.91, 4.87) 0.0738	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 8 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9068
PACLITAXEL	131	44 (33.6)	N.A. (9.59, N.A.)	143	26 (18.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.82 (1.12, 2.96) 0.0140	
DOCETAXEL	78	21 (26.9)	N.A. (7.13, N.A.)	65	9 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.90 (0.87, 4.15) 0.1011	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.3154
NO	107	34 (31.8)	N.A. (8.08, N.A.)	119	17 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.27 (1.26, 4.07) 0.0047	
YES	102	31 (30.4)	13.83 (8.08, N.A.)	89	18 (20.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.46 (0.82, 2.61) 0.1945	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 9 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PNEUMONITIS IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	12 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	208	6 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.99 (0.75, 5.33) 0.1609	
AGE CATEGORY I								0.7186
<65	112	4 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	3.26 (0.36, 29.16) 0.2634	
>=65	97	8 (8.2)	N.A. (N.A., N.A.)	123	5 (4.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.94 (0.63, 5.95) 0.2413	
AGE CATEGORY II								0.9271
<65	112	4 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	3.26 (0.36, 29.16) 0.2634	
65-<75	83	7 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	95	4 (4.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.96 (0.57, 6.74) 0.2749	
>=75	14	1 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.89 (0.12, 30.25) 0.6473	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 10 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PNEUMONITIS IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.9898
MALE	178	10 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	184	6 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.70 (0.61, 4.69) 0.3023	
FEMALE	31	2 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	24	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2024	
RACE								0.9911
ASIAN	200	11 (5.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	6 (3.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.82 (0.67, 4.94) 0.2321	
WHITE	9	1 (11.1)	N.A. (1.58, N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3173	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.2412
0	101	4 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	107	4 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.07 (0.27, 4.29) 0.9240	
1	108	8 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.71 (0.78, 17.59) 0.0766	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 11 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PNEUMONITIS IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.7707
<=1	85	5 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	86	2 (2.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.27 (0.44, 11.79) 0.3151	
>=2	124	7 (5.6)	N.A. (N.A., N.A.)	121	4 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.86 (0.54, 6.35) 0.3147	
LYMPH NODE METASTASIS								0.8167
NO	51	3 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	45	1 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.33 (0.24, 22.72) 0.4537	
YES	158	9 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	163	5 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.92 (0.64, 5.74) 0.2352	
LIVER METASTASIS								0.1652
NO	152	10 (6.6)	N.A. (N.A., N.A.)	155	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	3.24 (0.89, 11.80) 0.0600	
YES	57	2 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	53	3 (5.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.71 (0.12, 4.25) 0.7051	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 12 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PNEUMONITIS IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LUNG METASTASIS								0.6646
NO	111	7 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	117	3 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.47 (0.64, 9.59) 0.1766	
YES	98	5 (5.1)	N.A. (N.A., N.A.)	91	3 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.55 (0.37, 6.51) 0.5484	
BONE METASTASIS								0.9998
NO	187	12 (6.4)	N.A. (N.A., N.A.)	183	6 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.96 (0.73, 5.25) 0.1703	
YES	22	0	N.A. (N.A., N.A.)	25	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
TARGET LESION								0.9904
NO	38	2 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	50	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1018	
YES	171	10 (5.8)	N.A. (N.A., N.A.)	158	6 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.49 (0.54, 4.12) 0.4411	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 13 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PNEUMONITIS IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.3308
NO	99	8 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	3 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.12 (0.83, 11.77) 0.0770	
YES	110	4 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	94	3 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.14 (0.25, 5.12) 0.8677	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.4038
NO	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	66	3 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.25 (0.25, 6.17) 0.7874	
YES	152	9 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	142	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.77 (0.75, 10.27) 0.1127	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 14 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PNEUMONITIS IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.9742
NEVER	30	2 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	31	1 (3.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.07 (0.19, 22.86) 0.5429	
FORMER	158	8 (5.1)	N.A. (N.A., N.A.)	147	5 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.47 (0.48, 4.53) 0.4952	
CURRENT	21	2 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	30	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1001	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.9935
>=1%	101	4 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.94 (0.35, 10.71) 0.4370	
<1% OR INDETERMINATE	108	8 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	107	4 (3.7)	N.A. (N.A., N.A.)	2.03 (0.61, 6.76) 0.2380	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.9863
>=1%	101	4 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	102	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.97 (0.36, 10.86) 0.4258	
<1%	108	8 (7.4)	N.A. (N.A., N.A.)	106	4 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	2.01 (0.60, 6.68) 0.2471	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 15 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PNEUMONITIS IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.9692
>=5%	74	4 (5.4)	N.A. (N.A., N.A.)	72	2 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.91 (0.35, 10.48) 0.4466	
<5%	135	8 (5.9)	N.A. (N.A., N.A.)	136	4 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	2.06 (0.62, 6.87) 0.2293	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.5537
>=10%	64	4 (6.3)	N.A. (N.A., N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	3.44 (0.38, 30.92) 0.2416	
<10%	145	8 (5.5)	N.A. (N.A., N.A.)	151	5 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.71 (0.56, 5.24) 0.3418	
LOCATION								0.5954
JAPAN	135	11 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	138	5 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.19 (0.76, 6.31) 0.1383	
REST OF THE WORLD	74	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.02 (0.06, 16.36) 0.9871	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 16 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

PNEUMONITIS IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.8180
PACLITAXEL	131	9 (6.9)	N.A. (N.A., N.A.)	143	5 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.96 (0.66, 5.85) 0.2202	
DOCETAXEL	78	3 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	65	1 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.41 (0.24, 23.75) 0.4374	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.8791
NO	107	7 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	119	4 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.91 (0.56, 6.56) 0.2926	
YES	102	5 (4.9)	N.A. (N.A., N.A.)	89	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	2.20 (0.42, 11.41) 0.3358	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 17 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

DIARRHEA/COLITIS IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab			Control Group Total			Nivolumab vs. Control Group Total	
	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	209	5 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0401	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 18 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HEPATITIS IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab			Control Group Total			Nivolumab vs. Control Group Total	
	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	209	3 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1525	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 19 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab			Control Group Total			Nivolumab vs. Control Group Total	
	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	209	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.2997	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 20 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RASH IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	27 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	208	24 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.10 (0.64, 1.92) 0.7172	
AGE CATEGORY I								0.6122
<65	112	14 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	85	8 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.31 (0.55, 3.14) 0.5355	
>=65	97	13 (13.4)	N.A. (N.A., N.A.)	123	16 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.01 (0.49, 2.10) 0.9781	
AGE CATEGORY II								0.9205
<65	112	14 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	85	8 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.31 (0.55, 3.14) 0.5355	
65-<75	83	13 (15.7)	N.A. (N.A., N.A.)	95	14 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	1.06 (0.50, 2.26) 0.8777	
>=75	14	0	N.A. (N.A., N.A.)	28	2 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3021	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 21 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RASH IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.4669
MALE	178	22 (12.4)	N.A. (N.A., N.A.)	184	22 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.01 (0.56, 1.83) 0.9672	
FEMALE	31	5 (16.1)	N.A. (N.A., N.A.)	24	2 (8.3)	N.A. (N.A., N.A.)	2.03 (0.39, 10.48) 0.3881	
RACE								>0.9999
ASIAN	200	27 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	24 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.11 (0.64, 1.92) 0.7095	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.8381
0	101	13 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	13 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.05 (0.49, 2.26) 0.8948	
1	108	14 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	11 (10.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.15 (0.52, 2.56) 0.7268	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 22 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RASH IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9902
CERVICAL ESOPHAGUS	5	2 (40.0)	N.A. (0.43, N.A.)	7	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0886	
THORACIC ESOPHAGUS	84	8 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	93	6 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.56 (0.54, 4.51) 0.4025	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.6435
<=1	85	14 (16.5)	N.A. (N.A., N.A.)	86	11 (12.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.28 (0.58, 2.82) 0.5357	
>=2	124	13 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	121	13 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.96 (0.44, 2.07) 0.9169	
LYMPH NODE METASTASIS								0.2948
NO	51	11 (21.6)	N.A. (N.A., N.A.)	45	6 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.68 (0.62, 4.55) 0.3006	
YES	158	16 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	163	18 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.88 (0.45, 1.73) 0.7098	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 23 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RASH IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.7859
NO	152	18 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	155	17 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.04 (0.53, 2.02) 0.9033	
YES	57	9 (15.8)	N.A. (N.A., N.A.)	53	7 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.28 (0.48, 3.45) 0.6226	
LUNG METASTASIS								0.7797
NO	111	13 (11.7)	N.A. (N.A., N.A.)	117	13 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.04 (0.48, 2.23) 0.9228	
YES	98	14 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	91	11 (12.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.20 (0.54, 2.65) 0.6480	
BONE METASTASIS								0.9547
NO	187	24 (12.8)	N.A. (N.A., N.A.)	183	21 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.10 (0.61, 1.97) 0.7499	
YES	22	3 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	25	3 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.23 (0.25, 6.09) 0.8021	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 24 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RASH IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.9536
NO	38	5 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	50	6 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.05 (0.32, 3.44) 0.9343	
YES	171	22 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	158	18 (11.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.11 (0.59, 2.07) 0.7366	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.1927
NO	99	14 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	10 (8.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.65 (0.73, 3.71) 0.2195	
YES	110	13 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	94	14 (14.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.76 (0.36, 1.62) 0.4742	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.8039
NO	57	8 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	66	9 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.04 (0.40, 2.69) 0.9406	
YES	152	19 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	142	15 (10.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.16 (0.59, 2.29) 0.6587	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 25 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RASH IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.8060
NEVER	30	2 (6.7)	N.A. (N.A., N.A.)	31	3 (9.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.67 (0.11, 4.03) 0.6632	
FORMER	158	22 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	147	18 (12.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.12 (0.60, 2.08) 0.7243	
CURRENT	21	3 (14.3)	N.A. (N.A., N.A.)	30	3 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.45 (0.29, 7.17) 0.6507	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.4791
>=1%	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	13 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.88 (0.40, 1.94) 0.7512	
<1% OR INDETERMINATE	108	15 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	11 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.38 (0.63, 3.00) 0.4184	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.5074
>=1%	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	13 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	0.89 (0.40, 1.96) 0.7800	
<1%	108	15 (13.9)	N.A. (N.A., N.A.)	106	11 (10.4)	N.A. (N.A., N.A.)	1.36 (0.62, 2.96) 0.4349	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 26 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RASH IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.7768
>=5%	74	10 (13.5)	N.A. (N.A., N.A.)	72	8 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.25 (0.49, 3.18) 0.6321	
<5%	135	17 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	136	16 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	1.04 (0.52, 2.06) 0.9075	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.6868
>=10%	64	9 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.35 (0.48, 3.79) 0.5677	
<10%	145	18 (12.4)	N.A. (N.A., N.A.)	151	18 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	1.02 (0.53, 1.97) 0.9408	
LOCATION								0.7786
JAPAN	135	19 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	138	18 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	1.07 (0.56, 2.05) 0.8248	
REST OF THE WORLD	74	8 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	6 (8.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.19 (0.41, 3.47) 0.7432	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 27 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

RASH IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.8269
PACLITAXEL	131	17 (13.0)	N.A. (N.A., N.A.)	143	16 (11.2)	N.A. (N.A., N.A.)	1.14 (0.58, 2.27) 0.6987	
DOCETAXEL	78	10 (12.8)	N.A. (N.A., N.A.)	65	8 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	1.01 (0.40, 2.55) 0.9827	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.0758
NO	107	15 (14.0)	N.A. (N.A., N.A.)	119	9 (7.6)	N.A. (N.A., N.A.)	1.82 (0.79, 4.18) 0.1497	
YES	102	12 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	89	15 (16.9)	N.A. (N.A., N.A.)	0.68 (0.32, 1.46) 0.3232	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 28 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	26 (12.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	5 (2.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.21 (2.00, 13.59) 0.0002	
AGE CATEGORY I								0.3639
<65	112	14 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	10.78 (1.42, 82.00) 0.0040	
>=65	97	12 (12.4)	N.A. (N.A., N.A.)	123	4 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	3.69 (1.19, 11.49) 0.0158	
AGE CATEGORY II								0.6219
<65	112	14 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	10.78 (1.42, 82.00) 0.0040	
65-<75	83	8 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	95	2 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.93 (1.05, 23.21) 0.0253	
>=75	14	4 (28.6)	13.83 (5.78, N.A.)	28	2 (7.1)	N.A. (N.A., N.A.)	2.47 (0.41, 14.89) 0.3075	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 29 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.9882
MALE	178	22 (12.4)	N.A. (N.A., N.A.)	184	5 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	4.60 (1.74, 12.16) 0.0007	
FEMALE	31	4 (12.9)	N.A. (13.83, N.A.)	24	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1205	
RACE								0.9902
ASIAN	200	25 (12.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	5 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	5.00 (1.91, 13.09) 0.0003	
WHITE	9	1 (11.1)	N.A. (0.92, N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3458	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.8636
0	101	13 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.85 (1.38, 17.01) 0.0064	
1	108	13 (12.0)	N.A. (N.A., N.A.)	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	5.66 (1.27, 25.21) 0.0103	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 30 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LESION SITES (TNM CLASSIFICATION)								0.9938
CERVICAL ESOPHAGUS	5	2 (40.0)	5.78 (2.79, N.A.)	7	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.1161	
THORACIC ESOPHAGUS	84	9 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	93	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	5.09 (1.10, 23.59) 0.0207	
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.3568
<=1	85	11 (12.9)	N.A. (N.A., N.A.)	86	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	11.77 (1.52, 91.16) 0.0027	
>=2	124	15 (12.1)	N.A. (13.83, N.A.)	121	4 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	3.55 (1.17, 10.75) 0.0168	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9896
NO	51	6 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	45	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0188	
YES	158	20 (12.7)	N.A. (N.A., N.A.)	163	5 (3.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.11 (1.54, 10.98) 0.0023	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 31 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LIVER METASTASIS								0.8520
NO	152	20 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	155	4 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	4.99 (1.70, 14.62) 0.0011	
YES	57	6 (10.5)	N.A. (8.08, N.A.)	53	1 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.05 (0.73, 50.44) 0.0584	
LUNG METASTASIS								0.1642
NO	111	14 (12.6)	N.A. (N.A., N.A.)	117	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	15.50 (2.04, >99.99) 0.0004	
YES	98	12 (12.2)	N.A. (13.83, N.A.)	91	4 (4.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.64 (0.85, 8.24) 0.0822	
BONE METASTASIS								0.9891
NO	187	23 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	183	5 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	4.70 (1.78, 12.37) 0.0006	
YES	22	3 (13.6)	13.83 (N.A., N.A.)	25	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0893	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 32 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
TARGET LESION								0.5139
NO	38	5 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	50	2 (4.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.17 (0.62, 16.37) 0.1448	
YES	171	21 (12.3)	N.A. (N.A., N.A.)	158	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	6.36 (1.89, 21.40) 0.0006	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.1758
NO	99	10 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	4 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.83 (0.89, 9.03) 0.0665	
YES	110	16 (14.5)	N.A. (N.A., N.A.)	94	1 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	14.36 (1.90, >99.99) 0.0006	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9878
NO	57	6 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	66	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0086	
YES	152	20 (13.2)	N.A. (N.A., N.A.)	142	5 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.78 (1.42, 10.09) 0.0044	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 33 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.9980
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3173	
FORMER	158	21 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	147	4 (2.7)	N.A. (N.A., N.A.)	5.15 (1.76, 15.01) 0.0008	
CURRENT	21	4 (19.0)	N.A. (6.47, N.A.)	30	1 (3.3)	N.A. (7.49, N.A.)	4.88 (0.54, 43.71) 0.1165	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.8188
>=1%	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.25 (1.40, 27.95) 0.0060	
<1% OR INDETERMINATE	108	14 (13.0)	N.A. (13.83, N.A.)	107	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.46 (1.28, 15.57) 0.0104	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.7954
>=1%	101	12 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	6.34 (1.42, 28.34) 0.0055	
<1%	108	14 (13.0)	N.A. (13.83, N.A.)	106	3 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.39 (1.26, 15.33) 0.0115	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 34 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.8017
>=5%	74	7 (9.5)	N.A. (N.A., N.A.)	72	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	6.77 (0.83, 55.04) 0.0383	
<5%	135	19 (14.1)	N.A. (N.A., N.A.)	136	4 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.80 (1.63, 14.15) 0.0017	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.9573
>=10%	64	6 (9.4)	N.A. (N.A., N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	5.08 (0.61, 42.27) 0.0940	
<10%	145	20 (13.8)	N.A. (N.A., N.A.)	151	4 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	5.28 (1.80, 15.47) 0.0007	
LOCATION								0.6298
JAPAN	135	18 (13.3)	N.A. (N.A., N.A.)	138	4 (2.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.50 (1.52, 13.31) 0.0029	
REST OF THE WORLD	74	8 (10.8)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.95 (0.99, 63.64) 0.0202	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 35 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ANY ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENT

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9876
PACLITAXEL	131	16 (12.2)	N.A. (N.A., N.A.)	143	5 (3.5)	N.A. (N.A., N.A.)	3.40 (1.24, 9.32) 0.0115	
DOCETAXEL	78	10 (12.8)	N.A. (N.A., N.A.)	65	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0035	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.1941
NO	107	11 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	119	4 (3.4)	N.A. (N.A., N.A.)	2.97 (0.94, 9.36) 0.0505	
YES	102	15 (14.7)	N.A. (N.A., N.A.)	89	1 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	13.87 (1.83, >99.99) 0.0008	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 36 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

ADRENAL INSUFFICIENCY ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab			Control Group Total			Nivolumab vs. Control Group Total	
	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	209	0	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 37 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	21 (10.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	3 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	6.97 (2.07, 23.41) 0.0003	
AGE CATEGORY I								0.8067
<65	112	11 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	8.35 (1.08, 64.74) 0.0150	
>=65	97	10 (10.3)	N.A. (N.A., N.A.)	123	2 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.12 (1.33, 28.06) 0.0080	
AGE CATEGORY II								0.8849
<65	112	11 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	85	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	8.35 (1.08, 64.74) 0.0150	
65-<75	83	7 (8.4)	N.A. (N.A., N.A.)	95	1 (1.1)	N.A. (N.A., N.A.)	8.70 (1.07, 70.73) 0.0147	
>=75	14	3 (21.4)	13.83 (5.78, N.A.)	28	1 (3.6)	N.A. (N.A., N.A.)	3.10 (0.28, 34.52) 0.3330	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 38 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
SEX								0.9906
MALE	178	19 (10.7)	N.A. (N.A., N.A.)	184	3 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.65 (1.97, 22.51) 0.0004	
FEMALE	31	2 (6.5)	N.A. (13.83, N.A.)	24	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3648	
RACE								0.9994
ASIAN	200	21 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	200	3 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	6.98 (2.08, 23.47) 0.0003	
WHITE	9	0	N.A. (N.A., N.A.)	8	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. N.A.	
ECOG PS SCORE AT BASELINE								0.6764
0	101	10 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	107	2 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	5.60 (1.23, 25.57) 0.0122	
1	108	11 (10.2)	N.A. (N.A., N.A.)	101	1 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	9.33 (1.20, 72.66) 0.0094	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 39 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
NUMBER OF ORGANS WITH METASTASES (ECRF)								0.6368
<=1	85	10 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	86	1 (1.2)	N.A. (N.A., N.A.)	10.69 (1.37, 83.52) 0.0047	
>=2	124	11 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	121	2 (1.7)	N.A. (N.A., N.A.)	5.01 (1.10, 22.77) 0.0206	
LYMPH NODE METASTASIS								0.9912
NO	51	5 (9.8)	N.A. (N.A., N.A.)	45	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0312	
YES	158	16 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	163	3 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	5.43 (1.57, 18.70) 0.0027	
LIVER METASTASIS								0.9920
NO	152	15 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	155	3 (1.9)	N.A. (N.A., N.A.)	4.91 (1.42, 17.01) 0.0054	
YES	57	6 (10.5)	N.A. (8.08, N.A.)	53	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0128	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 40 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
LUNG METASTASIS								0.5106
NO	111	11 (9.9)	N.A. (N.A., N.A.)	117	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	12.17 (1.57, 94.28) 0.0022	
YES	98	10 (10.2)	N.A. (13.83, N.A.)	91	2 (2.2)	N.A. (N.A., N.A.)	4.36 (0.95, 20.01) 0.0393	
BONE METASTASIS								0.9910
NO	187	18 (9.6)	N.A. (N.A., N.A.)	183	3 (1.6)	N.A. (N.A., N.A.)	6.13 (1.80, 20.83) 0.0009	
YES	22	3 (13.6)	13.83 (N.A., N.A.)	25	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0893	
TARGET LESION								0.5896
NO	38	3 (7.9)	N.A. (N.A., N.A.)	50	1 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	3.79 (0.39, 36.50) 0.2143	
YES	171	18 (10.5)	N.A. (N.A., N.A.)	158	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	8.08 (1.87, 34.96) 0.0009	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 41 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PAST TREATMENTS FOR CANCER (SURGERY)								0.9870
NO	99	6 (6.1)	N.A. (N.A., N.A.)	114	3 (2.6)	N.A. (N.A., N.A.)	2.23 (0.56, 8.95) 0.2453	
YES	110	15 (13.6)	N.A. (N.A., N.A.)	94	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0002	
PAST TREATMENTS FOR CANCER (RADIOTHERAPY)								0.9905
NO	57	3 (5.3)	N.A. (N.A., N.A.)	66	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0723	
YES	152	18 (11.8)	N.A. (N.A., N.A.)	142	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	5.71 (1.68, 19.44) 0.0016	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 42 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
HISTORY OF SMOKING								0.9696
NEVER	30	1 (3.3)	N.A. (N.A., N.A.)	31	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3173	
FORMER	158	16 (10.1)	N.A. (N.A., N.A.)	147	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.85 (1.80, 34.21) 0.0011	
CURRENT	21	4 (19.0)	N.A. (6.47, N.A.)	30	1 (3.3)	N.A. (7.49, N.A.)	4.88 (0.54, 43.71) 0.1165	
PDL1 EXPRESSION (IWRS)								0.4248
>=1%	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	101	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.64 (1.00, 21.51) 0.0308	
<1% OR INDETERMINATE	108	12 (11.1)	N.A. (13.83, N.A.)	107	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	11.52 (1.49, 88.93) 0.0031	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 1% CUT-OFF								0.4390
>=1%	101	9 (8.9)	N.A. (N.A., N.A.)	102	2 (2.0)	N.A. (N.A., N.A.)	4.71 (1.02, 21.83) 0.0289	
<1%	108	12 (11.1)	N.A. (13.83, N.A.)	106	1 (0.9)	N.A. (N.A., N.A.)	11.33 (1.47, 87.45) 0.0034	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 43 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 5% CUT-OFF								0.6602
>=5%	74	5 (6.8)	N.A. (N.A., N.A.)	72	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	4.85 (0.57, 41.53) 0.1109	
<5%	135	16 (11.9)	N.A. (N.A., N.A.)	136	2 (1.5)	N.A. (N.A., N.A.)	8.10 (1.86, 35.33) 0.0009	
PDL1 EXPRESSION (TEST RESULTS) 10% CUT-OFF								0.5717
>=10%	64	5 (7.8)	N.A. (N.A., N.A.)	57	1 (1.8)	N.A. (N.A., N.A.)	4.27 (0.50, 36.60) 0.1496	
<10%	145	16 (11.0)	N.A. (N.A., N.A.)	151	2 (1.3)	N.A. (N.A., N.A.)	8.44 (1.94, 36.79) 0.0007	
LOCATION								0.8643
JAPAN	135	15 (11.1)	N.A. (N.A., N.A.)	138	2 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	7.48 (1.71, 32.78) 0.0017	
REST OF THE WORLD	74	6 (8.1)	N.A. (N.A., N.A.)	70	1 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	5.83 (0.70, 48.49) 0.0640	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 44 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HYPOTHYROIDISM/THYROIDITIS ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
INTENDED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY PRIOR TO RANDOMIZATION								0.9897
PACLITAXEL	131	12 (9.2)	N.A. (N.A., N.A.)	143	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	4.18 (1.17, 14.89) 0.0168	
DOCETAXEL	78	9 (11.5)	N.A. (N.A., N.A.)	65	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0057	
RECURRENT ESOPHAGEAL CANCER								0.9875
NO	107	7 (6.5)	N.A. (N.A., N.A.)	119	3 (2.5)	N.A. (N.A., N.A.)	2.49 (0.64, 9.67) 0.1723	
YES	102	14 (13.7)	N.A. (N.A., N.A.)	89	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0003	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 45 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

DIABETES MELLITUS ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab			Control Group Total			Nivolumab vs. Control Group Total	
	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	209	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	2 (1.0)	N.A. (N.A., N.A.)	0.51 (0.05, 5.61) 0.5735	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 46 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HYPERTHYROIDISM ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab			Control Group Total			Nivolumab vs. Control Group Total	
	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	209	3 (1.4)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.0889	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

Protocol: CA209473 Page 47 of 47

Subgroup Time-Adjusted Analyses of Immune-mediated Adverse Events
on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

HYPOPHYSITIS ENDOCRINE IMMUNE-MEDIATED ADVERSE EVENTS

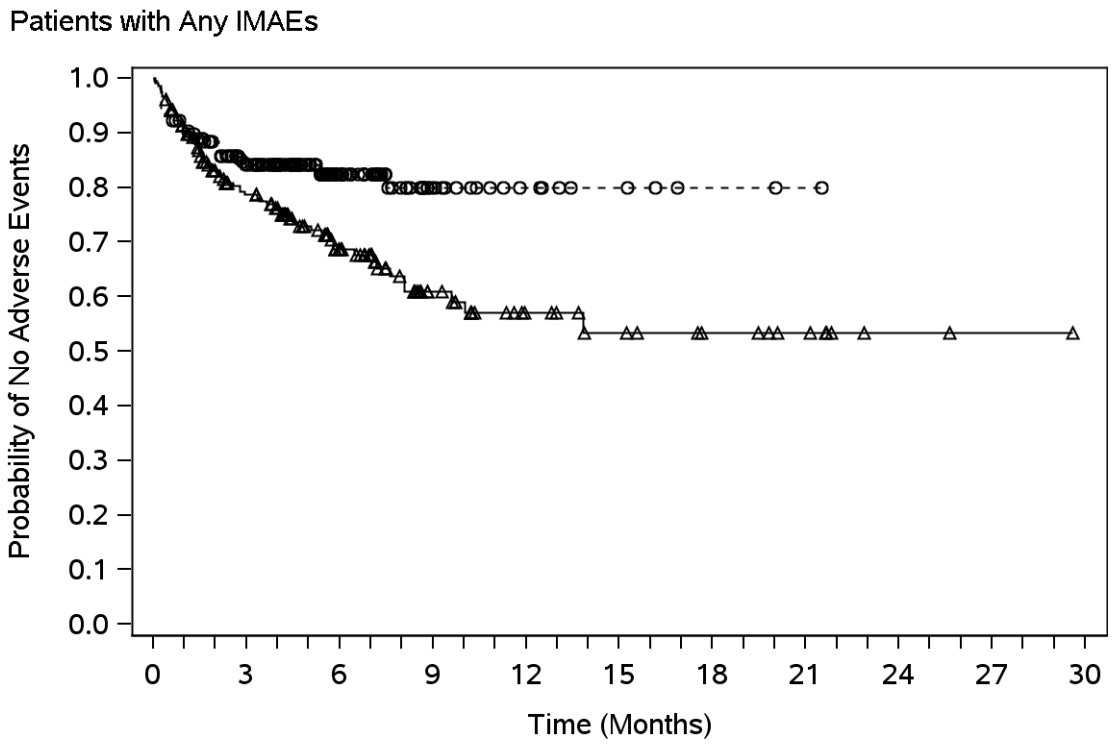
Immune-mediated Adverse Events Subgroup	Nivolumab			Control Group Total			Nivolumab vs. Control Group Total	
	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	N	Patients with Event n (%)	KME [95%CI] (mon) (1)	HR [95%CI] P-value (2) (3)	Test for Interaction P-value (4) (5)
OVERALL	209	1 (0.5)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E. 0.3280	

DBL - Dec 2018. MedDRA Version: 21.1 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 or Control Group Total in one subgroup, display HR as n.m.e.
(2) Unstratified Cox proportional hazard model. HR is Nivo +Ipi over Control Group Total (3) Unstratified log-rank test.
(4) Unstratified Cox proportional hazard model with treatment, subgroup and treatment*subgroup interaction is to assess the significance of the interaction between 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-ono24-ebr2001-batch2.sas 22MAY2020:09:23:09

2.3.2.3 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen imUE jeglichen Grades

Protocol: CA209473 Page 1 of 12

Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	138	69	34	19	14	10	7	2	1	0
Control Group Total	208	151	69	18	9	5	2	1	0	0	0

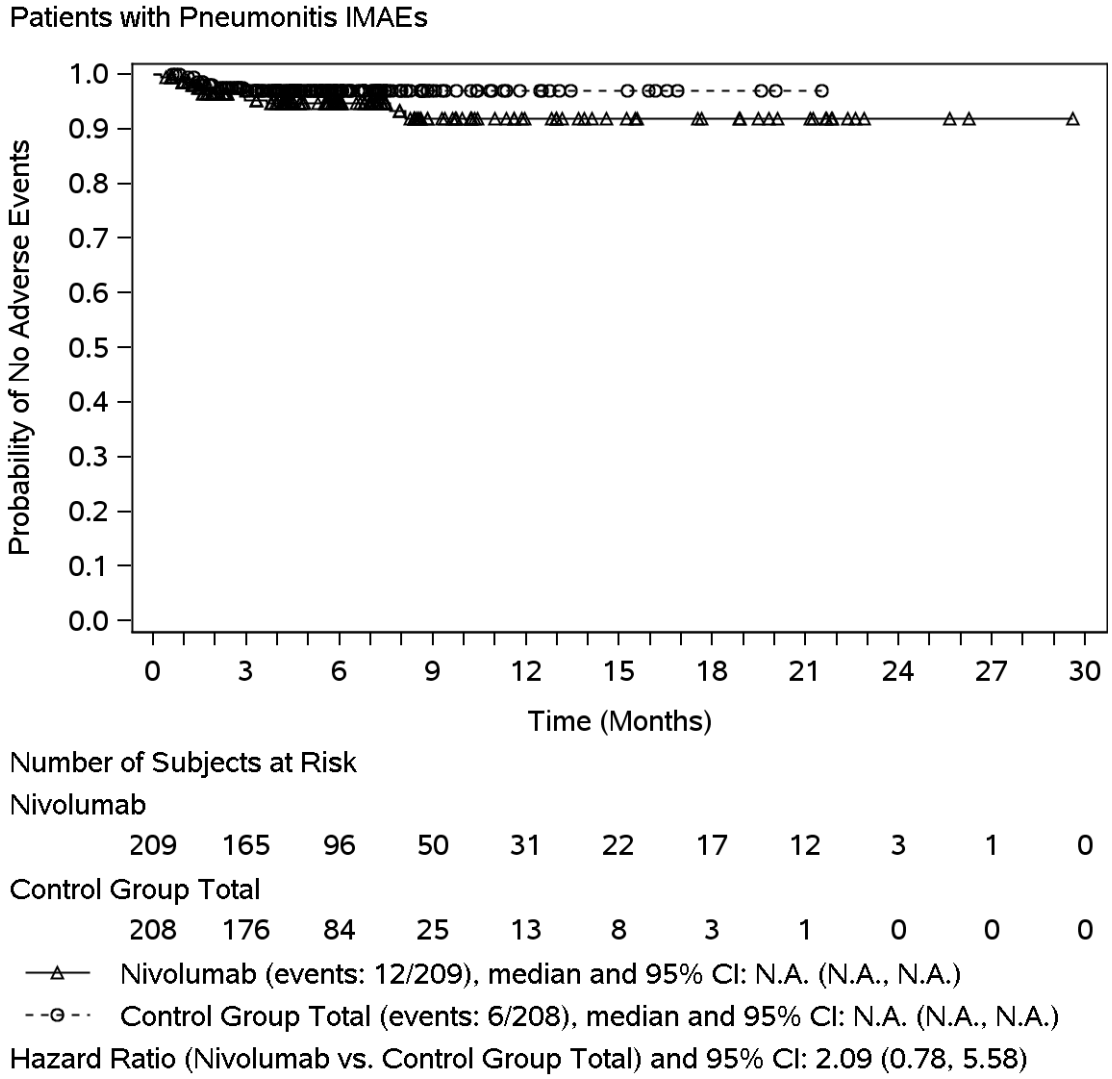
—△— Nivolumab (events: 65/209), median and 95% CI: N.A. (9.59, N.A.)
- -○- - Control Group Total (events: 35/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: 1.80 (1.19, 2.72)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

Protocol: CA209473 Page 2 of 12

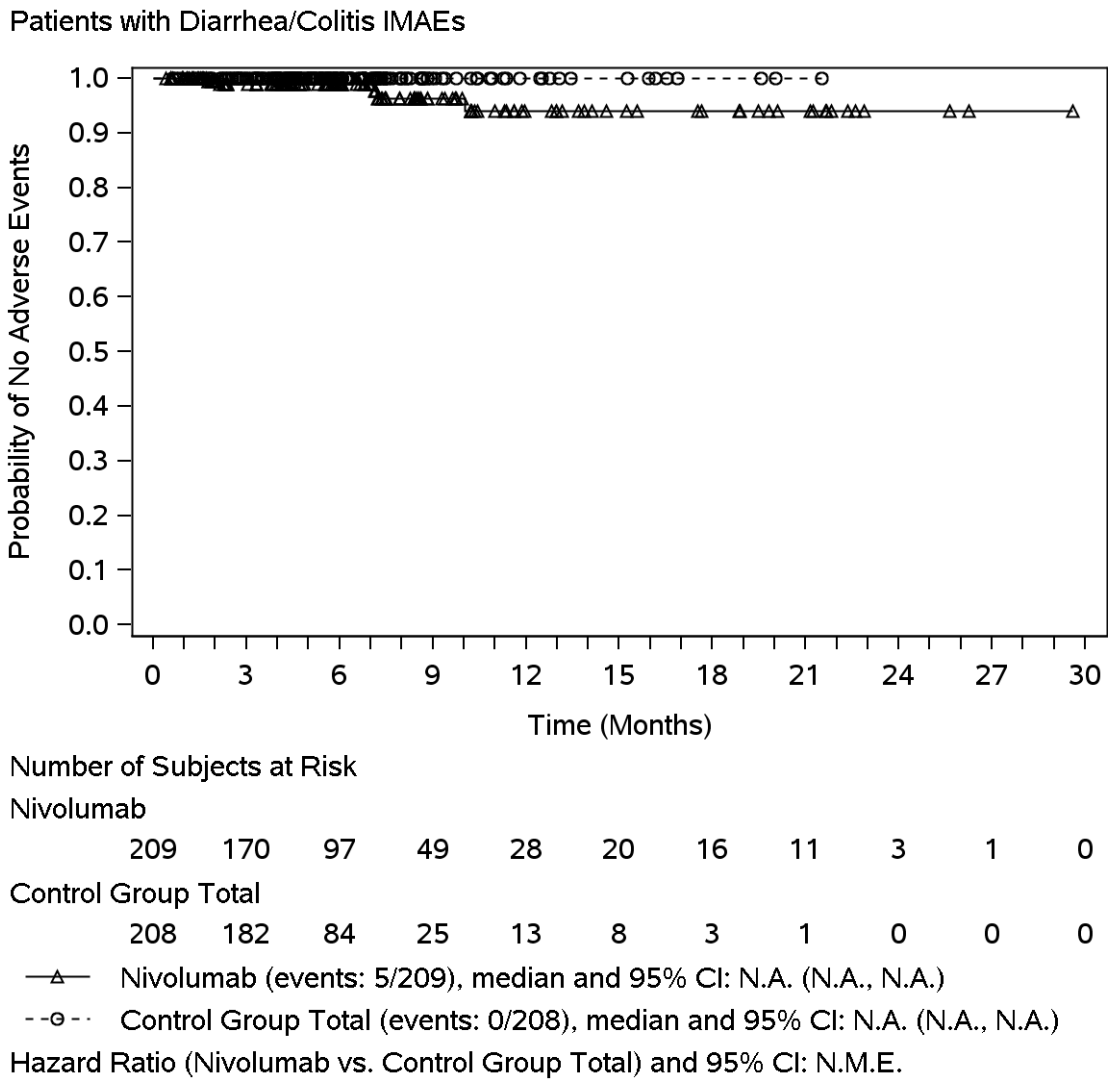
Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

Protocol: CA209473 Page 3 of 12

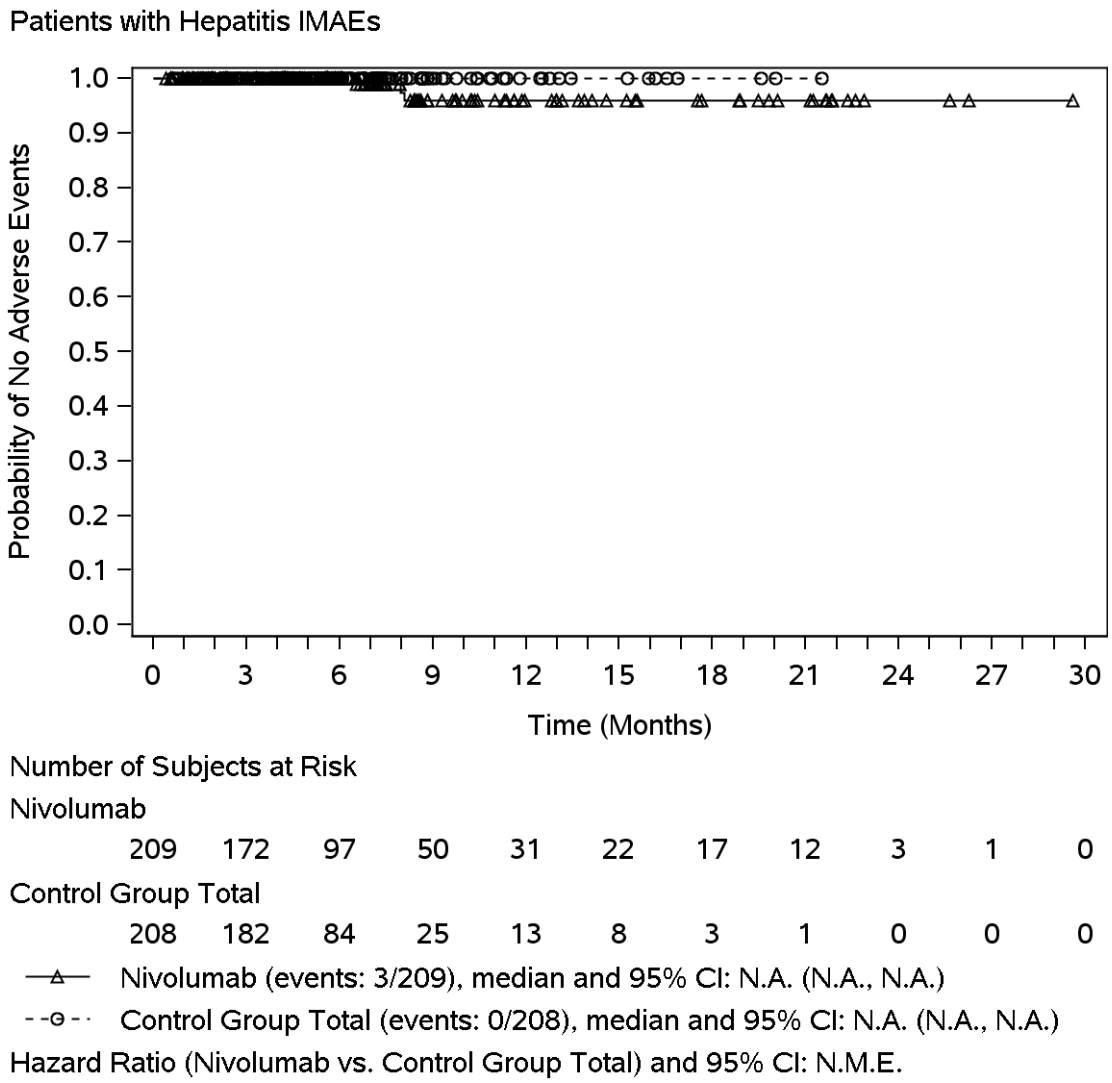
Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

Protocol: CA209473 Page 4 of 12

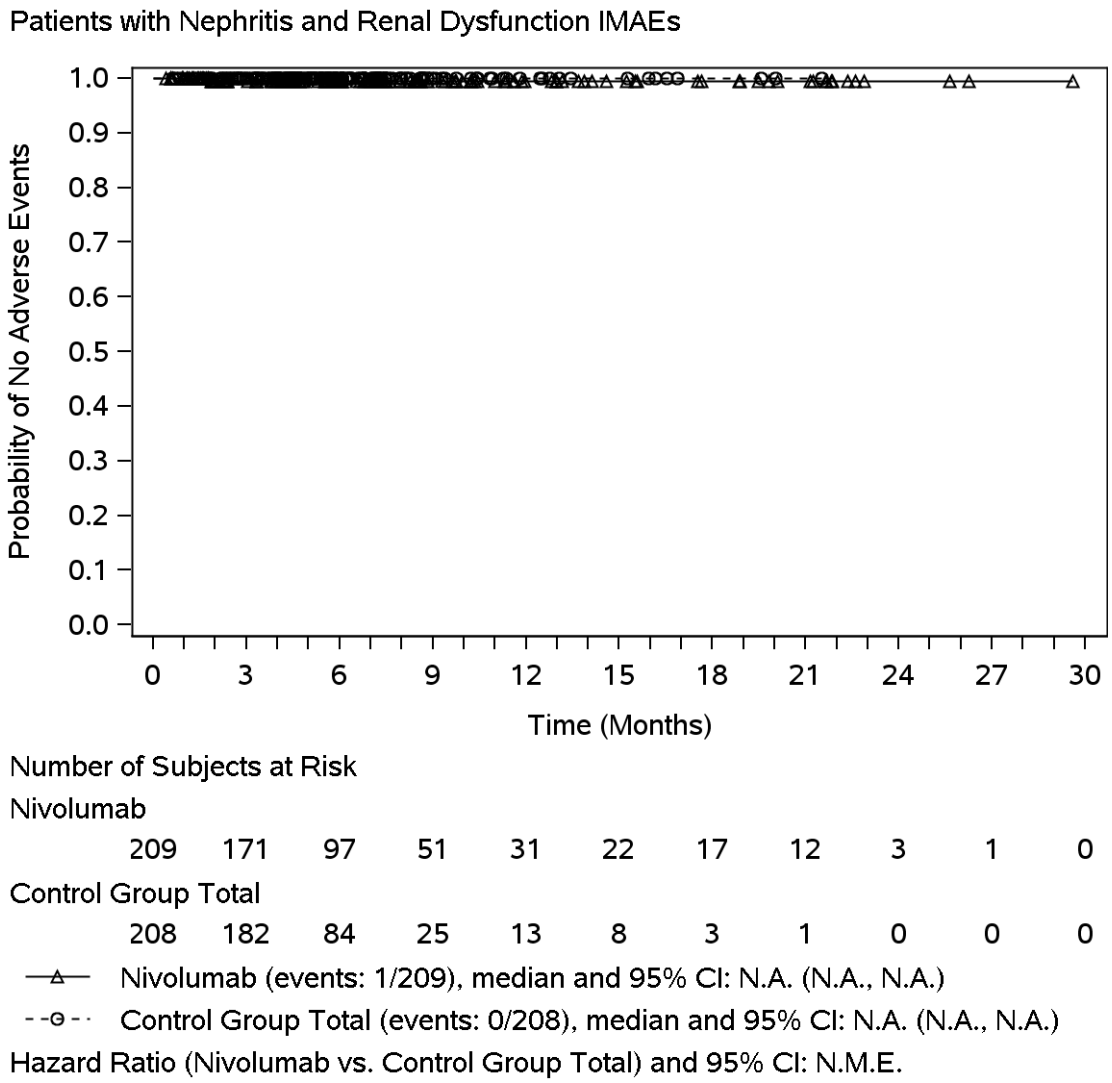
Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

Protocol: CA209473 Page 5 of 12

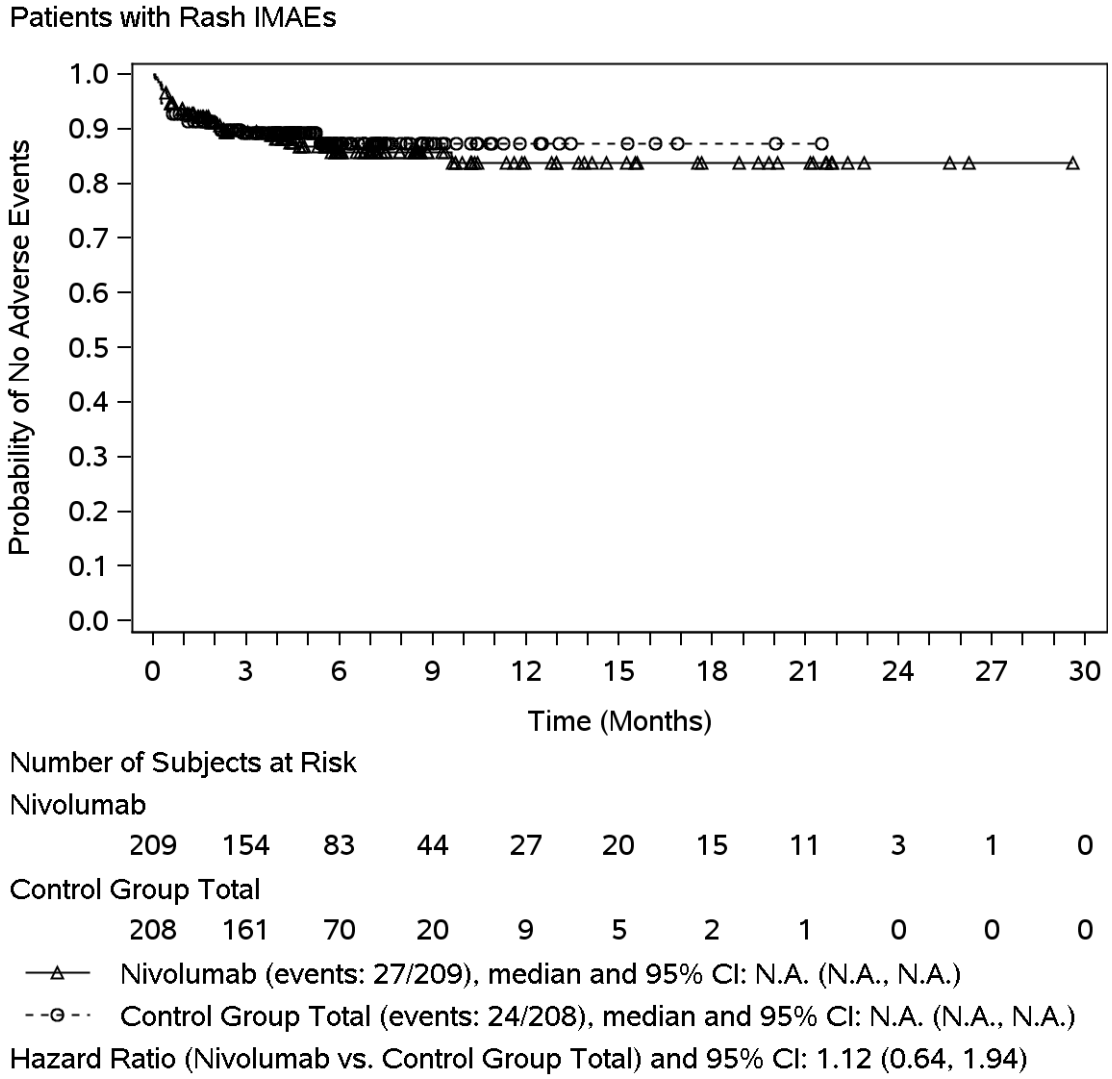
Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

Protocol: CA209473 Page 6 of 12

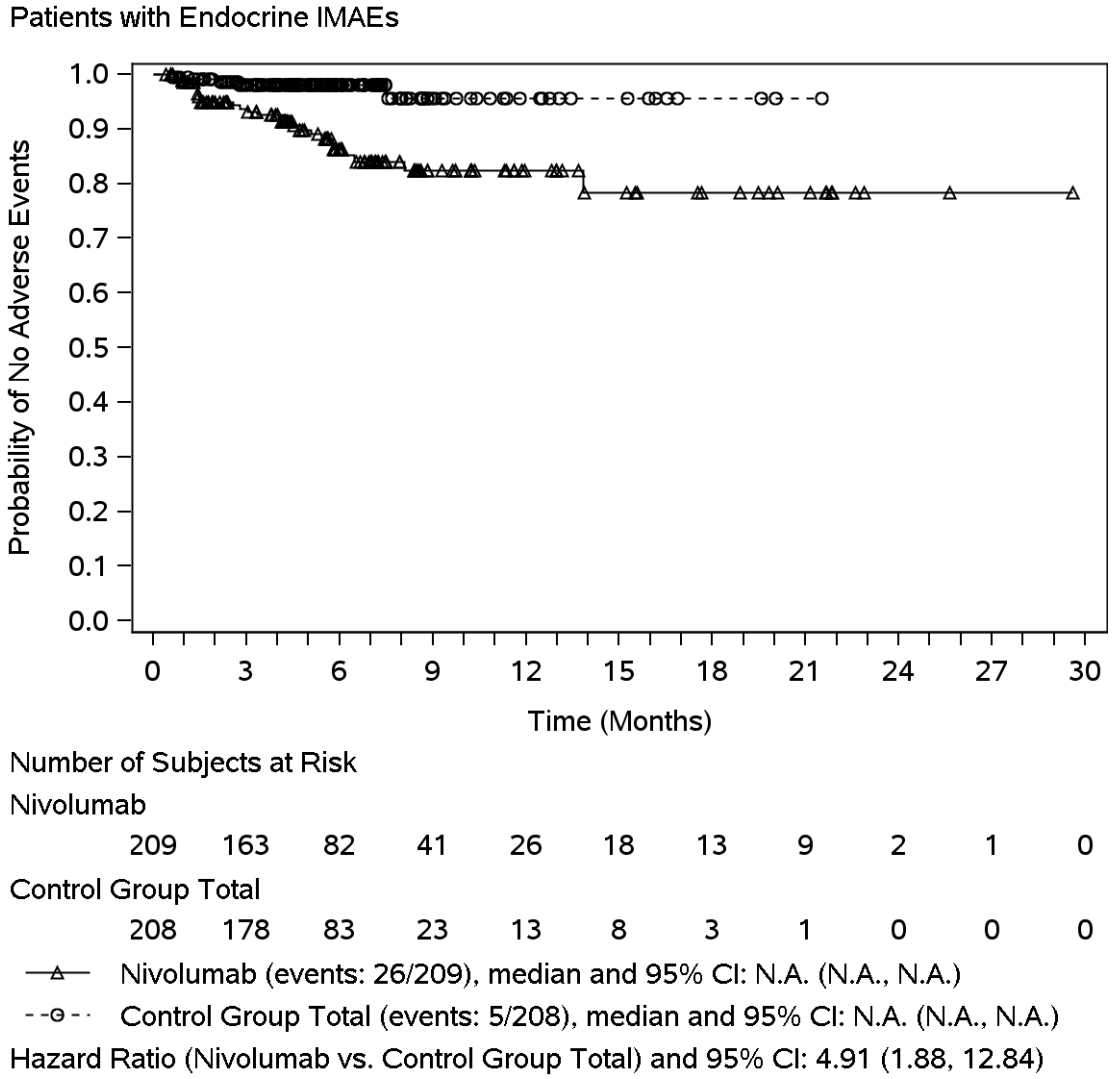
Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

Protocol: CA209473 Page 7 of 12

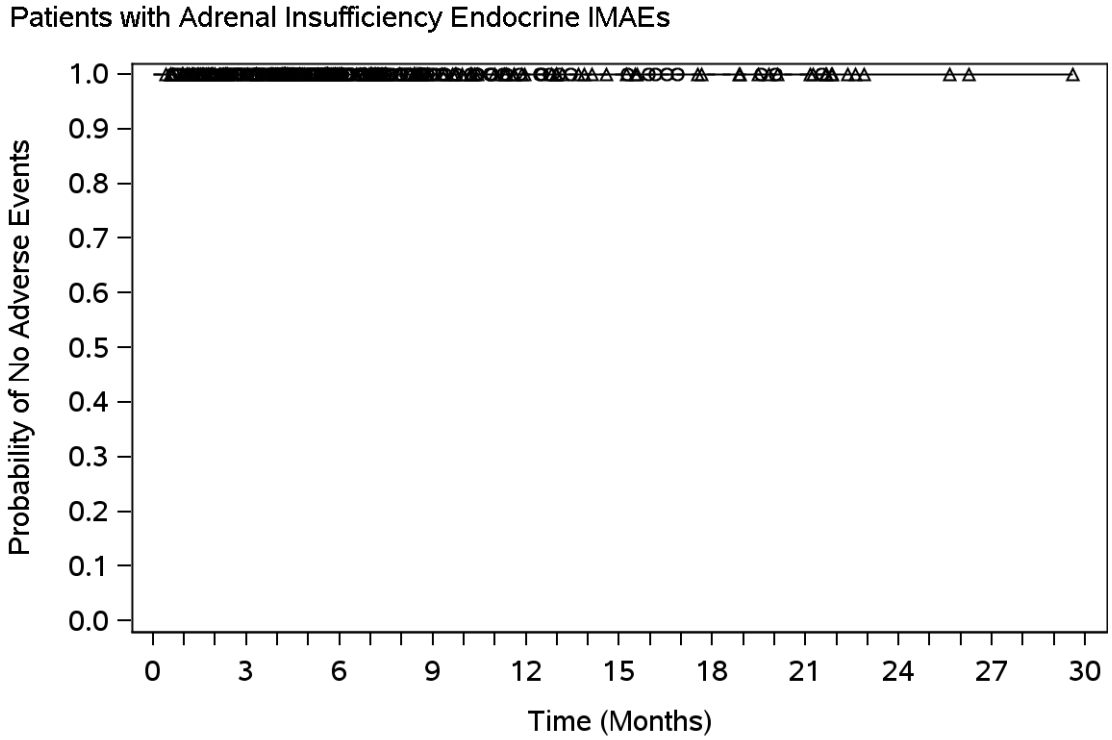
Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

Protocol: CA209473 Page 8 of 12

Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	172	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	182	84	25	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 0/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

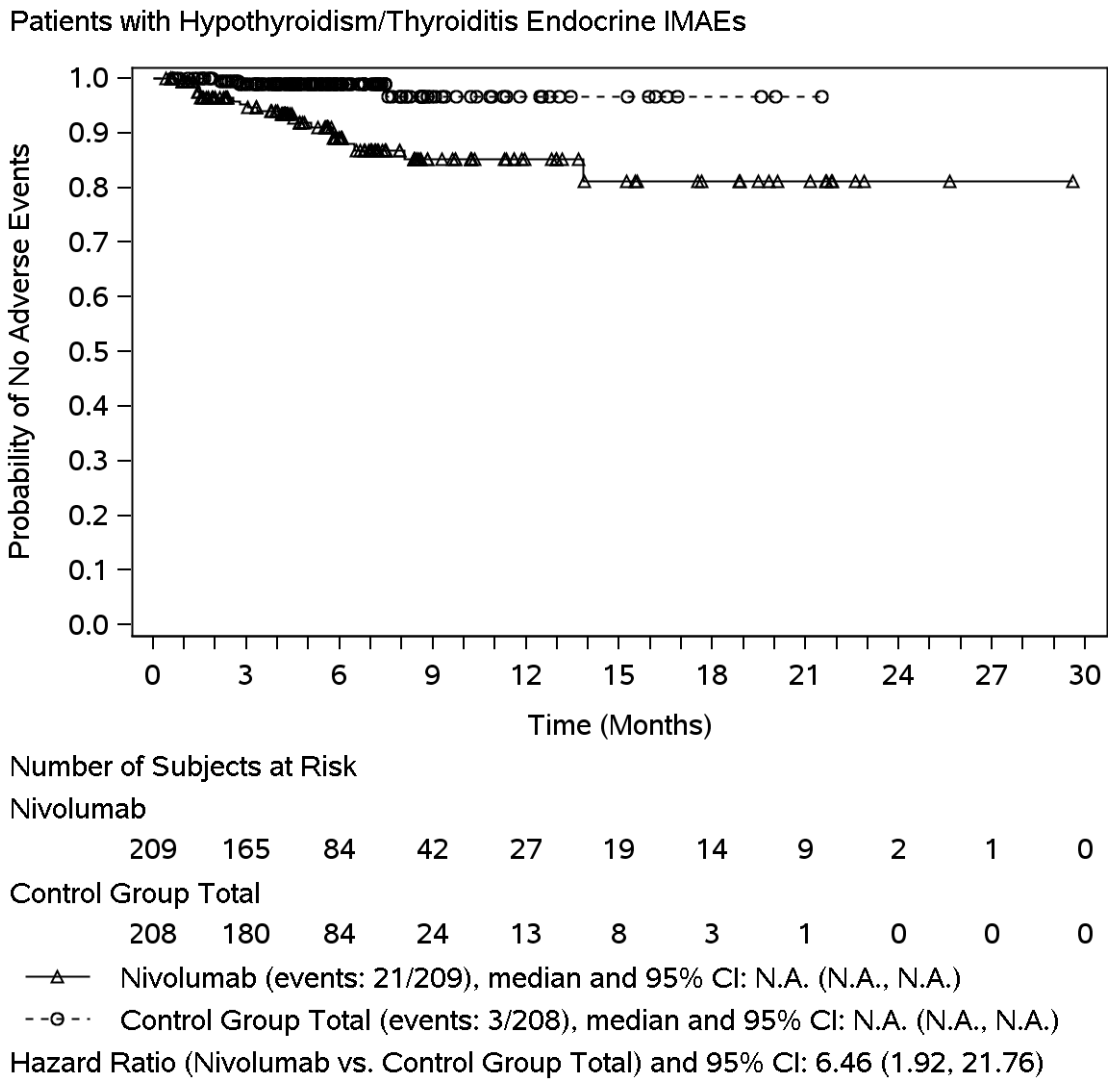
- -○- - Control Group Total (events: 0/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: N.M.E.

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

Protocol: CA209473 Page 9 of 12

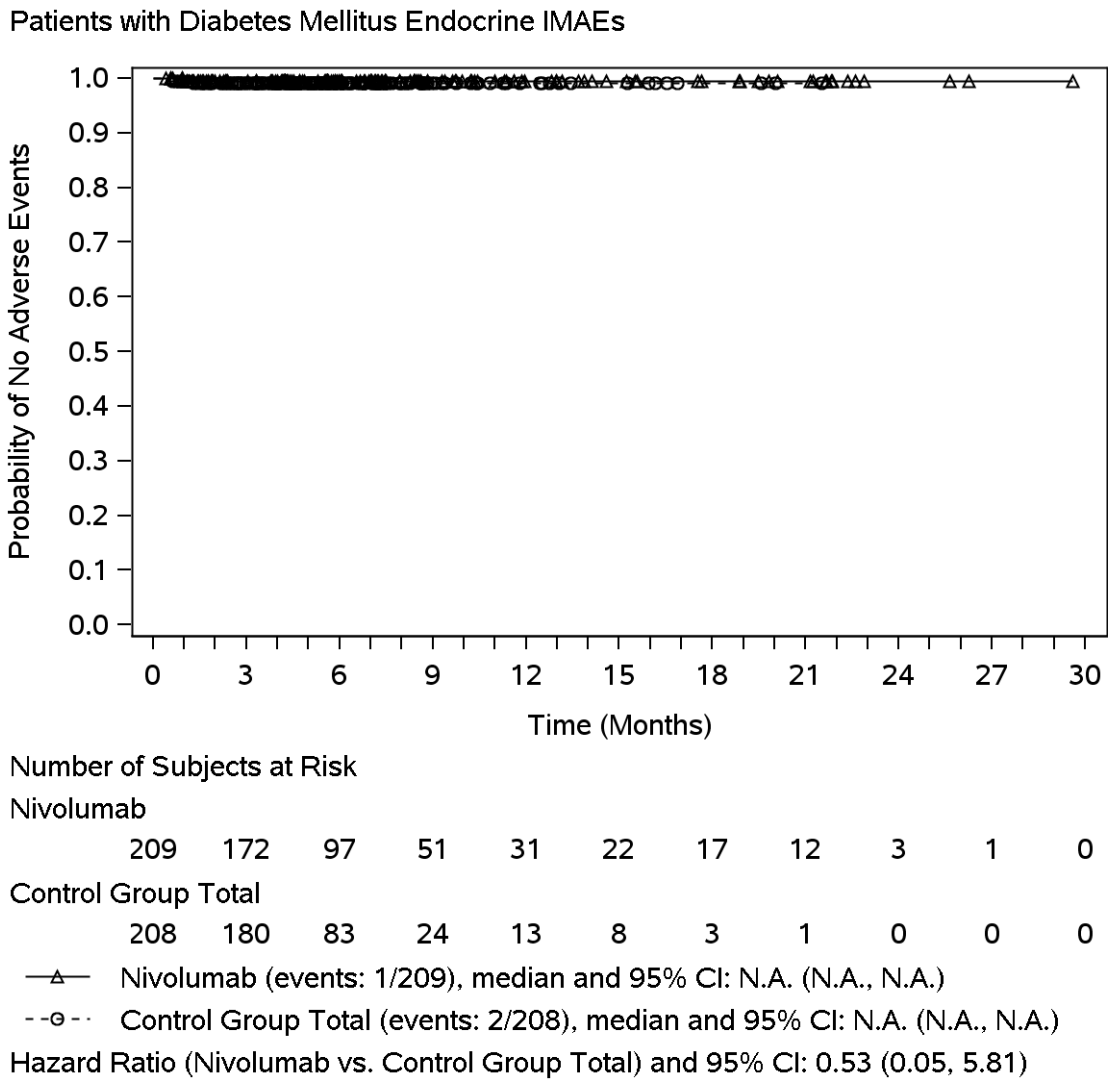
Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

Protocol: CA209473 Page 10 of 12

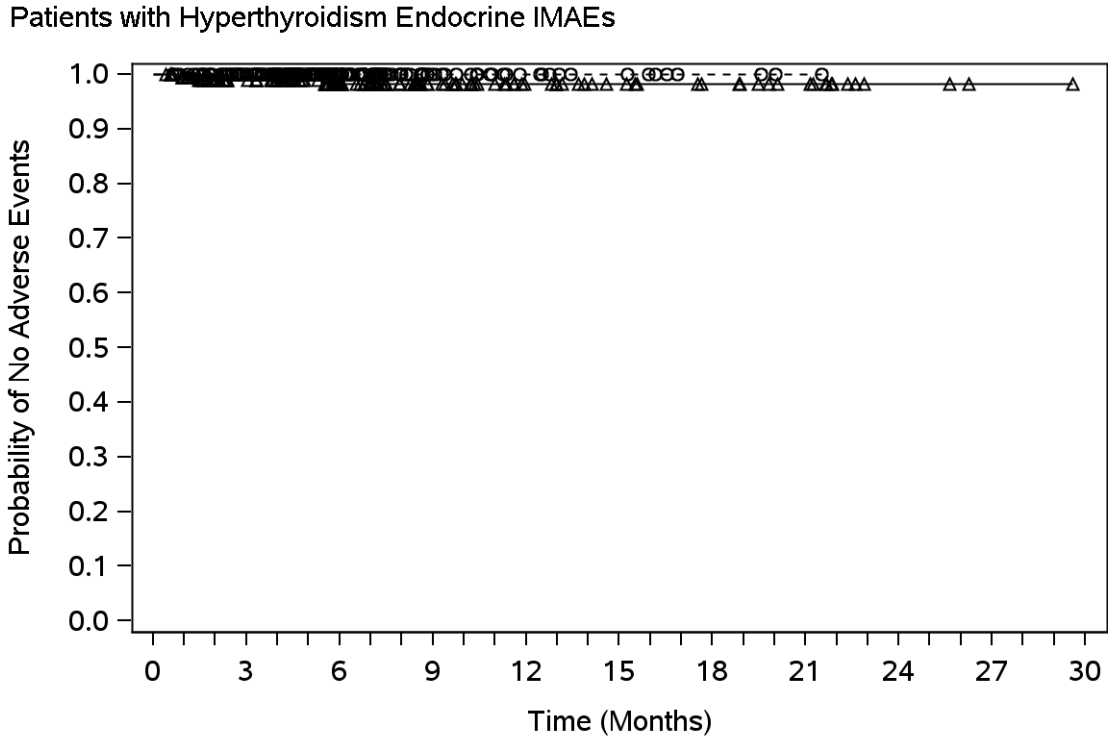
Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

Protocol: CA209473 Page 11 of 12

Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	170	96	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	182	84	25	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 3/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

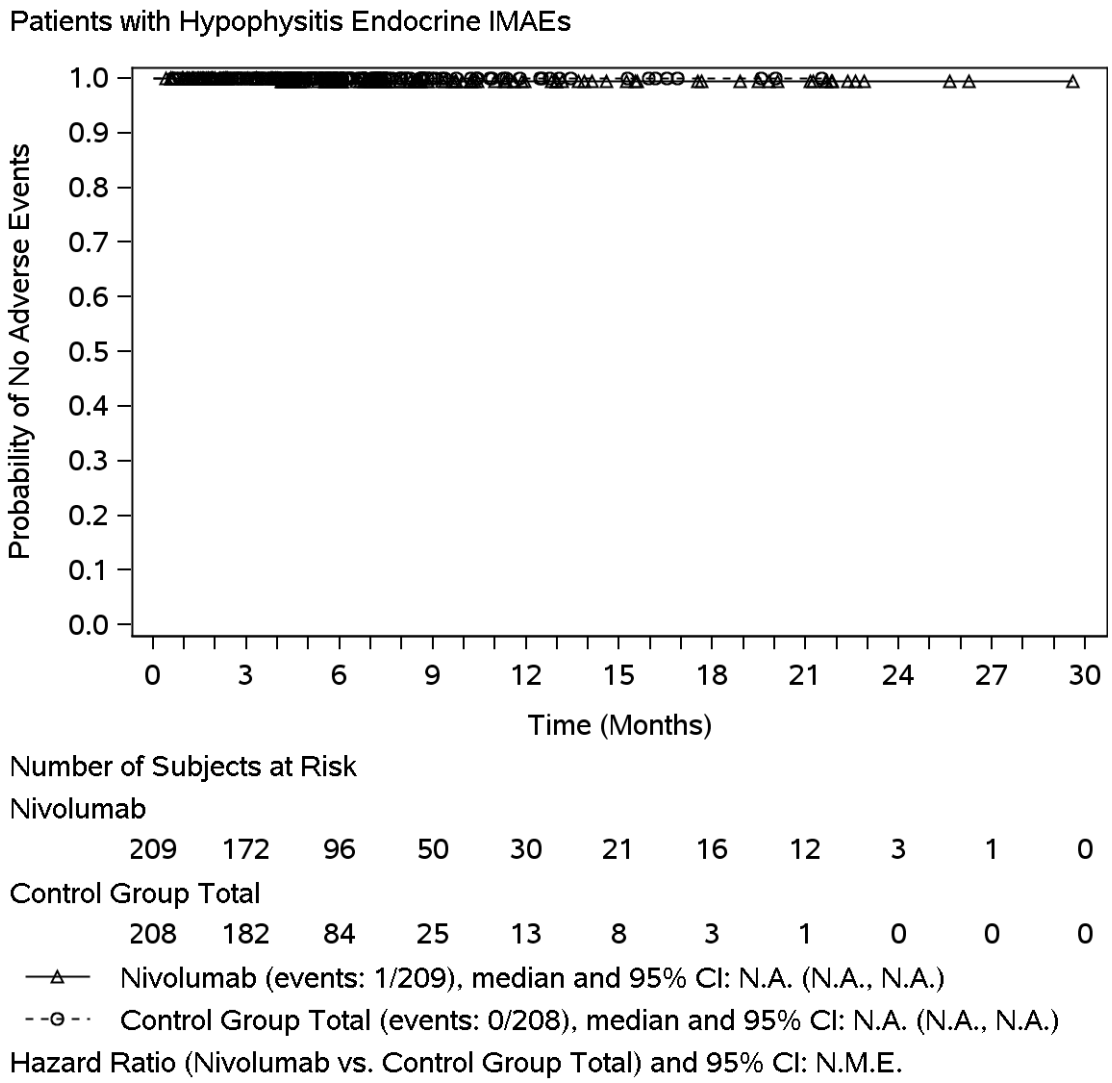
- -○- - Control Group Total (events: 0/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: N.M.E.

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

Protocol: CA209473 Page 12 of 12

Figure 301.1:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

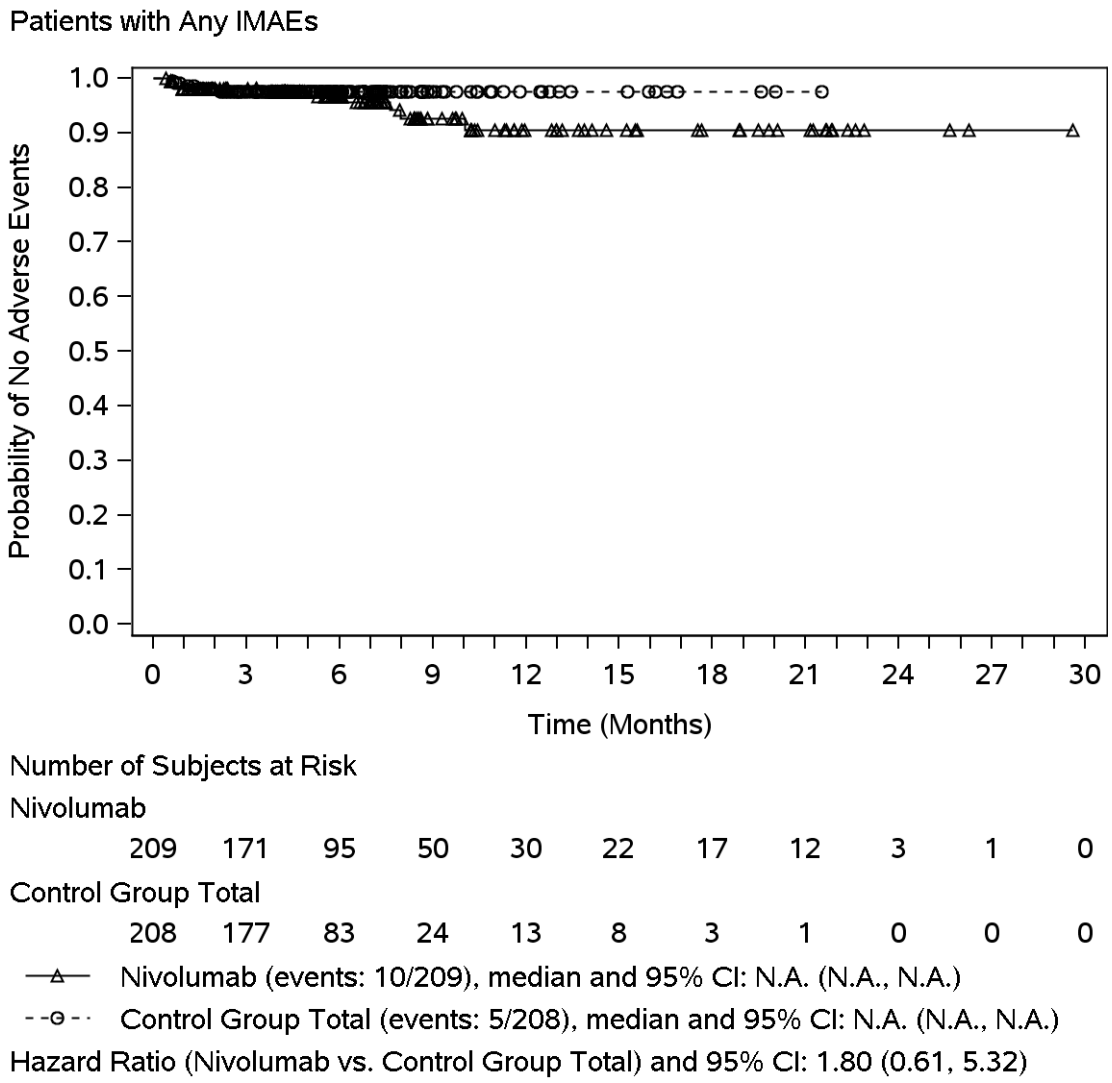


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:20:40

2.3.2.4 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen imUE ≥ Grad 3

Protocol: CA209473 Page 1 of 12

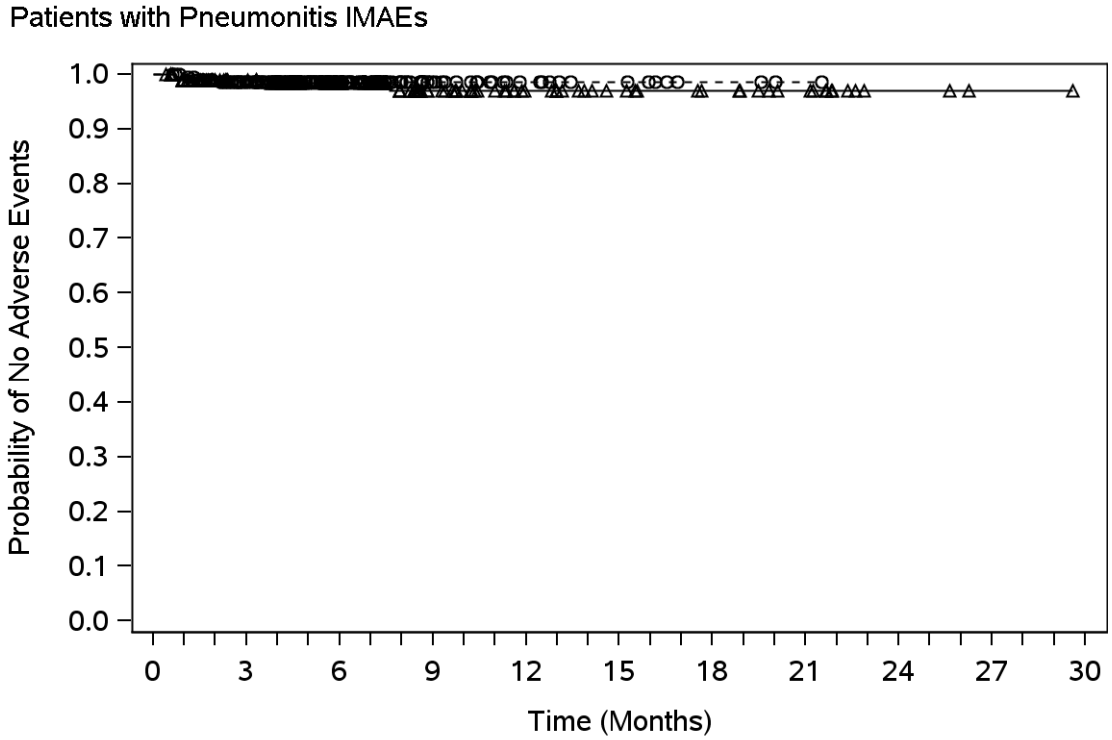
Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

Protocol: CA209473 Page 2 of 12

Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	172	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	179	84	25	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 4/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

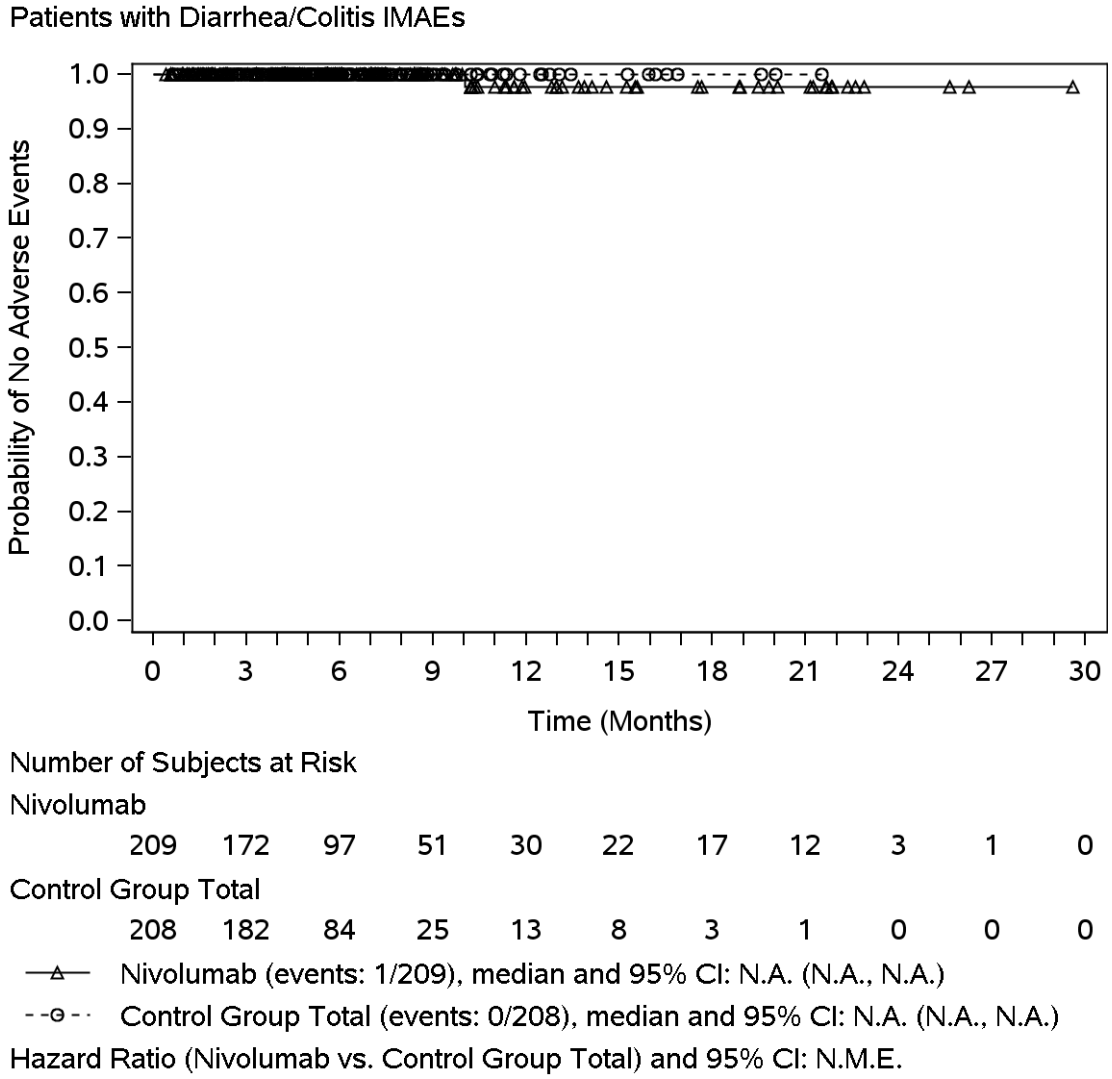
- -○- - Control Group Total (events: 3/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: 1.37 (0.31, 6.11)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

Protocol: CA209473 Page 3 of 12

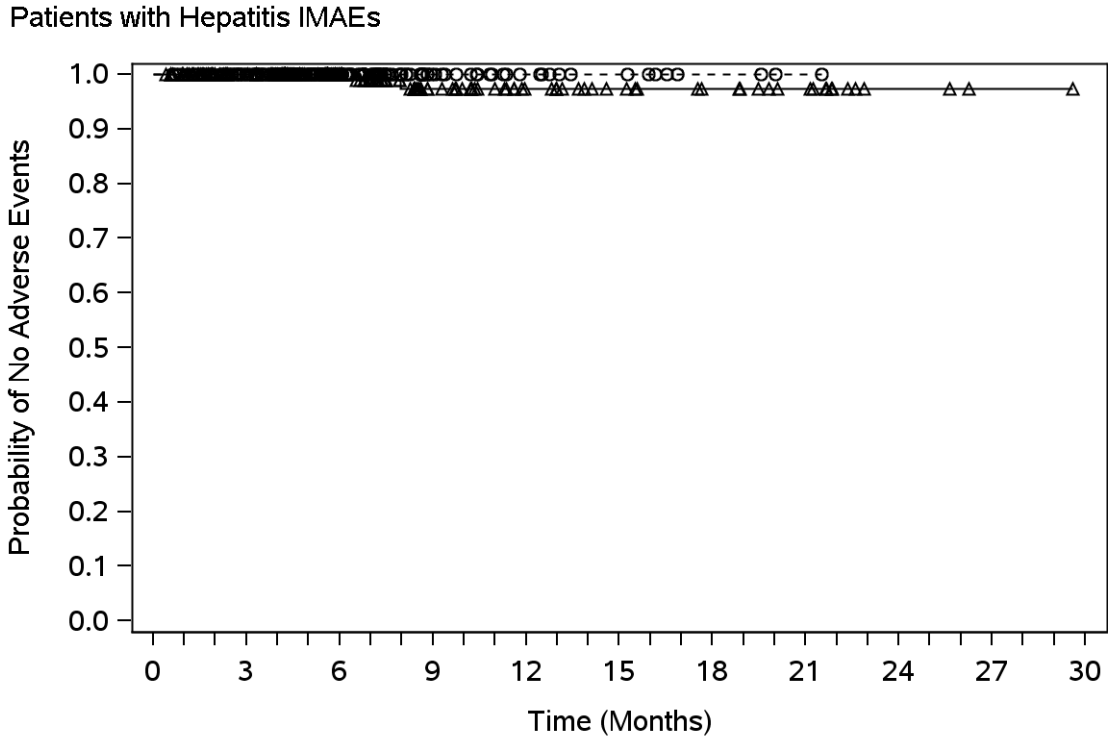
Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

Protocol: CA209473 Page 4 of 12

Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	172	97	50	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	182	84	25	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 2/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

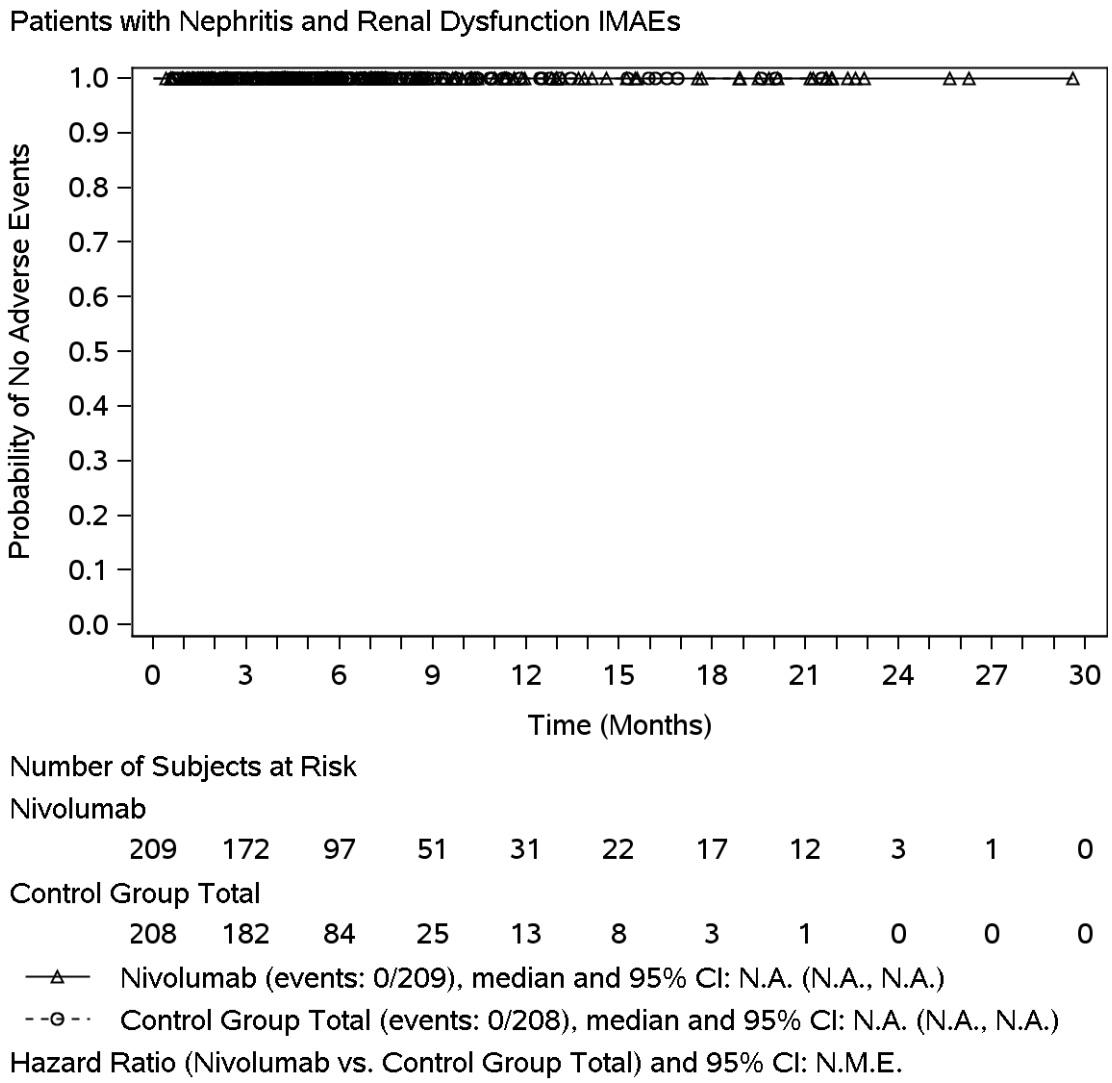
- -○- - Control Group Total (events: 0/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: N.M.E.

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

Protocol: CA209473 Page 5 of 12

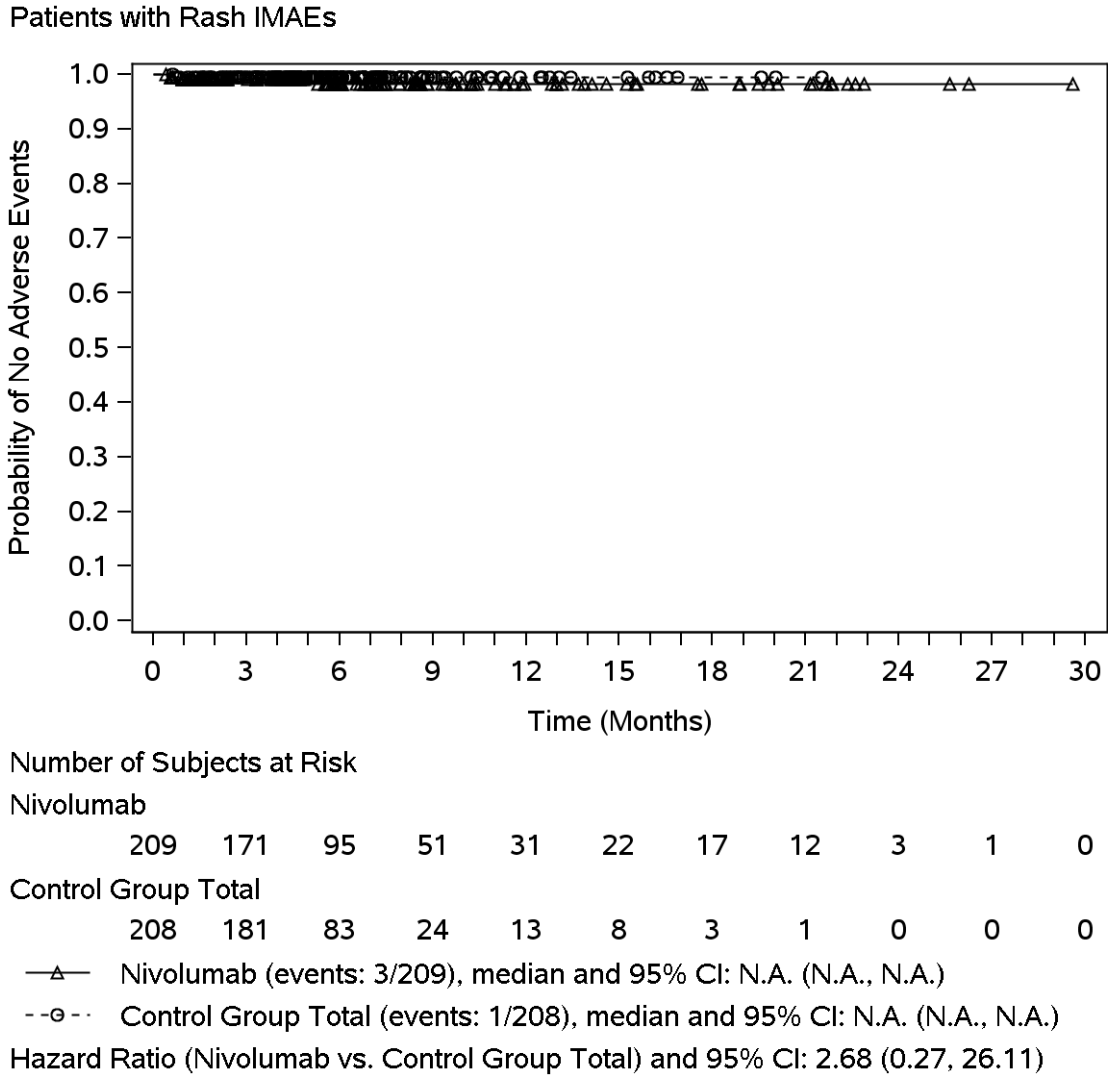
Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

Protocol: CA209473 Page 6 of 12

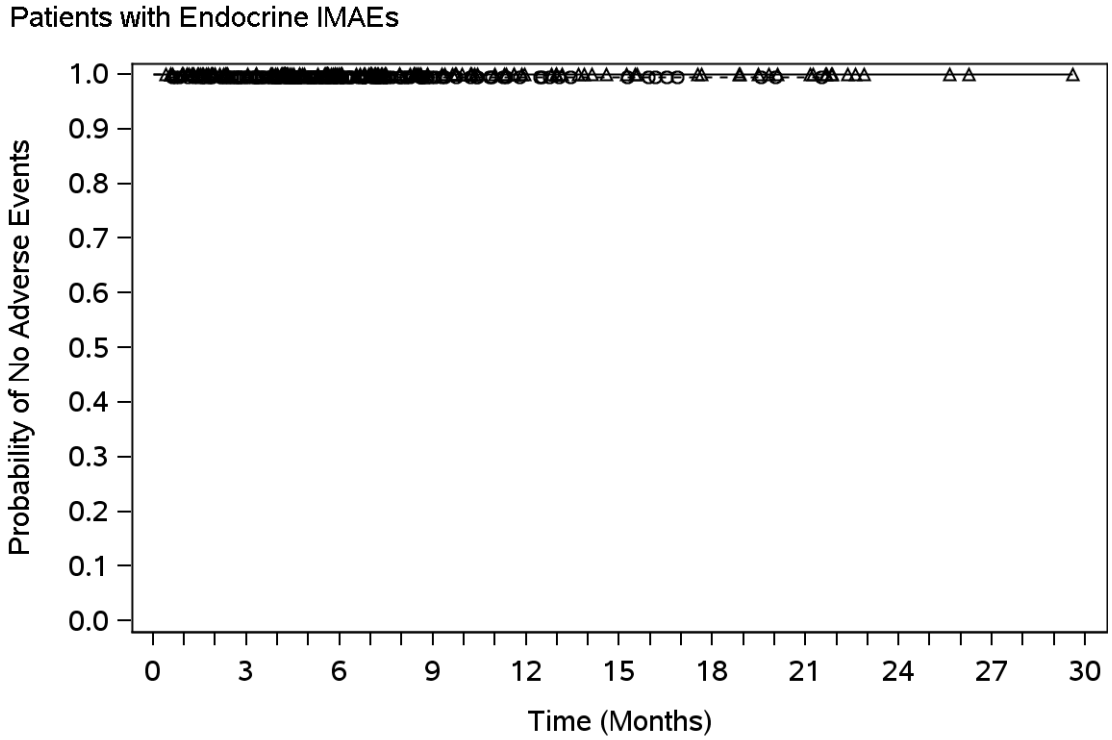
Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

Protocol: CA209473 Page 7 of 12

Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	172	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	181	84	25	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 0/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

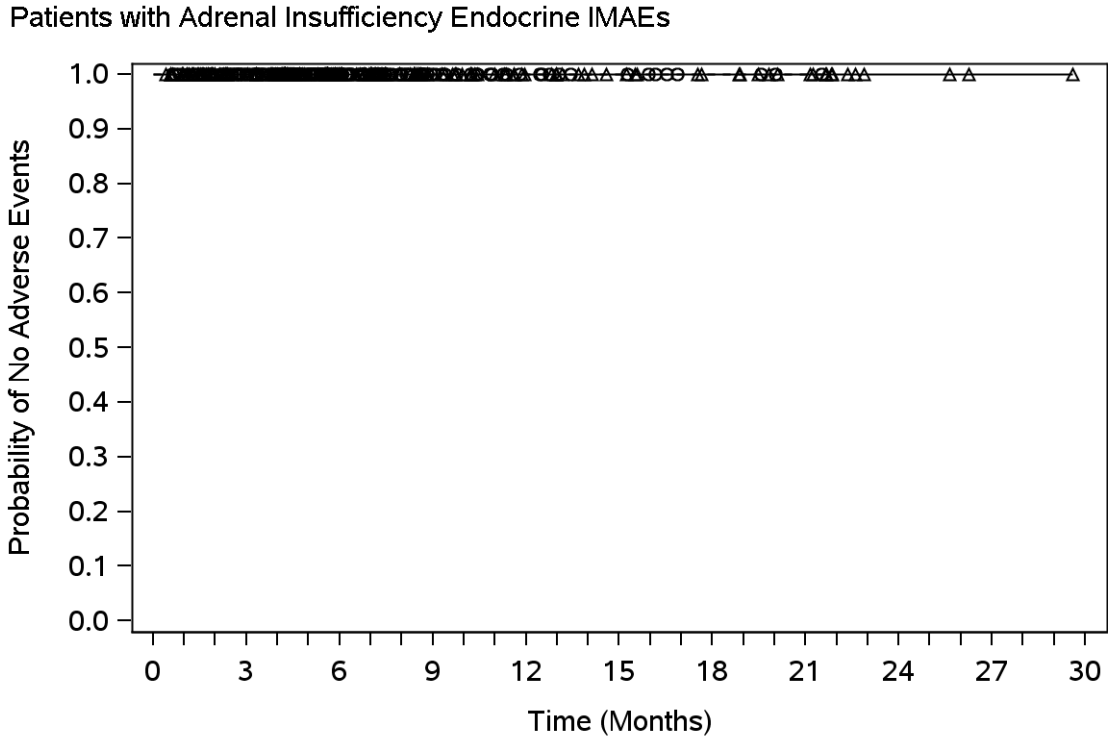
- -○- - Control Group Total (events: 1/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: N.M.E.

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

Protocol: CA209473 Page 8 of 12

Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	172	97	51	31	22	17	12	3	1	0
Control Group Total	208	182	84	25	13	8	3	1	0	0	0

—△— Nivolumab (events: 0/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

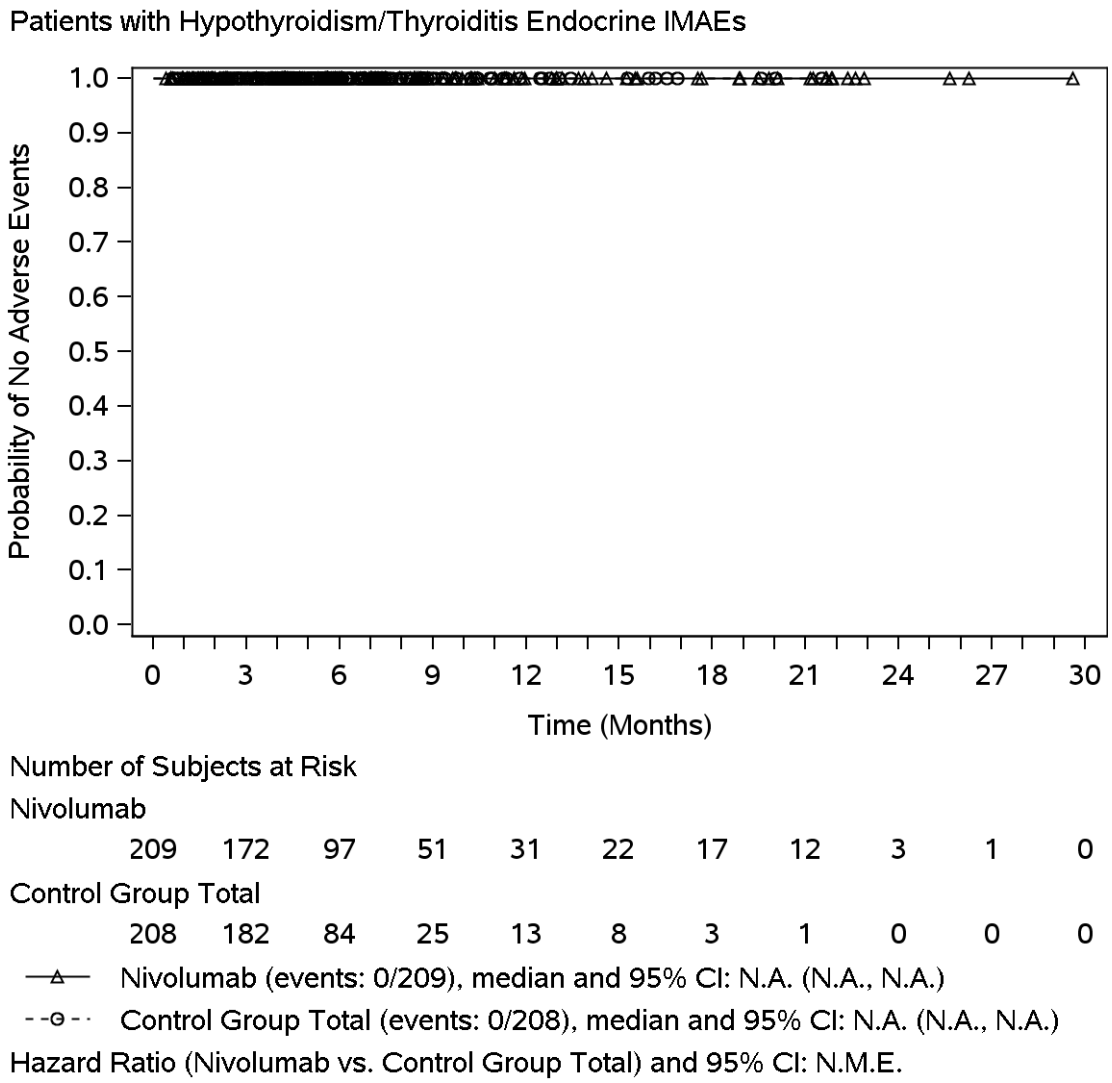
- -○- - Control Group Total (events: 0/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: N.M.E.

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

Protocol: CA209473 Page 9 of 12

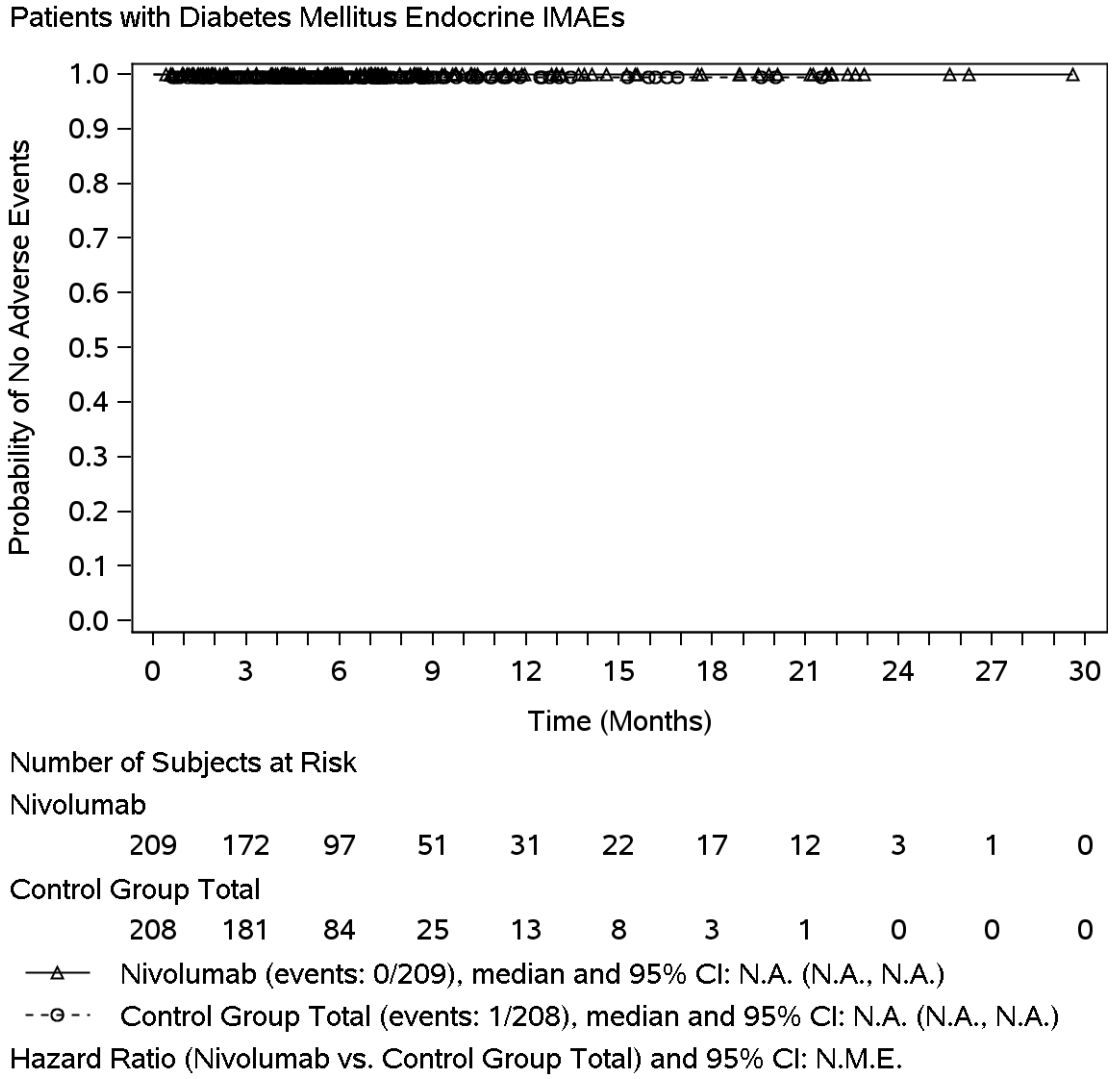
Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

Protocol: CA209473 Page 10 of 12

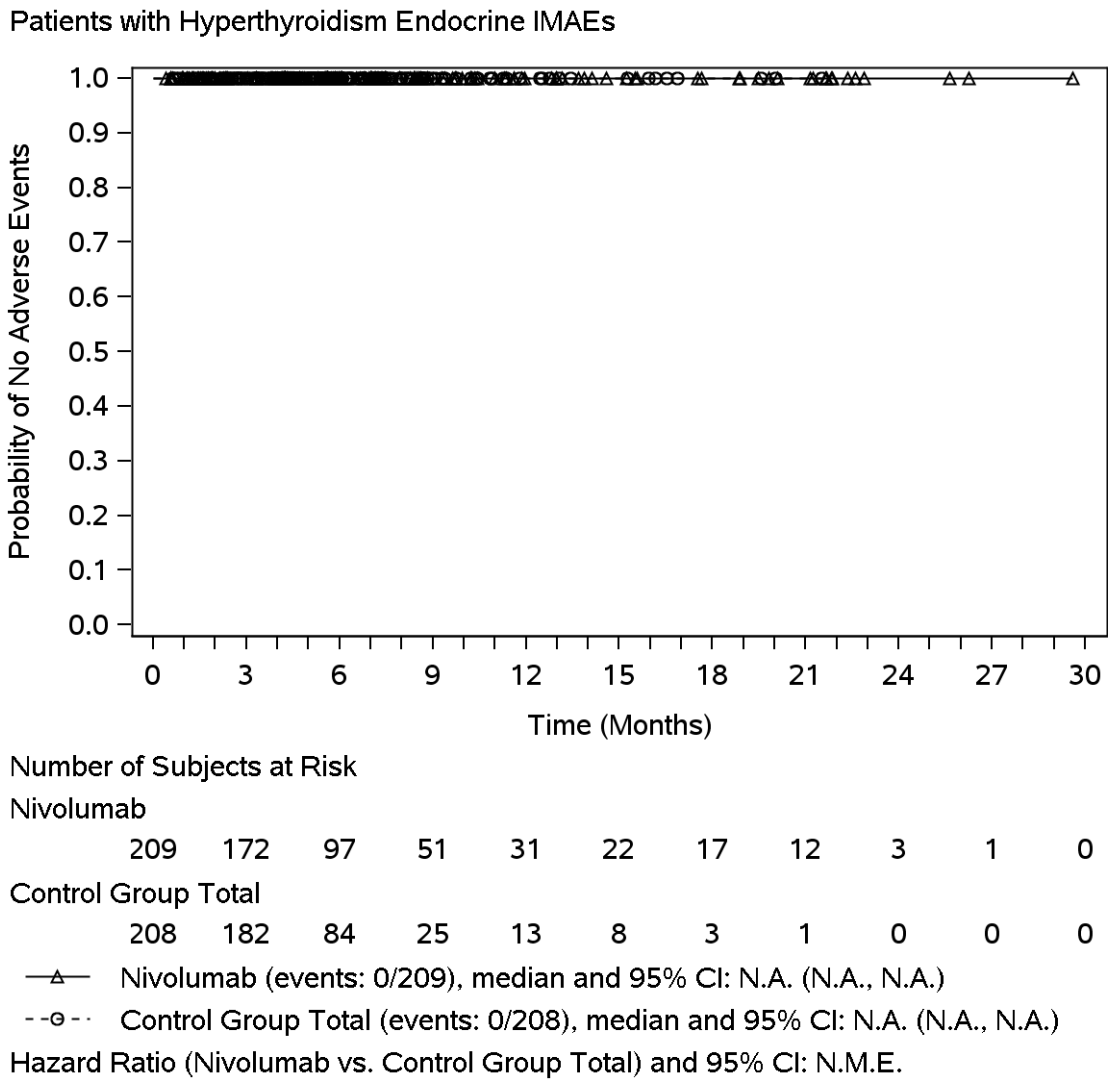
Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

Protocol: CA209473 Page 11 of 12

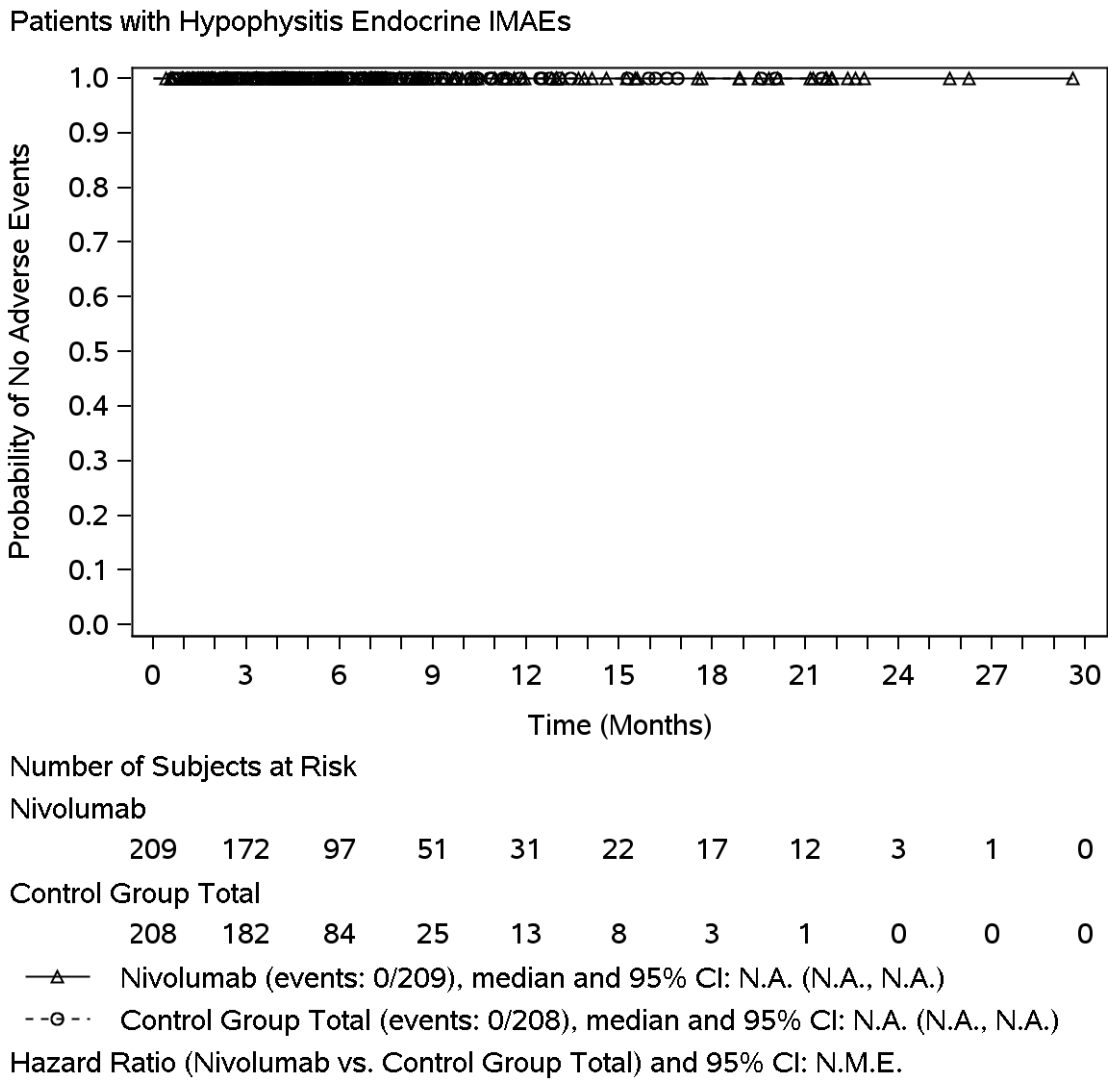
Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

Protocol: CA209473 Page 12 of 12

Figure 301.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Immune-mediated Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

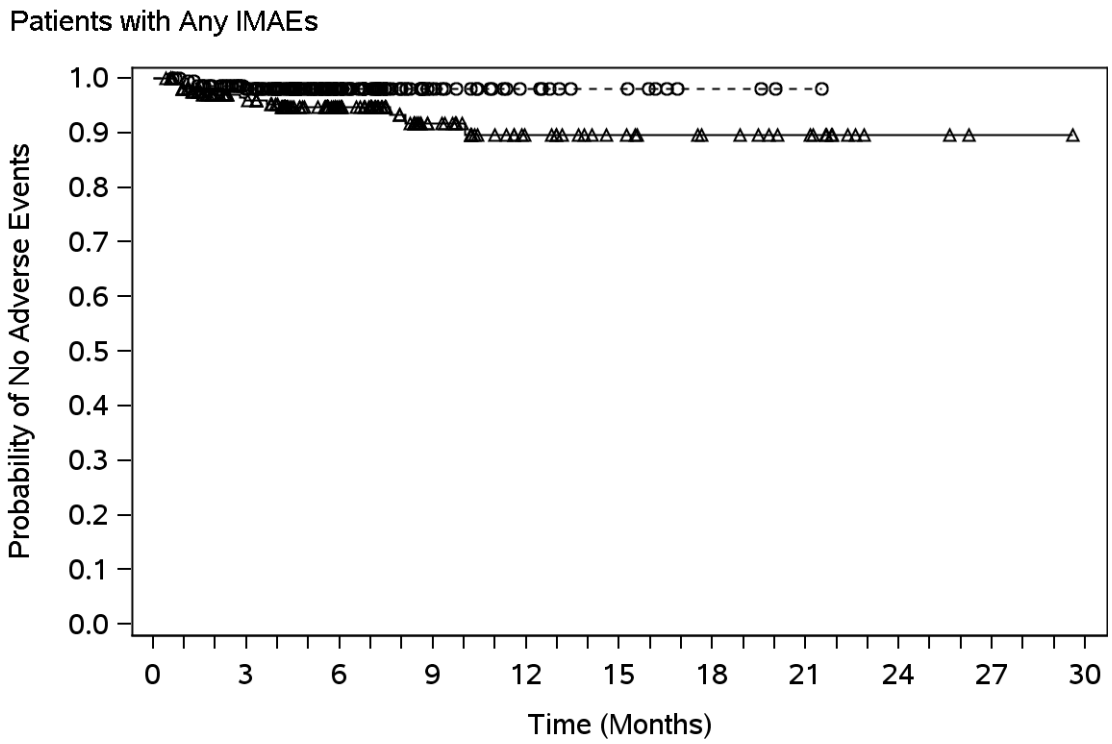


DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:22:46

2.3.2.5 Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen imSUE

Protocol: CA209473 Page 1 of 12

Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



Number of Subjects at Risk

Nivolumab	209	167	95	49	29	21	16	12	3	1	0
Control Group Total	208	178	84	25	13	8	3	1	0	0	0

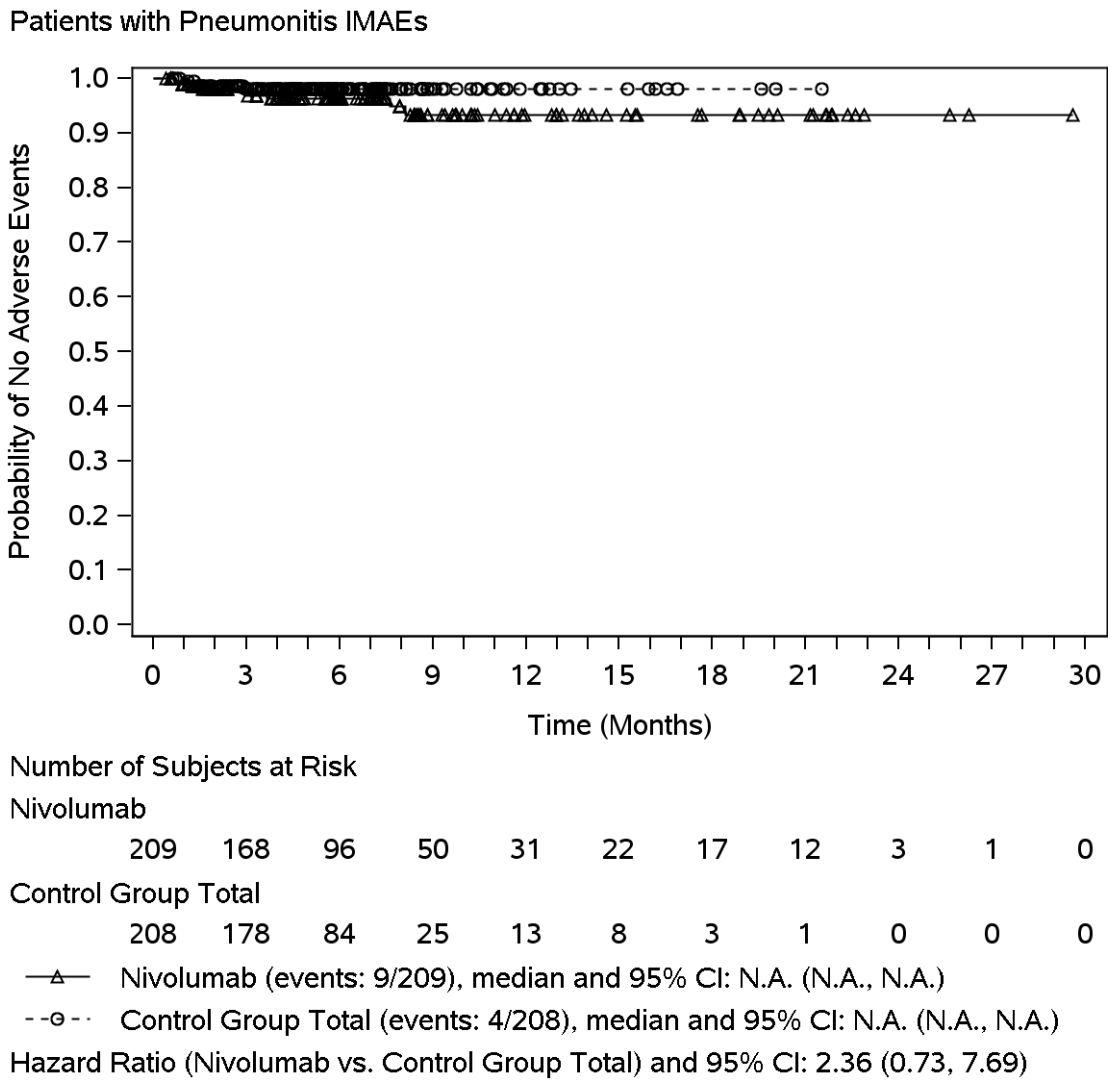
—△— Nivolumab (events: 13/209), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)
- -⊖- - Control Group Total (events: 4/208), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs. Control Group Total) and 95% CI: 3.17 (1.03, 9.79)

DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

Protocol: CA209473 Page 2 of 12

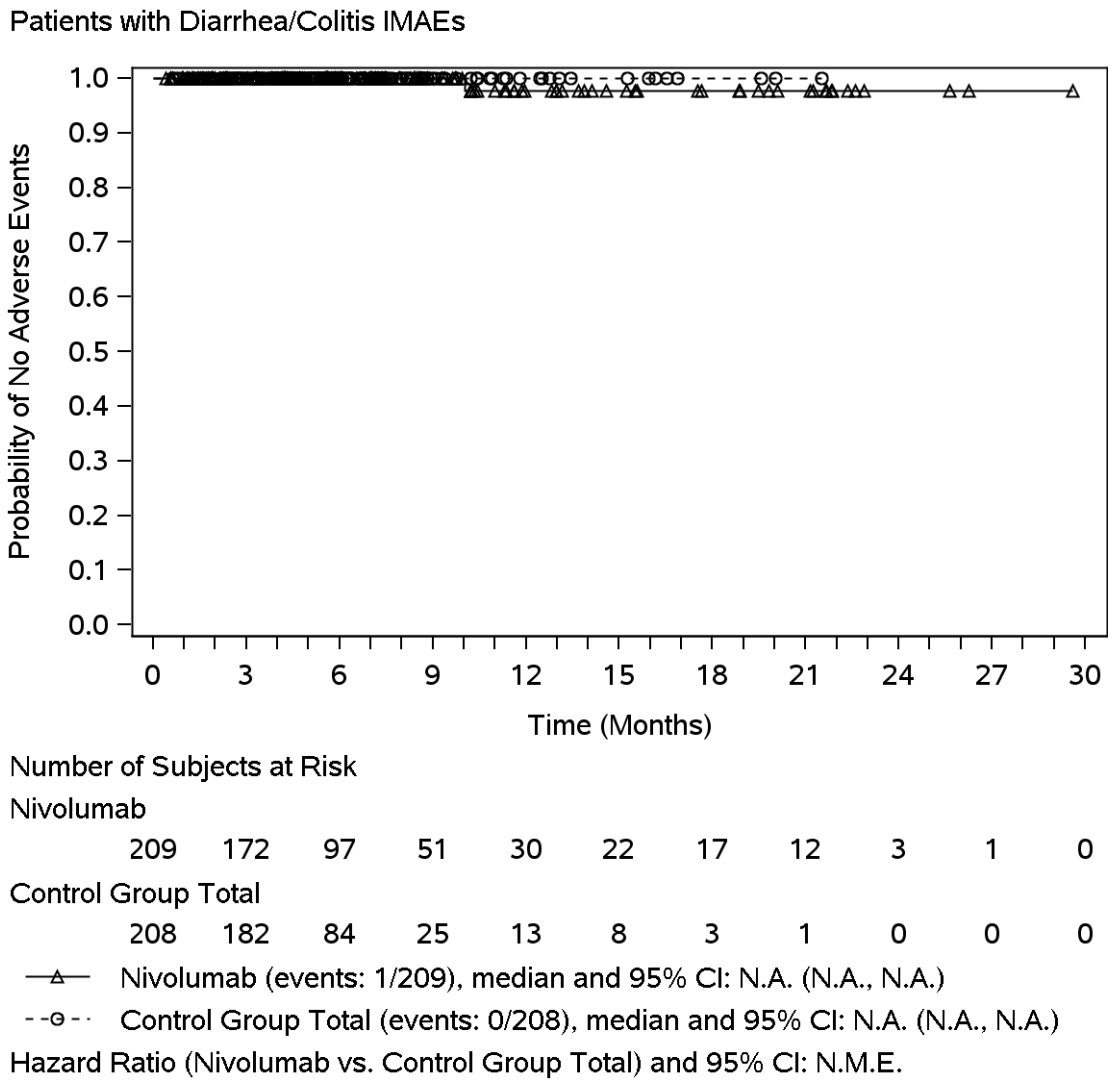
Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

Protocol: CA209473 Page 3 of 12

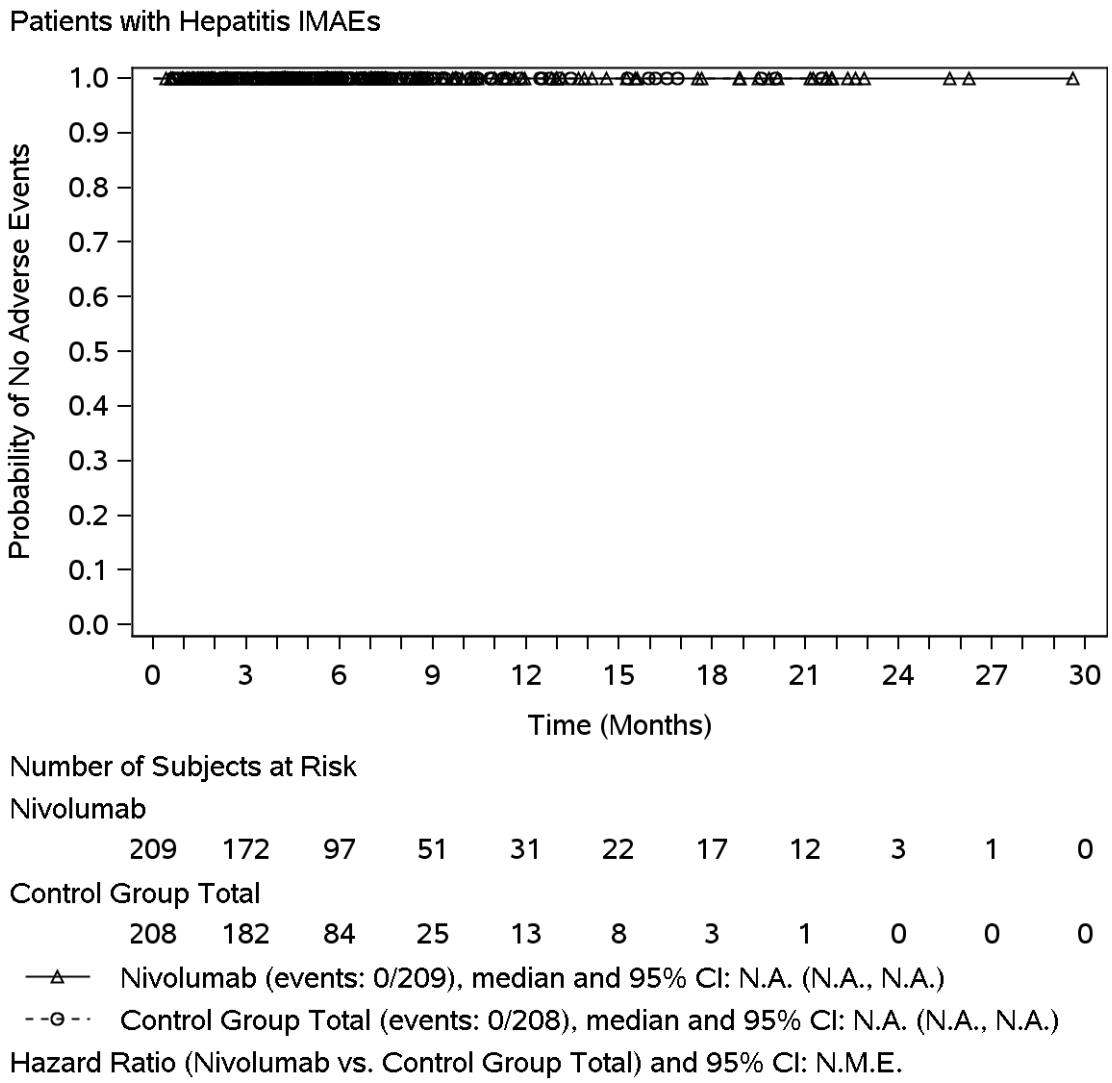
Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

Protocol: CA209473 Page 4 of 12

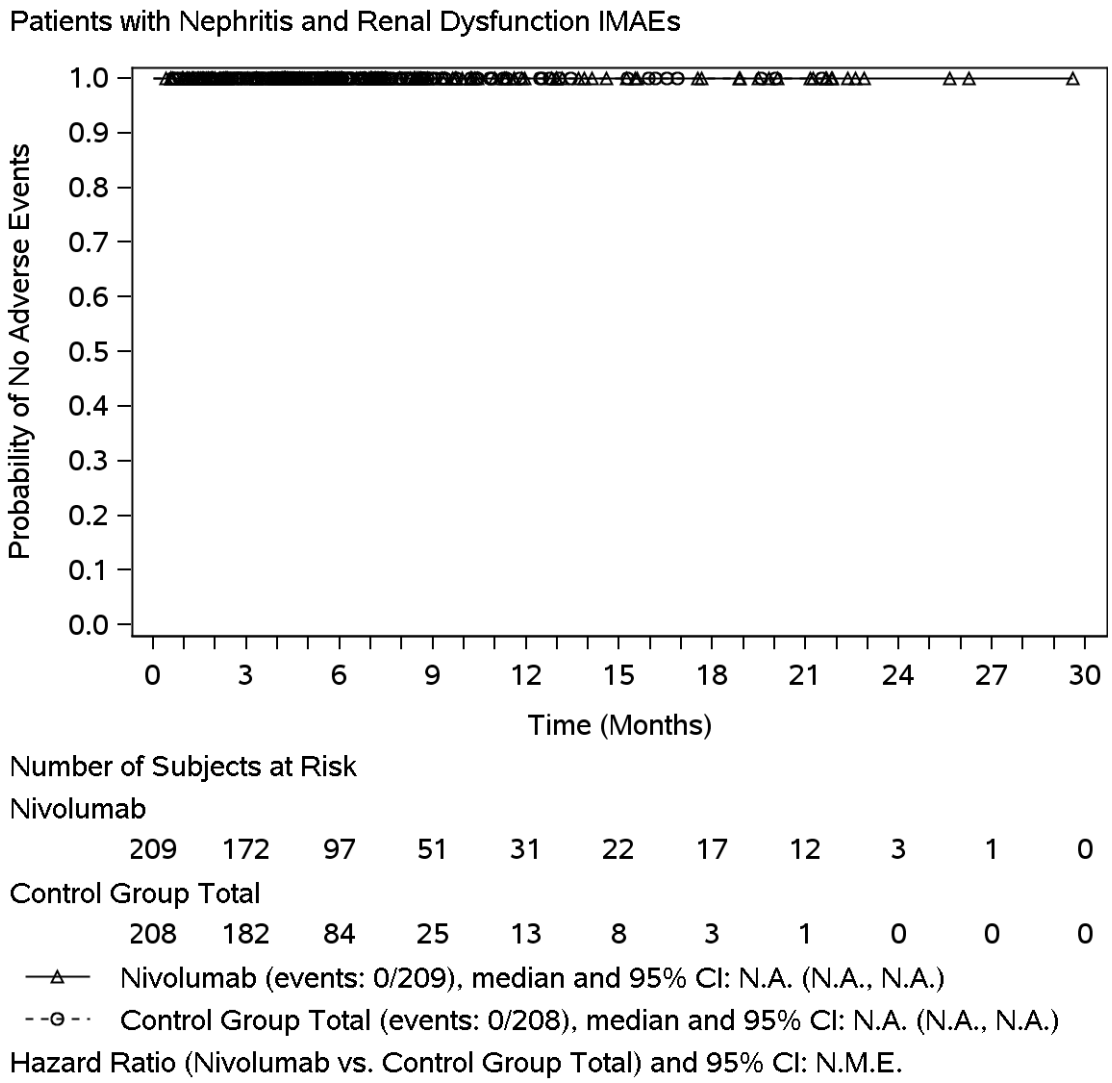
Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

Protocol: CA209473 Page 5 of 12

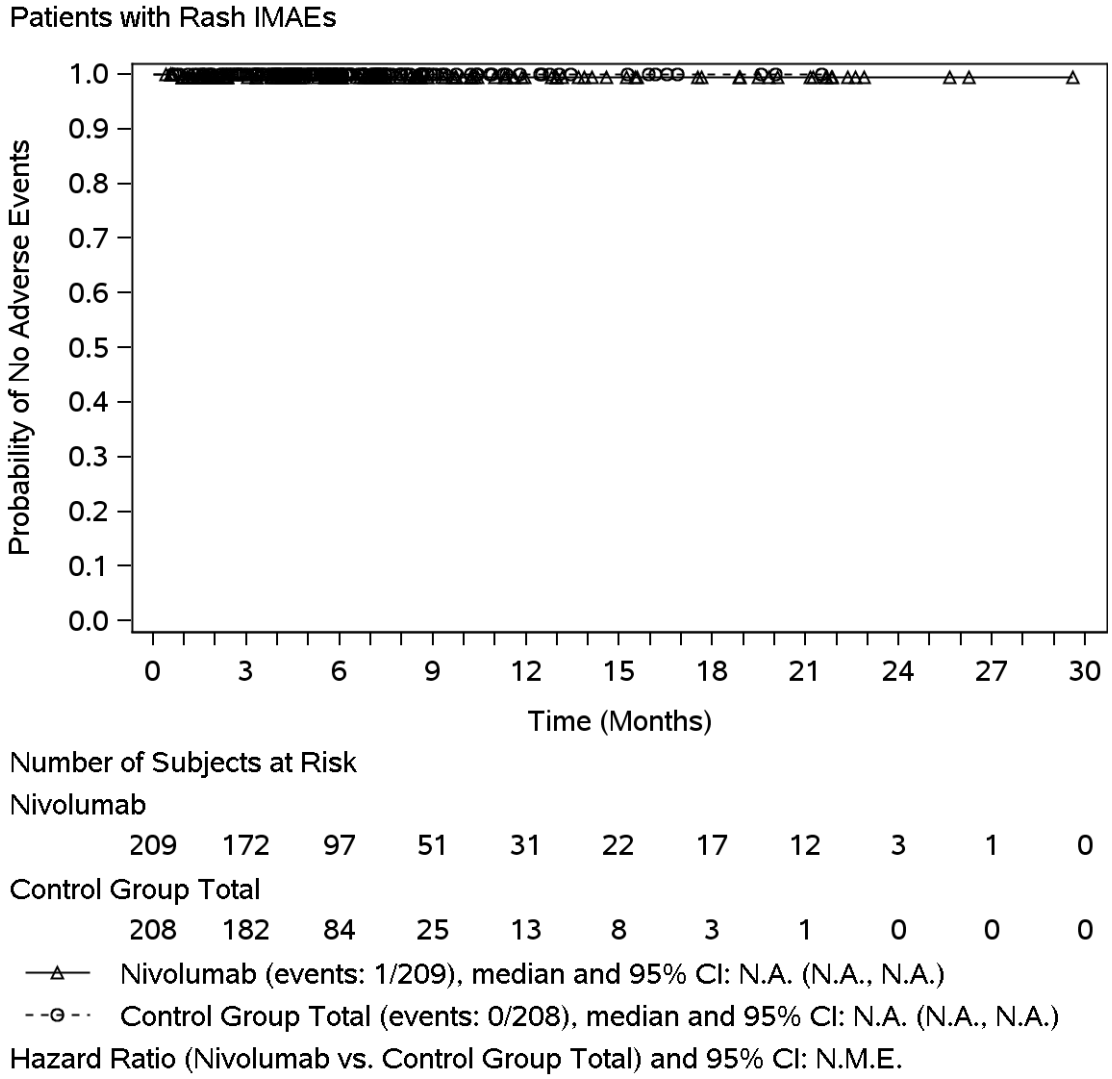
Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

Protocol: CA209473 Page 6 of 12

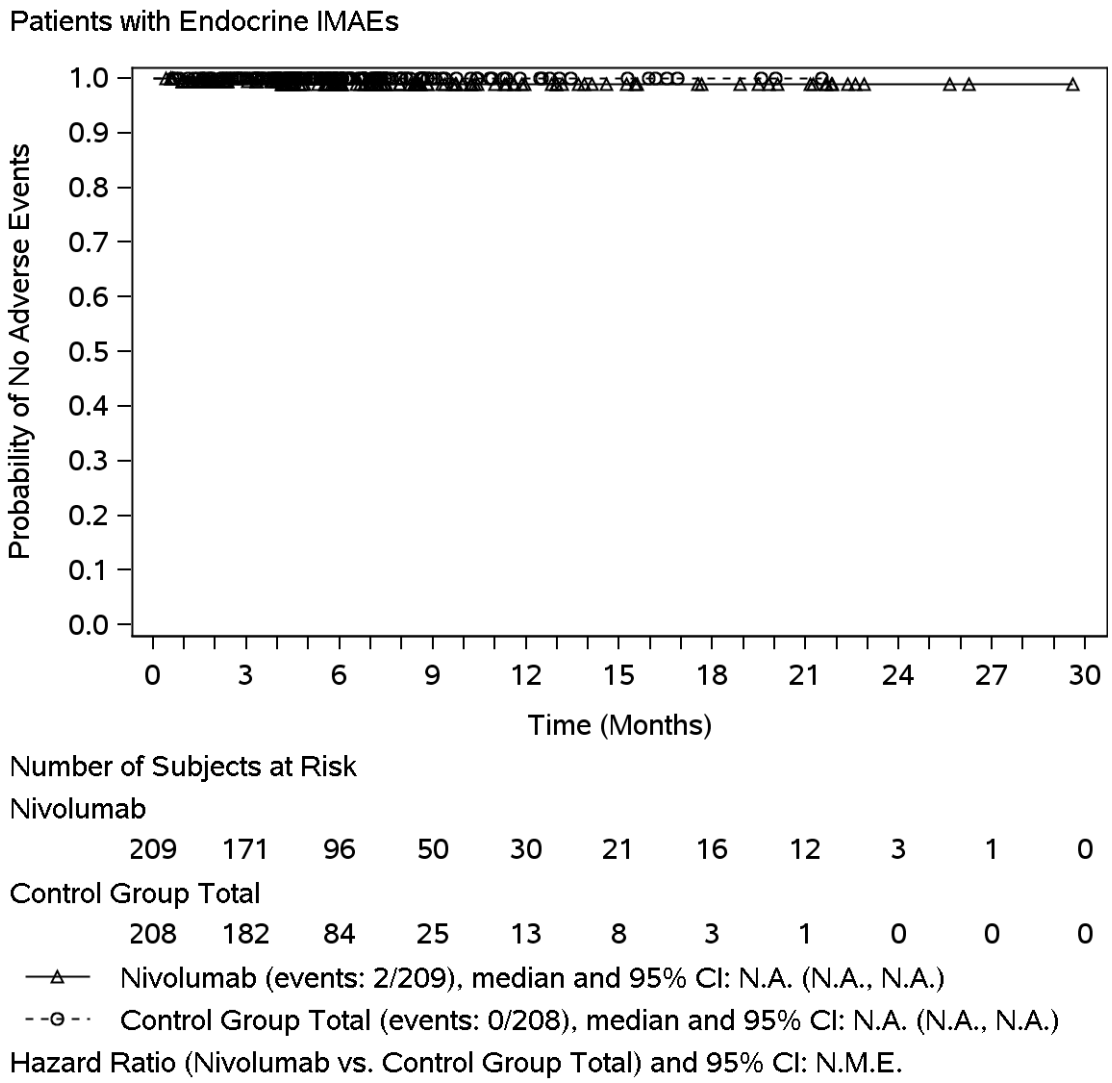
Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

Protocol: CA209473 Page 7 of 12

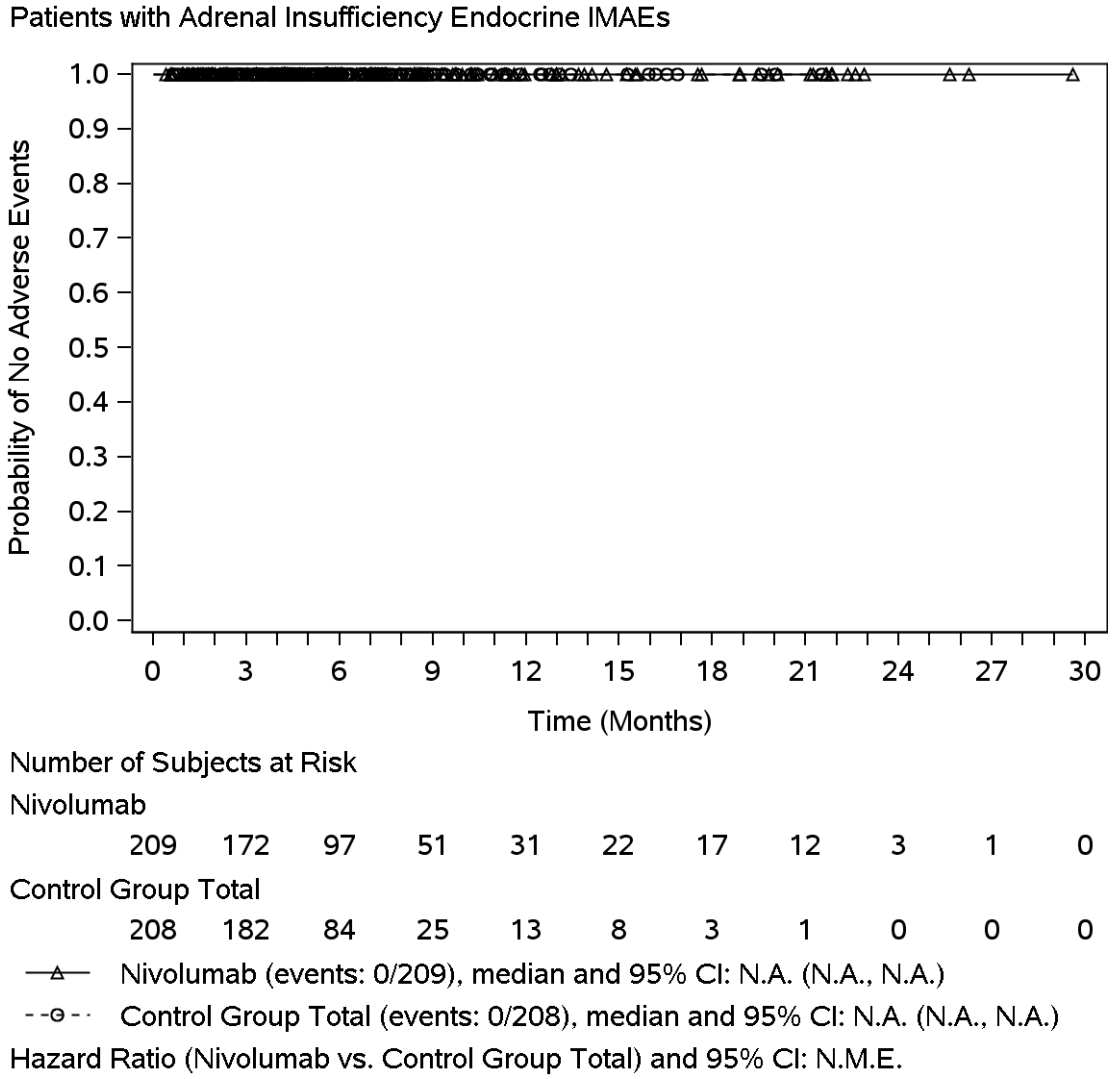
Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

Protocol: CA209473 Page 8 of 12

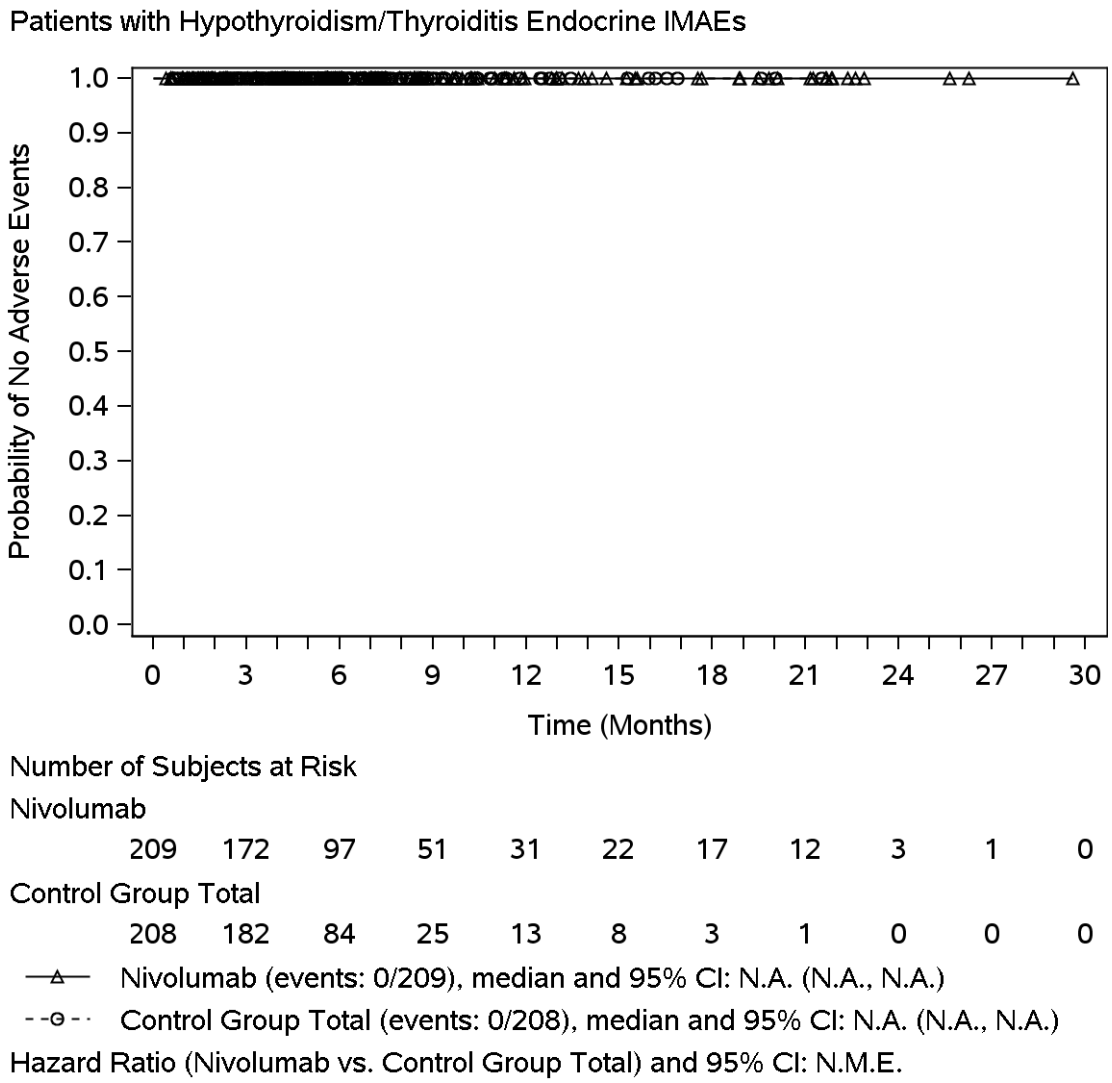
Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

Protocol: CA209473 Page 9 of 12

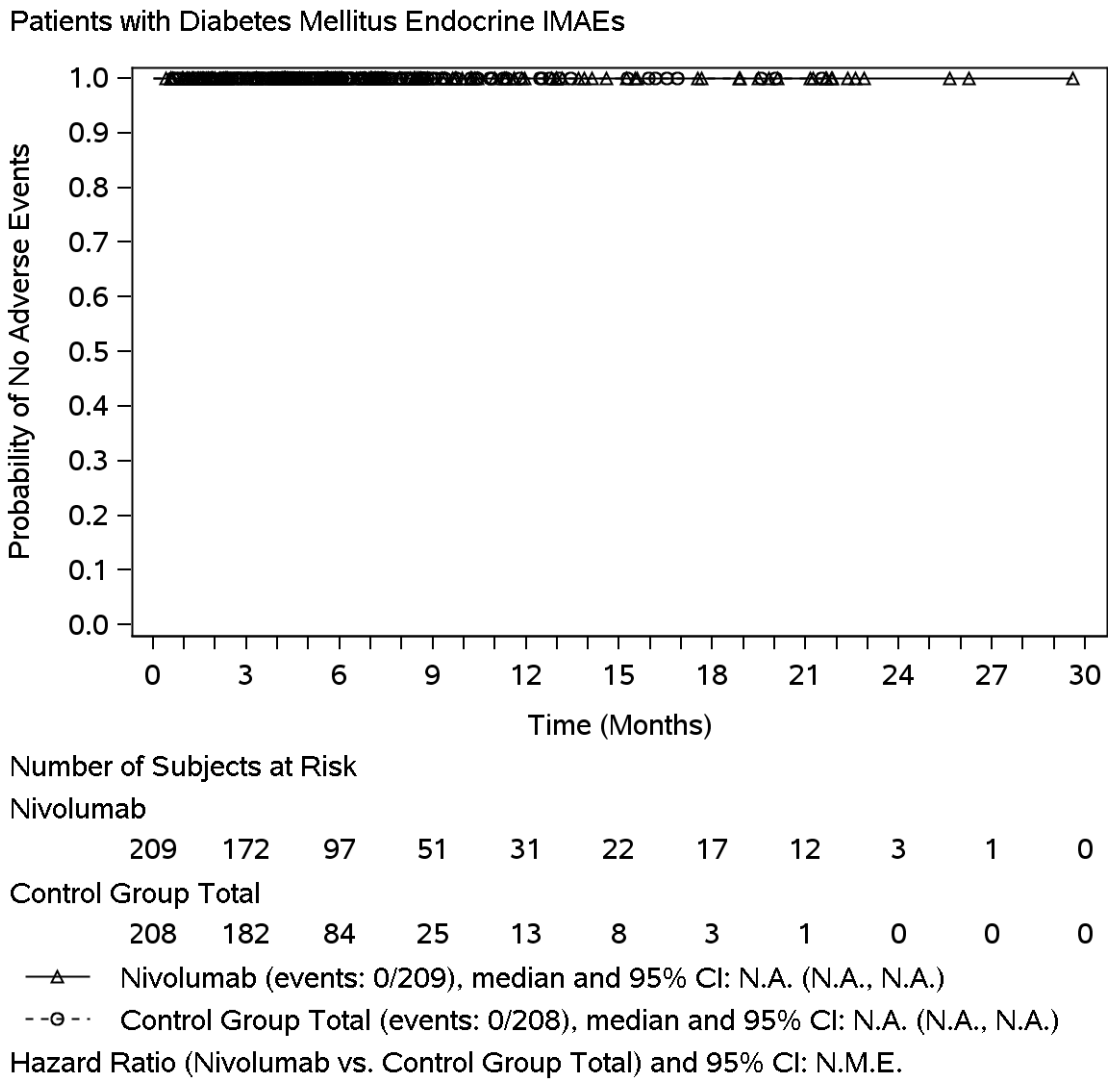
Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

Protocol: CA209473 Page 10 of 12

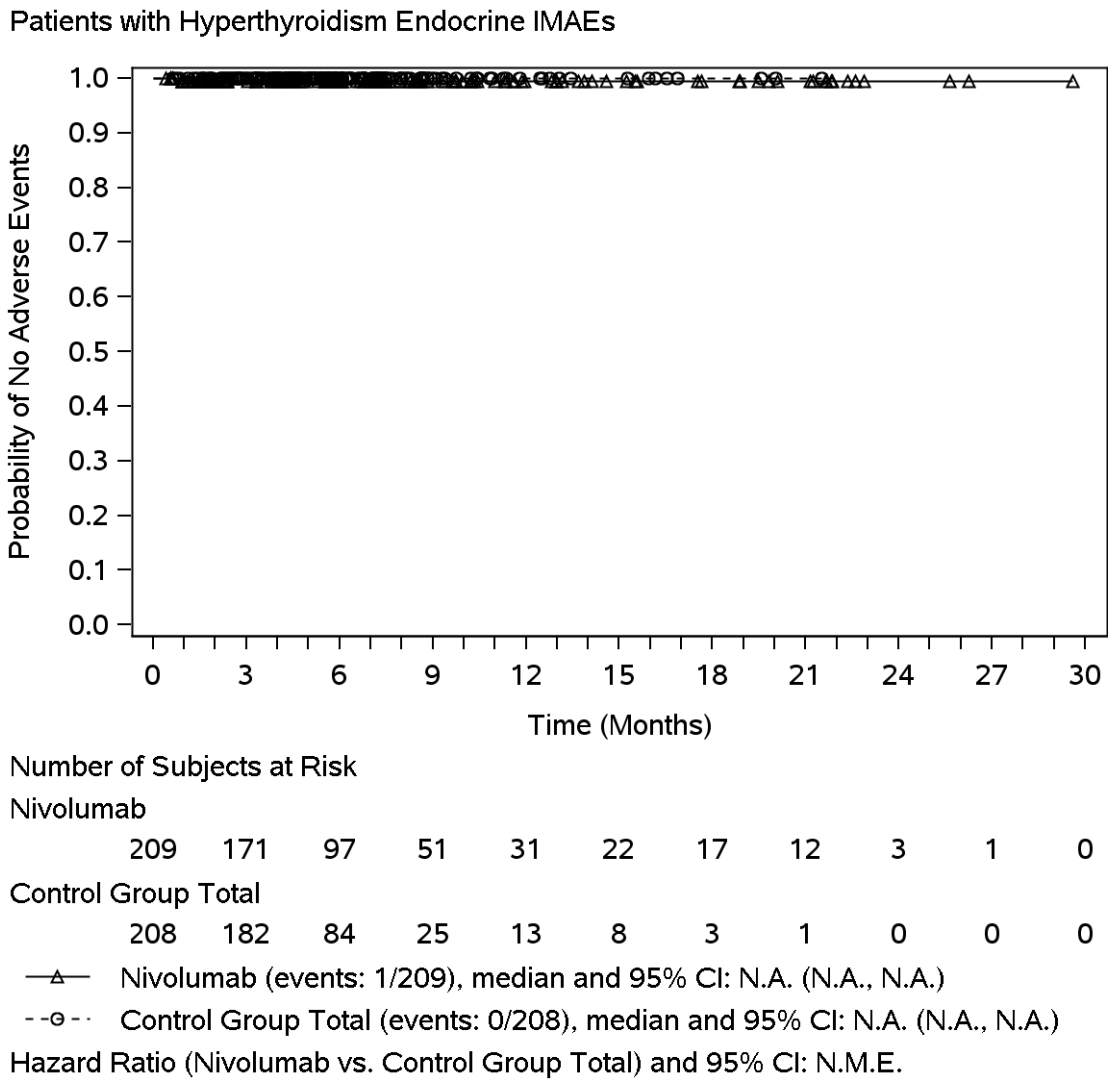
Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

Protocol: CA209473 Page 11 of 12

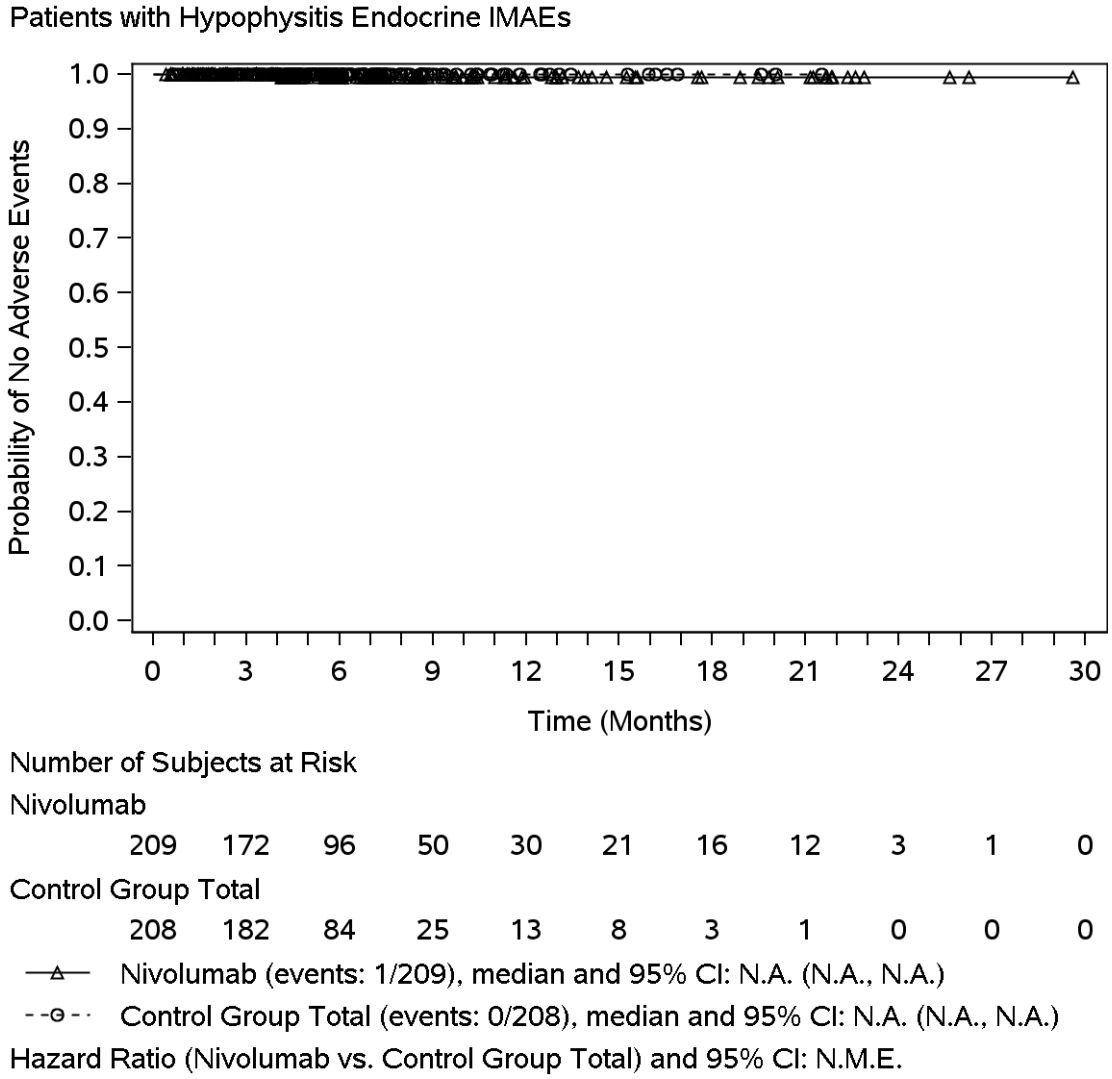
Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

Protocol: CA209473 Page 12 of 12

Figure 301.4:
Kaplan-Meier Plot of Time to any Serious Immune-mediated Adverse Events - All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total



DBL - Dec 2018.
Includes events reported between first dose and 100 days after last dose of study therapy.
Hazard ratio computed using a stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures
Program Name: rg-ae-grae-maono24_fa01-ebr2001.sas 21MAY2020:10:23:50

2.3.3 Weitere UE von besonderem Interesse (OESI)

2.3.3.1 Zeitadjustierte Auswertung zu OESI

Protocol: CA209473 Page 1 of 8

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH ANY OESI	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
OESIS BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										
PATIENTS WITH MYASTHENIC SYNDROME	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH DEMYELINATION	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRE SYNDROME	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH PANCREATITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH UVEITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:28

Protocol: CA209473 Page 2 of 8

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

	Nivolumab				Control Group Total				Nivolumab vs. Control Group Total	
Adverse Events (AE)	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)
PATIENTS WITH ENCEPHALITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH MYOCARDITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH MYOSITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GRAFT VERSUS HOST DISEASE	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH AUTOIMMUNE NEUROPATHY	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH OESIS CTCAE GRADES 1-2	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:28

Protocol: CA209473 Page 3 of 8

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
OESIS CTCAE GRADES 1-2 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										
PATIENTS WITH MYASTHENIC SYNDROME	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH DEMYELINATION	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRE SYNDROME	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH PANCREATITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH UVEITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH ENCEPHALITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:28

Protocol: CA209473 Page 4 of 8

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

Adverse Events (AE)	Nivolumab N	Nivolumab Patients with Event n (%)	Nivolumab Censored Patients n (%)	Nivolumab KME [95%CI] (mon) (1)	Control Group Total N	Control Group Total Patients with Event n (%)	Control Group Total Censored Patients n (%)	Control Group Total KME [95%CI] (mon) (1)	Nivolumab vs. Control Group Total HR [95%CI] (2)	Nivolumab vs. Control Group Total P-value (3)
PATIENTS WITH MYOCARDITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH MYOSITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GRAFT VERSUS HOST DISEASE	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH AUTOIMMUNE NEUROPATHY	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH OESIS CTCAE GRADES >=3	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
OESIS CTCAE GRADES >=3 BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:28

Protocol: CA209473 Page 5 of 8

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

	Nivolumab				Control Group Total				Nivolumab vs. Control Group Total	
Adverse Events (AE)	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)
PATIENTS WITH MYASTHENIC SYNDROME	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH DEMYELINATION	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRE SYNDROME	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH PANCREATITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH UVEITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH ENCEPHALITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH MYOCARDITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:28

Protocol: CA209473 Page 6 of 8

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

	Nivolumab				Control Group Total				Nivolumab vs. Control Group Total	
Adverse Events (AE)	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)
PATIENTS WITH MYOSITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GRAFT VERSUS HOST DISEASE	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH AUTOIMMUNE NEUROPATHY	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH SERIOUS OESIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
SERIOUS OESIS BY CATEGORY ACCORDING TO MEDDRA VERSION 21.1										
PATIENTS WITH MYASTHENIC SYNDROME	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:28

Protocol: CA209473 Page 7 of 8

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

	Nivolumab				Control Group Total				Nivolumab vs. Control Group Total	
Adverse Events (AE)	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)
PATIENTS WITH DEMYELINATION	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRE SYNDROME	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH PANCREATITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH UVEITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH ENCEPHALITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH MYOCARDITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH MYOSITIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:28

Protocol: CA209473 Page 8 of 8

Time-Adjusted Analyses of Other Events of Special Interest on Hazard Ratio
All Treated Subjects - Nivolumab vs. Control Group Total

	Nivolumab				Control Group Total				Nivolumab vs. Control Group Total	
Adverse Events (AE)	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)
PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH GRAFT VERSUS HOST DISEASE	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.
PATIENTS WITH AUTOIMMUNE NEUROPATHY	209	0	209(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	208	0	208(100.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.M.E.	N.A.

DBL - Dec 2018.
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 Nivolumab or Control Group Total, presentation of HR as n.m.e. (1) KME of median time to first AE.
(2) Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is Nivolumab over Control Group Total.
(3) Log-rank Test Stratified by location (Japan, ROW), number of organs with metastases (=<1, >=2) and PD-L1 expression (>=1%, <1% or indeterminate) as entered into the IWRS.
Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-aetahrx-ebr2001.sas 08MAY2020:07:43:28